

|    |                 |                 |                               |                 |                 |      |      |
|----|-----------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|------|------|
| 1  | связь           | связь           | –                             | Н               | Н               | 88,5 | >100 |
| 2  | связь           | связь           | –                             | CH <sub>3</sub> | Н               | >100 | 40,3 |
| 3  | CH <sub>2</sub> | –               | –                             | Н               | Н               | 54,6 | >100 |
| 4  | CH              | –               | CH <sub>3</sub>               | Н               | Н               | 8,4  | >100 |
| 5  | CH              | –               | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | Н               | Н               | >100 | 19,0 |
| 6  | CH <sub>2</sub> | –               | –                             | Н               | CH <sub>3</sub> | 6,1  | >100 |
| 7  | CH              | –               | CH <sub>3</sub>               | Н               | CH <sub>3</sub> | 78,1 | >100 |
| 8  | CH <sub>2</sub> | –               | –                             | CH <sub>3</sub> | Н               | 0,7  | 43,1 |
| 9  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | –                             | Н               | Н               | 86,4 | >100 |
| 10 | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | –                             | Н               | CH <sub>3</sub> | 19,9 | >100 |

Установлено, что в ряду 1-(бензилоксиметил)-5-(фениламино)урацила введение метильных групп в ариламиновый фрагмент значительно повышает эффективную концентрацию с одновременным понижением цитотоксического порога (соединение 2). И наоборот, в ряду 1-(бензилоксиметил)-5-(бензиламино)урацила введение дополнительных метильных групп в ариламиновый фрагмент на порядок понижает эффективную концентрацию (соединения 4 и 6) с сохранением низкой цитотоксичности, причем для соединения 8 этого ряда эффективная концентрация снизилась на два порядка при значительно меньшем повышении цитотоксичности. Было отмечено, что введение пропильного фрагмента (соединение 5) значительно повышало эффективную и понижало цитотоксическую концентрации.

В ряду соединений ряда 1-(бензилоксиметил)-5-(фенетиламино)урацила дополнительное метилирование также оказывает существенное влияние на величину эффективной и цитотоксической концентраций, при этом введение метильной группы к экзоциклическому атому азота усиливает противовирусный эффект более, чем в 4 раза (ср. соединения 9 и 10).

Таким образом, наиболее выраженные антивирусные свойства в отношении ВИЧ-1 *in vitro* продемонстрировал 1-(бензилоксиметил)-5-(3,5-диметилбензиламино)урацил, который может служить основой для дальнейшей модификации с целью поиска новых высокоактивных антиретровирусных лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

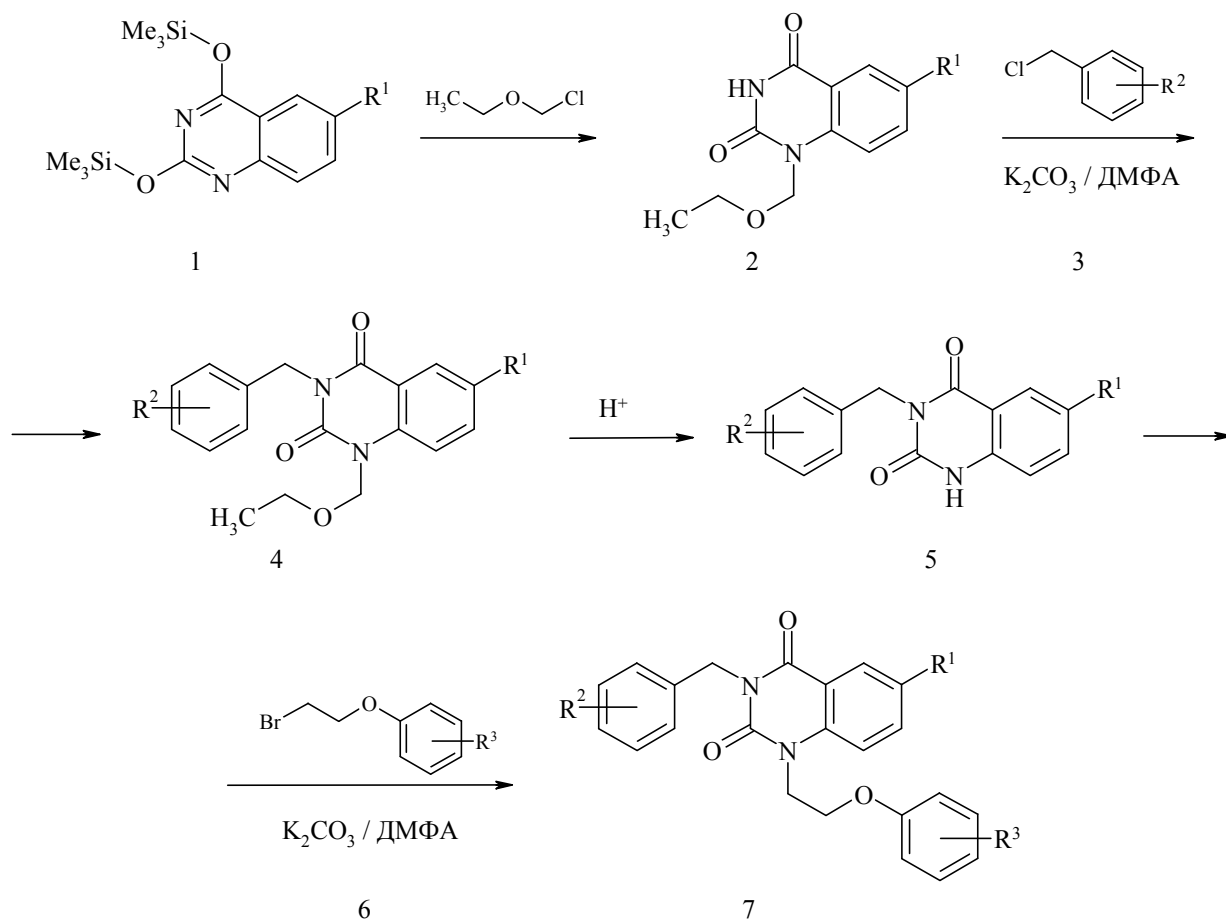
1. Озеров А.А., Новиков М.С., Лобачев А.А. и др. // Бюл. ВНИЦ РАМН и АВО. – 2004. – Вып. 1. – С. 26–28.

