

ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

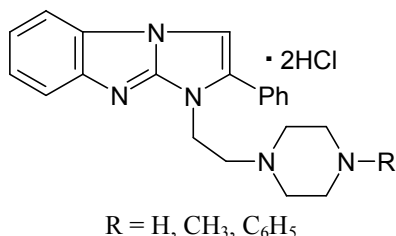
СИНТЕЗ НОВЫХ N¹- АМИНОАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1*H*-ИМИДАЗО[1,2-*a*]БЕН- ЗИМИДАЗОЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

Е.С. Афанасьева

НИИ фармакологии ВолГМУ

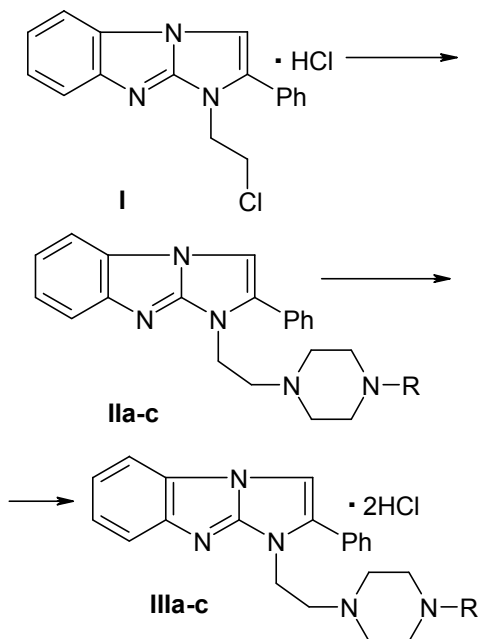
Согласно литературным данным, конденсированные производные бензимидазола способны проявлять противовирусную активность за счет ингибирования неядерной обратной транскриптазы [1].

С целью поиска потенциальных противовирусных агентов нами были синтезированы новые N¹-аминоалкилзамещенные производные 1*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазола общей формулы:



Чистота полученных соединений определялась методом тонкослойной хроматографии, строение доказано ПМР-спектроскопией.

Синтез соединений осуществлен исходя из гидрохлорида 1-(2-хлорэтил)-2-фенил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазола (I).



IIa, IIIa R = H; IIb, IIIb R = CH₃; IIc, IIIc R = Ph

Реакция аминирования гидрохлорида 1-(2-хлорэтил)-2-фенил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазола протекает при 3-кратном избытке амина и кипячении в 2-этоксизаноле в течение 2–3 ч с защитой от влаги. Полученную смесь упаривают, обрабатывают 5 %-м раствором NaOH и экстрагируют хлороформом. Органический слой упаривают, полученное маслообразное вещество растворяют в метаноле и обрабатывают смесью тионилхлорида с метиловым спиртом. К раствору добавляют диэтиловый эфир и оставляют в холодильнике на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают охлажденной смесью метанол-эфира и сушат на воздухе. Полученные соединения перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход целевых продуктов 72–79% (см. табл.).

Таблица

Физико-химические свойства синтезированных соединений

Со-единение	R	Брутто-формула	Выход, %	T _{пл} , °C	R _f (система)
IIa	H	C ₂₁ H ₂₆ N ₅ ·2HCl	72	221 (p)	0,78 (A)
IIb	CH ₃	C ₂₂ H ₂₈ N ₅ ·2HCl	74	249-252	0,43 (A)
IIc	Ph	C ₂₇ H ₃₀ N ₅ ·2HCl	79	278-279	0,77 (B)

Примечание. А – хлороформ-метанол, 2:1; В – хлороформ-изопропанол, 9:1.

В результате работы получены три новых соединения – производные 1*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазола как потенциальные противовирусные агенты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Спасов А.А., Иёжица И.Н., Бугаева Л.И. и др. // Хим.-фарм. журн. – 1999. – Вып. 5. – С. 6–17.

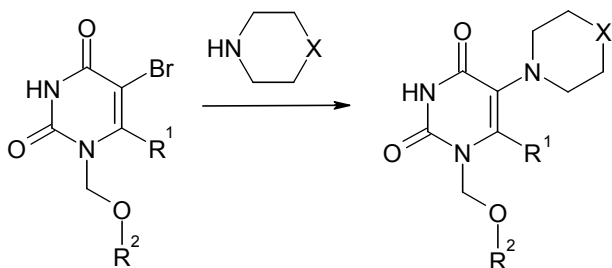
СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-(N-ПИПЕРАЗИНО) И 5-(N-ПИРРОЛИДИНО) УРАЦИЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

К.В. Кубеков, Е.С. Афанасьева, А.А. Озеров

НИИ фармакологии ВолГМУ

Согласно данным вычислительного прогноза биологической активности с использованием экспертной программы PASS, производные 5-аминоурацила, содержащие атом азота при С-5 пиримидиновой системы в составе пирролидинового

или пиперазинового цикла, могут обладать вирусингибиторными свойствами. В этой связи нами осуществлен синтез 10 новых соединений и исследованы их физико-химические свойства.



