

Таблица 1. Структура новых производных аминоурацила

Соединение	R1	R2	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, %	т.пл., °X	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: А – Этанол /Дихлорметан (1 : 9)

В – Этилацетат

С – Этанол /Дихлорметан (2 : 8)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mai A., Artico M., Sbardella G., Massa S., Loi A.G., Tramontano E., Scano P., La Colla P. Synthesis and anti-HIV-1 activity of thio analogues of dihydroalkoxybenzylloxypyrimidines //J. Med. Chem. – 1995. - Vol. 38. - No. 17. - P. 3258 - 3263.

2. Брель А.К., Новиков М.С., Озеров А.А. и др., Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов, сб.науч. ст., Волгоград (2001), сс. 70 – 74.

3. Поконова Ю.В., Химия и технология галогенэфиров, Ленинград, Ленинград (1982), с. 272

Работа представлена на заочную электронную конференцию «Фундаментальные и прикладные проблемы химии», 15-20 октября 2005г. Поступила в редакцию 15.11.2005г.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

5-(N-ПИРРОЛИДИНО)- И 5-(N-ПИПЕРАЗИНО)-УРАЦИЛА

Кубеков К.В., Афанасьева Е.С.,

Ковалев Д.Г., Озеров А.А.

НИИ фармакологии ВолГМУ,

Волгоград

В настоящее время точно установлено, что соединения, содержащие в своей структуре фрагмент пиперазина, соединенный с гетероциклической системой, зарекомендовали себя как активные психотропные средства с высоким аффинитетом к серото-

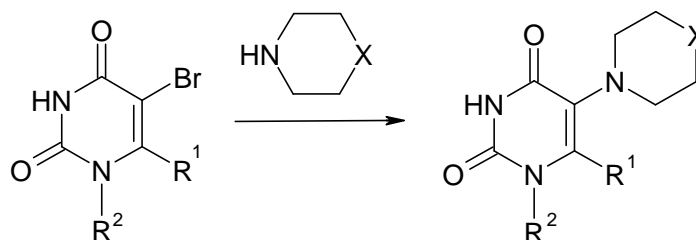
ниновым рецепторам [1,2,3,8]. Результаты исследования фармакологических свойств производных пиримидина позволяют рассматривать их в качестве лигандов к интрацентральным рецепторам психотропных агентов [7], что делает перспективным и актуальным поиск новых психотропных лекарственных средств на их основе. Некоторые психоактивные соединения, имеющие сходный фармакологический эффект с пиперазиновыми производными, имеют в своем составе прообраз пирролидинового цикла [4], в связи с чем целенаправленный синтез и исследование психофармакологических свойств новых производных пиримидинового ряда, дополнительно содержащих пирролидиновые и пиперазиновые фрагменты, представляет значительный теоретический и практический интерес.

С целью поиска новых и селективных анксиолитиков и антидепрессантов нами был синтезирован ряд производных 5-аминоурацила, аминогруппа которых в положении С-5 пиримидинового ядра входит в состав пирролидинового или пиперазинового цикла.

В качестве исходных соединений для синтеза целевых веществ были использованы урацил и 6 - метилурацил, последний получали конденсацией ацетоуксусного эфира с мочевиной [5]. Урацилы бромировались в среде водной уксусной кислоты и в дальнейшем подвергались N - алкилированию α - хлорэфирами или реакционноспособными бромидными. α - Хлорэфиры синтезировали из соответствующих спиртов и формальдегида по реакции Анри [9]. Алкилирование осуществляли по методу Гилберта-Джонсона, для чего 5 - бромурасил и 5 - бром - 6 - метилурацил

превращали в соответствующие триметилсилильные производные путем кипячения в среде гексаметилди-силана. Алкилирование α -хлорэфирами, фенацил-бромидом или *n*-феноксibenзилбромидом проводили в среде безводного 1,2-дихлорэтана по способу, опи-

санному нами ранее [6]. Заключительное аминирование протекало при кипячении в среде избытка пирро-лидина, метилпиперазина или фенилпиперазина с использованием безводного 2-бутанола или этоксиэта-нола в качестве растворителя по схеме:



где X = ординарная связь, NCH₃, NC₆H₅;

R₁ = H, CH₃;

R₂ = H, CH₂OC₂H₅, CH₂OCH₂C₆H₅, CH₂C(O)C₆H₅, CH₂C₆H₄(*n*-OC₆H₅).