**СИНТЕЗ И ANTI-BИЧ-1 АКТИВНОСТЬ 1-[2-(ФЕНОКСИ)ЭТИЛ]-3-БЕНЗИЛХИНАЗОЛИН-2,4(1Н,3Н)-ДИОНОВ**

**М.С. Новиков**

*Лаборатория фармацевтической химии ВЦ РАМН, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолГМУ*

С целью поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов нами были синтезированы 1-[2-(феноксид)этил]производные хиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона, содержащие в положении 3 хиназолиновой гетероциклической системы бензильный заместитель. Синтез этих соединений был осуществлен в несколько этапов. Поскольку прямое алкилирование хиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона бензилхлоридом в растворе ДМФА в присутствии К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> приводит к сложной смеси N<sup>1</sup>- и N<sup>3</sup>-моно- и N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-диалкилированных производных, нами на первом этапе была осуществлена конденсация эквимолярных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)производных хиназолина (1) с этилхлорметилловым эфиром (2) в соответствии с ранее описанным методом [1]. При этом с выходом 52–55% образовывались соответствующие 1-(этоксиметил)производные хиназолин-2,4(1Н,3Н)диона (3), которые при обработке 10-15%-м мольным избытком бензилхлорида в растворе ДМФА в присутствии 22–25%-го мольного избытка карбоната калия превращались с выходом 65–88% в 1-(этоксиметил)-3-бензилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дионы (4). Их последующий гидролиз HCl в растворе СН<sub>3</sub>COOH привел к 3-бензилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дионам (5), выход которых был близок к количественному и составил 86–95%. Соединения 5 в растворе ДМФА и присутствии 20% избытка К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> обрабатывали 1-бром-2-(феноксид)этаном (6), что вело к целевым 1-[2-(феноксид)этил]-3-бензилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дионам (7), выход которых составил 87–93%.



где  $R^1 = H, Br$  или  $NO_2$ ;  $R^2 = H, CH_3$  или  $OCH_3$ ;  $R^3 = H, Cl$  или  $CH_3$ .

Изучение противовирусных свойств синтезированных соединений **4**, **5** и **7** в отношении вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) *in vitro* было проведено в ImQuest BioSciences Inc. (Мериленд, США). Исследования показали, что соединения этого ряда не проявили заметной вирусингибиторной активности. Наибольший анти-ВИЧ-1 эффект продемонстрировал лишь 1-(этоксиметил)-3-бензил-6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (**4**,  $R^1 = Br$ ,  $R^2 = H$ ), который ингибировал на 50% репродукцию вируса в концентрации ИК<sub>50</sub> 23 мМ.

Таким образом, обнаружено, что N-замещенные производные хиназолин-2,4(1H,3H)-диона не обладают значительной ингибиторной активностью в отношении ВИЧ-1 *in vitro*, однако они могут служить основой для дальнейшего целенаправленного синтеза новых анти-ВИЧ-1 лекарственных веществ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Озеров А.А., Брель А.К., Новиков М.С. и др. // Вестн. ВолГМУ. – 1997. – Т. 53. – Вып. 3. – С. 34–36.