где X = NH, связь, NCH₃, NPh; R¹ = H, CH₃; R² = =CH₃, C₂H₅, CH₂(n-C₆H₄OC₆H₅), CH₂CH₂CH(CH₃)₂, CH₂C₆H₅, CH₂C(O)C₆H₅

Исходными соединениями для синтеза веществ служил урацил и 6-метилурацил, последний получен конденсацией ацетоуксусного эфира с мочевиной [3]. Урацилы бромировались и в дальнейшем подвергались алкилированию α-хлорэфирами.

Таблица 1

Структура новых производных 5-аминоурацила

Соединение	R ¹	R ²	X
I	CH ₂ (n-C ₆ H ₄ OC ₆ H ₅)	H	Связь
II	CH ₂ C(O)C ₆ H ₅	H	Связь
III	C ₂ H ₅	H	Связь
IV	C ₂ H ₅	CH ₃	Связь
V	CH ₂ C ₆ H ₅	H	Связь
VI	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	Связь
VII	CH ₂ C ₆ H ₅	H	N(C ₆ H ₅)
VIII	CH ₃	H	N(C ₆ H ₅)
IX	CH ₃	H	N(CH ₃)
X	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	N(CH ₃)

Таблица 2

Физико-химические свойства производных 5-(N-пиперазино) и 5-(N-пирролидино) урацила

Соединение	Выход, %	T.пл., °C	Брутто-формула	R _f (система)
I	85	198–200	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂	0,56 (B)
II	54	229–230	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	0,31 (B)
III	56	154–156	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	0,77 (A)
IV	64	158–159	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	0,75 (A)
V	55	155–157	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	0,65 (B)
VI	60	202–203	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃	0,78 (A)
VII	53	163–165	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃	0,41 (C)
VIII	61	192–194	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	0,56 (B)
IX	57	291–293	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₂	0,69 (C)
X	54	184–186	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	0,28 (C)

Примечание. A – этанол-дихлорметан (1:9); B – Этилацетат; C – Этанол-дихлорметан (2:8).

α-Хлорэфиры синтезировали из соответствующих спиртов и формальдегида [2].

Алкилирование осуществлялось методом Гилберта–Джонсона, для чего бромированные основания переводились в триметилсилильные производные действием гексаметилдисилазана, которые в дальнейшем легко алкилируются α-хлорэфирами в среде безводного 1,2-дихлорэтана по способу, описанному ранее [1].

Полученные соединения затем аминировались пирролидином, метилпиперазином и фенилпиперазином путем кипячения в избытке соответствующего амина.

В табл. 1 представлены структуры синтезированных соединений, а в табл. 2 приведены их физико-химические свойства.

ЛИТЕРАТУРА

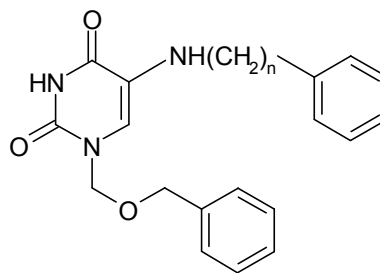
1. Брель А.К., Новиков М.С., Озеров А.А. и др. // Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов: сб. науч. ст. – Волгоград, 2001. – 70–74 с.
 2. Поконова Ю.В. Химия и технология галогенэфиров. – Ленинград, 1982. – С. 272.
 3. Mai A., Artico M., Sbardella G., et al. // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38. – № 17. – P. 3258–3263.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-(АРИЛАМИНО)УРАЦИЛА, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИ-ВИЧ-1 АКТИВНОСТЬЮ

А.А. Лобачев

НИИ фармакологии ВолГМУ

В результате ранее проведенных исследований нами было обнаружено, что производные ряда 1-(бензилоксиметил)-5-(ариламино)урацила общей формулы (n = 0–2):



проявляют выраженную анти-ВИЧ-1 активность *in vitro* в микромолярных концентрациях и могут служить основой для целенаправленного синтеза новых противовирусных лекарственных средств для лечения СПИДа [1–3]. Дальнейшая структурная модификация этих веществ, заключающаяся во введении дополнительных алкильных заместителей в различные положения боковой цепи при атоме азота N¹, привела в целом к ухудшению противовирусных свойств у соединений данного ряда [4]. Целью настоящего исследования является установление характера влияния дополнительных алкильных заместителей в ари-