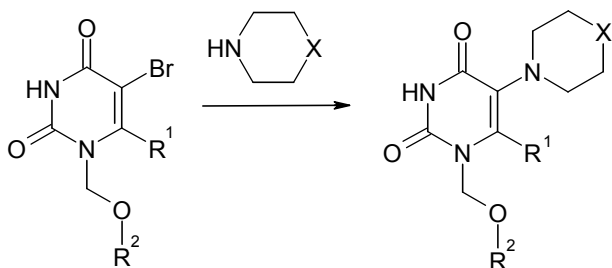


или пиперазинового цикла, могут обладать вирусингибиторными свойствами. В этой связи нами осуществлен синтез 10 новых соединений и исследованы их физико-химические свойства.



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

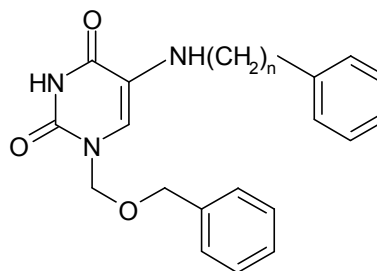
1. Брель А.К., Новиков М.С., Озеров А.А. и др. // Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов: сб. науч. ст. – Волгоград, 2001. – 70–74 с.
 2. Поконова Ю.В. Химия и технология галогенэфиров. – Ленинград, 1982. – С. 272.
 3. Mai A., Artico M., Sbardella G., et al. // J. Med. 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

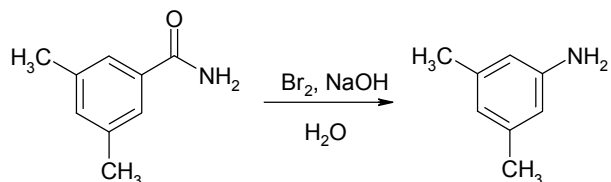
В результате ранее проведенных исследований нами было обнаружено, что производные ряда 1-(бензилоксиметил)-5-(ариламино)урацила общей формулы (n = 0–2):



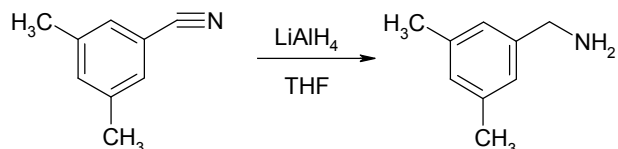
проявляют выраженную анти-ВИЧ-1 активность *in vitro* в микромолярных концентрациях и могут служить основой для целенаправленного синтеза новых противовирусных лекарственных средств для лечения СПИДа [1–3]. Дальнейшая структурная модификация этих веществ, заключающаяся во введении дополнительных алкильных 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-

ламинном фрагменте базовых соединений на их вирусингибиторные свойства.

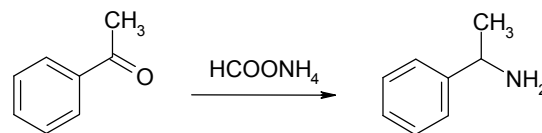
Первый этап синтеза включал получение метилированных в аминогруппу, боковую цепь и ароматическое ядро производных анилина, бензиламина и фенетиламина. 3,5-Диметиланилин был получен из соответствующего амида 3,5-диметилбензойной кислоты окислением по Гофману:



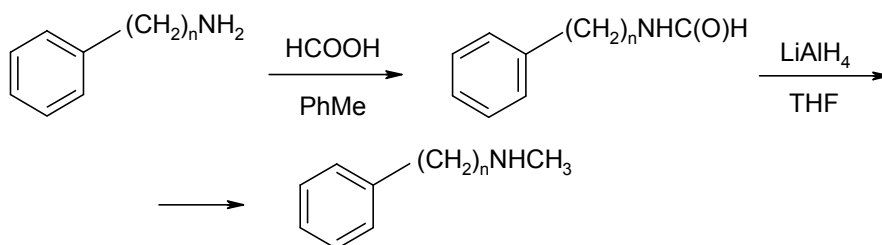
3,5-Диметилбензиламин синтезировали путем восстановления нитрила 3,5-диметилбензойной кислоты алюмогидридом лития в абсолютном тетрагидрофуране:



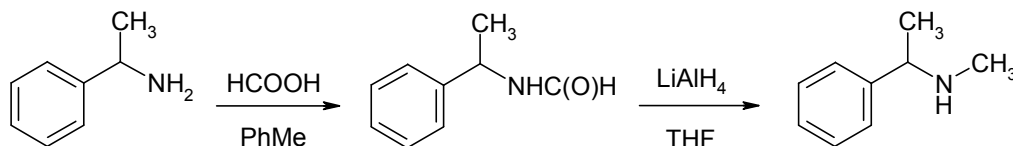
α -Метилбензиламин получали восстановительным аминированием ацетофенона формиатом аммония по Лейкарту:



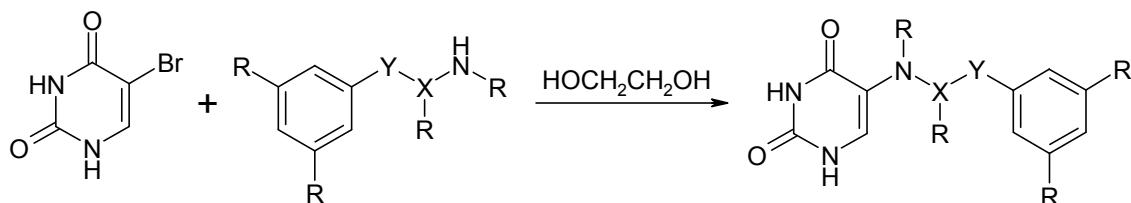
N-Метилпроизводные бензиламина и фенетиламина ($n = 1, 2$) синтезировали в две стадии: прямым формилированием исходных жирноароматических аминов муравьиной кислотой с азеотропной отгонкой воды с толуолом и последующим восстановлением полученных формамидов алюмогидридом лития:



