

## СИНТЕЗ И ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-(N-ПИРРОЛИДИНО)- И 5-(N-ПИПЕРАЗИНО)-УРАЦИЛА

Кубеков К.В., Ковалев Д.Г., Озеров А.А.

*НИИ фармакологии ВолГМУ, Волгоград*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**Синтезированы новые серии производных 5-(N-пирролидино)- и 5-(N-пиперазино)-урацила и исследована их психофармакологическая активность на белых нелинейных крысах. 1-Бензоилметил-5-(N-пирролидино)-урацил продемонстрировал выраженную антидепрессантную активность при отсутствии психостимулирующих свойств.**

В настоящее время установлено, что соединения, содержащие в своей структуре фрагмент пиперазина, связанный с другой гетероциклической системой, часто обладают выраженными психотропными свойствами с высоким аффинитетом к серотониновым рецепторам [1, 2, 3, 8]. Некоторые психоактивные соединения, имеющие в своем составе прообраз пирролидинового цикла, демонстрируют сходный фармакологический эффект с этими производными пиперазина [4]. С другой стороны, результаты исследований фармакологических свойств производных пиримидина позволяют рассматривать эти вещества в качестве лигандов к интрацентральным рецепторам психотропных агентов [7]. В связи с этим целенаправленный синтез и исследование психофармакологических свойств новых производных пиримидинового ряда, дополнительно содержащих пирролидиновые и пиперазиновые фрагменты в качестве заместителей, 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 вхо-

дит 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  $\alpha$ -хлорэфирами или реакционноспособными бромидами.  $\alpha$ -Хлорэфиры синтезировали из соответствующих спиртов и формальдегида по реакции Анри [9]. Алкилирование осуществляли по методу Гилберта-Джонсона, для чего 5-бромуррацил и 5-бром-6-метилурацил превращали в соответствующие триметилсилильные производные путем кипячения в среде гексаметилдисилана. Алкилирование  $\alpha$ -хлорэфирами, феноцилхлоридом или *n*-феноксипензилбромидом проводили в среде безводного 1,2-дихлорэтана по способу, описанному нами ранее [6]. Заключительное аминирование протекало при кипячении в среде избытка пирролидина, пиперазина, метилпиперазина или фенилпиперазина с использованием безводного 2-бутанола или этоксиэтанола в качестве растворителя по схеме:

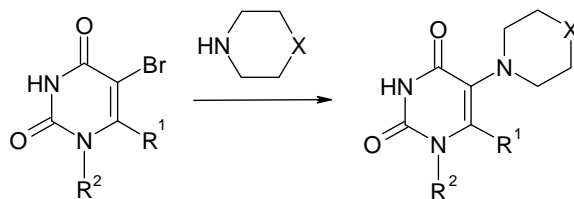
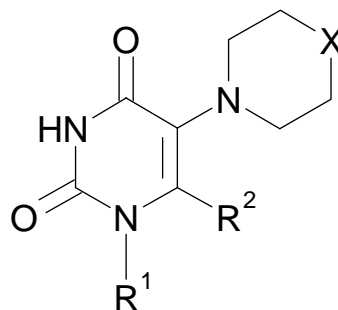


Таблица 1. Физико-химические свойства производных 5-аминоурацила



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Т.пл., °С	Брутто-формула	Выход, %	R <sub>f</sub> (система)
<u>1</u>	H	H	СВЯЗЬ	211-213	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	54	0,43 (А)
<u>2</u>	H	CH <sub>3</sub>	СВЯЗЬ	242-244	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	49	0,38 (А)
<u>3</u>	H	H	NH	257-259	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	51	0,21 (А)
<u>4</u>	H	H	N(CH <sub>3</sub> )	291-293	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	55	0,35 (А)
<u>5</u>	H	H	N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	275-277	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	78	0,74 (А)
<u>6</u>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	СВЯЗЬ	226-228	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	82	0,71 (А)
<u>7</u>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> )	145-147	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	67	0,16 (А)
<u>8</u>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	167-169	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	53	0,86 (А)
<u>9</u>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	СВЯЗЬ	211-213	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	54	0,75 (А)
<u>10</u>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	СВЯЗЬ	242-244	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	43	0,71 (А)
<u>11</u>	CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	СВЯЗЬ	154-156	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	56	0,77 (А)
<u>12</u>	CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	СВЯЗЬ	158-159	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	64	0,75 (А)
<u>13</u>	CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> )	243-245	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	52	0,55 (В)
<u>14</u>	CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	СВЯЗЬ	187-189	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	59	0,64 (С)