Исследование психотропных свойств синтезиро-ванных соединений осуществлялось с использовани-ем традиционных моделей фармакологи-ческого скрининга *in vivo* – теста «открытое поле», приподня-того «плюс»-лабиринта, теста форсированного плава-ния, выработки условной реакции пассивного избега-ния и определения порога болевой чувствительности при электрораздражении переменным током. Опыты были выполнены на белых беспородных крысах обо-его пола массой 180 - 250 г. Исследуемые вещества в физиологическом растворе (опытным группам) или физиологический раствор (контрольным группам)

вводили внутривенно за 1 ч до начала тестирова-ния в дозах 10 и 50 мг/кг.

Установлено, что среди всех изученных веществ соединения **IV** и **VI** в обеих исследованных дозах проявили в тесте форсированного плавания выражен-ную антидепрессантную активность. Однако соеди-нение **IV** увеличивало также двигательную и ориен-тировочно-исследовательскую активность в тесте «открытое поле». Таким образом, можно предпо-ложить, что 1-бензилоксиметил-5-(N-пирролидино)-6-метилурацил (**VI**), не оказывая психостимулирующе-го действия, обладает отчетливыми антидепрессант-ными свойствами и может служить основой для даль-нейшей направленной модификации с целью усиле-ния выявленных психофармакологических эффектов.

Таблица 1. Свойства синтезированных соединений

Соеди-нение	R ¹	R ²	X	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула	R _f (система)
I	H	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>n</i> -OC ₆ H ₅)	Связь	85	198-200	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	0,56 (B)
II	H	CH ₂ C(O)C ₆ H ₅	Связь	54	229-230	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	0,31 (B)
III	H	CH ₂ OC ₂ H ₅	Связь	56	154-156	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	0,77 (A)
IV	CH ₃	CH ₂ OC ₂ H ₅	Связь	64	158-159	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	0,75 (A)
V	H	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	Связь	55	155-157	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	0,65 (B)
VI	CH ₃	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	Связь	60	202-203	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃	0,78 (A)
VII	H	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	N(C ₆ H ₅)	53	163-165	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃	0,41 (C)
VIII	H	H	N(C ₆ H ₅)	61	192-194	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂	0,56 (B)
IX	H	H	N(CH ₃)	57	291-293	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₂	0,69 (C)
X	CH ₃	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	N(CH ₃)	54	184-186	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	0,72 (A)

Примечание: А – этанол-дихлорметан (1 : 9); В – этилацетат; С – этанол-дихлорметан (2 : 8)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boer D., Bosman I.J., Hidvegi E. //Forensic Sci. Int. – 2001. – Vol. 121. – No. 1-2. – P. 47-56.
- Eguchi J., Inomata Y., Yuasa T. //Arzneimittelforschung. – 1997. – Bd. 47. – No. 12. – S. 1337-1347.
- Prakash C., Cui D., Baxter J.G. //Drug Metab. Dispos. – 1998. – Vol. 26. – No. 5. – P. 448-456.
- Комиссаров И.В., Харин Н.А., Вошула В.Н. //Хим.-фарм. журн. – 1991. – Т. 25. – Вып. 3. – С. 40-42.
- Wiley J. //Organic Syntheses. – 1937. – Vol. 17. – P. 63.

- Брель А.К., Новиков М.С., Озеров А.А. //В сб.: Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов. – Волгоград, 2001. – С. 70-74.

- Каркищенко Н.Н. Психотропизм лекарственных средств. – М.: Медицина, 1993. – 256 с.
- Островская Р.У. Антидепрессанты и ноотропы. – М.: Медицина, 1982. – С. 101-113.
- Поконова Ю.В. Химия и технология галогенэфиров. – Ленинград: Изд. ЛенГУ, 1982. – 272 с.

Работа представлена на заочную электронную конференцию «Фундаментальные и прикладные проблемы химии», 15-20 октября 2005г. Поступила в редакцию 15.11.2005г.