Аналогичным образом ранее синтезированный α -метилбензиламин был превращен сначала в формиат, а затем в α,N -диметилбензиламин:

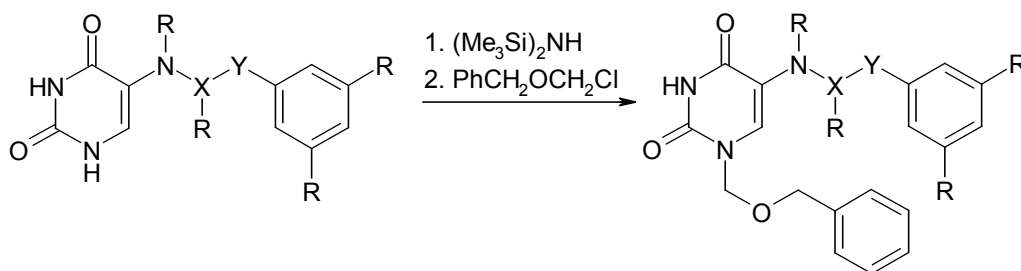


Второй этап синтеза включал аминирование 5-бромурацила полученными метилированными аминами. Реакцию проводили в среде безводного кипящего этиленгликоля при 3–5-кратном избытке амина:



где X = связь, CH; Y = связь, CH₂; R = H, CH₃

На третьем этапе синтеза полученные 5-(ариламино)урацилы алкилировали бензилхлорметилловым эфиром по методу Гилберта-Джонсона:



Целевые соединения были очищены перекристаллизацией из 2-пропанола. Химическое строение полупродуктов и конечных веществ доказано методом ПМР-спектроскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Озеров А.А., Новиков М.С., Брель А.К. и др. // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – Вып. 5. – С. 691–697.
2. Озеров А.А., Новиков М.С., Брель А.К. // Современные проблемы фармацевтической науки и практики: сб. стат. – М., 1999. – Ч. 2. – С. 75–79.
3. Озеров А.А., Новиков М.С. // Вестн. ВолГМУ. – 1999. – Т. 55. – Вып. 5. – С. 44–46.
4. Озеров А.А., Новиков М.С., Лобачев А.А. и др. // Бюл. ВНЦ РАМН и АВО. – 2004. – Вып. 1. – С. 26–28.

СИНТЕЗ 1-[2-(ФЕНОКСИ)ЭТИЛ]-3-БЕНЗИЛУРАЦИЛОВ КАК ВЕРОЯТНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

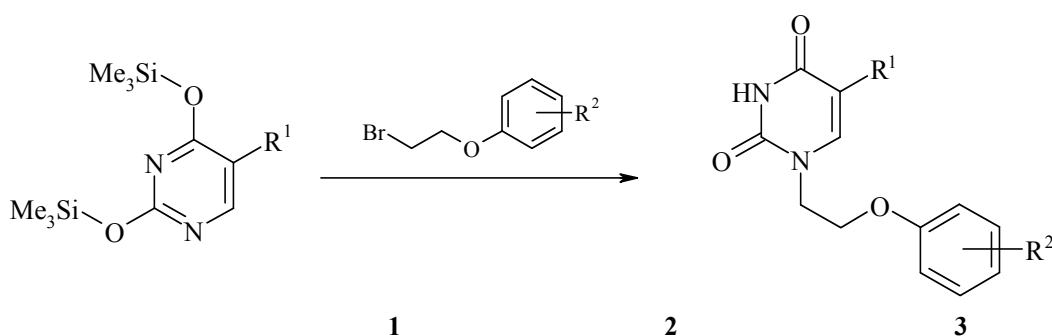
М.С. Новиков, Ю.А. Орлова, А.А. Озеров

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

С целью поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов ненуклеозидной природы нами были синтезированы 1-[2-(феноксипропил)]-

производные урацила, содержащие в положении 3 пиримидинового кольца бензильный заместитель. Их синтез был осуществлен в два этапа. Исходное нуклеиновое оснований (урацил или тимин) превращали путем кипячения в избытке гексаметилдисилазана в 2,4-бис(триметилсилилокси)производное пиримидина (1), которое затем конденсировали с 1-бром-2-(феноксипропил)этанами (2) в соответствии с разработанной нами ранее методикой [1]. При этом были получены соответствующие 1-[2-(феноксипропил)]производные урацила (3), выход которых составил 64–74% (Схема 1).

Следующим этапом явилось введение бензильного фрагмента в положение 3 пиримидинового кольца. Синтез 3-бензил-1-[2-(феноксипропил)]производных урацила (4) осуществлялся путем обработки соединений 3 10–15% мольным избытком соответствующего бензилхлорида в растворе ДМФА в присутствии 20–25% мольного избытка карбоната калия. При этом целевые соединения 4 образовывались с близкими к количественному выходами 80–94%. (Схема 2). Следует отметить, что 1-[2-(4-метилфеноксипропил)]-3-(1-фенилпропил)урацил (4, X = CH₃) и 1-[2-(4-хлорфеноксипропил)]-3-(1-фенилпропил)урацил (4, X = Cl) были получены лишь с 70 и 55%-м выходом, что объясняется протеканием побочных реакций.



где R¹ = H или CH₃; R² = H, CH₃, *t*-Bu, Ph, CH₂Ph, Cl

Схема 1. Синтез 1-[2-(феноксипропил)]производных урацила