Таблица 1. Продолжение

<b>15</b>	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$	СВЯЗЬ	153-154	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$	83	0,41 (A)
<b>16</b>	$\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_4\text{Cl}$	H	СВЯЗЬ	201-203	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_3$	61	0,59 (A)
<b>17</b>	$\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_4\text{Cl}$	$\text{CH}_3$	СВЯЗЬ	286-288	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$	62	0,74 (A)
<b>18</b>	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	H	СВЯЗЬ	229-230	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	61	0,31 (D)
<b>19</b>	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	NH	157-158	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$	68	0,20 (B)
<b>20</b>	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	СВЯЗЬ	155-157	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$	55	0,65 (D)
<b>21</b>	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{N}(\text{CH}_3)$	184-186	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$	55	0,37 (A)
<b>22</b>	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)$	163-165	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$	55	0,83 (A)
<b>23</b>	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	СВЯЗЬ	202-203	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$	58	0,78 (A)
<b>24</b>	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	$\text{N}(\text{CH}_3)$	197-199	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$	61	0,47 (A)
<b>25</b>	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	$\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)$	173-175	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$	54	0,81 (A)
<b>26</b>	$\text{CH}_2\text{O}(n\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl})$	H	СВЯЗЬ	211-213	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$	54	0,68 (D)
<b>27</b>	$\text{CH}_2(n\text{-C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_5)$	H	СВЯЗЬ	192-194	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$	55	0,56 (D)
<b>28</b>	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	СВЯЗЬ	174-175	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$	58	0,72 (A)
<b>29</b>	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OC}_6\text{H}_5$	H	СВЯЗЬ	146-148	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	63	0,74 (A)

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

где X = ординарная связь, NH, NCH<sub>3</sub>, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub> = H, CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>O(*n*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Выход и физико-химические характеристики полученных веществ представлены в таблице.

Исследование психотропных свойств синтезированных соединений осуществлялось с использованием традиционных моделей фармакологического скрининга *in vivo* – теста «открытое поле», приподнятого «плюс»-лабиринта, теста форсированного плавания, выработки условной реакции пассивного избегания и определения порога болевой чувствительности при электрораздражении переменным током. Опыты были выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 - 250 г. Исследуемые вещества в физиологическом растворе (опытным группам) или физиологический раствор (контрольным группам) вводили внутривентриально за 1 ч до начала тестирования в дозах 10 и 50 мг/кг.

На основании данных фармакологического скрининга новых производных 5-аминоурацила наиболее сбалансированный спектр психотропной активности был выявлен у соединения **18**. Это соединение в обеих исследованных дозах проявило антидепрессивную активность, которая не сопровождалась влиянием на поведение животных в тесте «открытого поля», что свидетельствует о наличии у него специфической антидепрессивной, а не общей психостимулирующей активности. Кроме того, указанное вещество не оказывало анксиогенного действия и не понижало порог болевой чувствительности животных. Соединения **11**, **20** и **24** также про-

явили антидепрессивную активность в дозах 50 мг/кг, однако в этой же дозе у них был выявлен и психоседативный эффект, а соединение **20** снижало порог болевой чувствительности. На основании этого можно сделать вывод о том, что соединение **18** – 1-бензоилметил-5-(N-пирролидино)урацил обладает отчетливыми антидепрессантными свойствами и может служить основой для дальнейшей направленной модификации с целью усиления выявленных психофармакологических эффектов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Boer D., Bosman I.J., Hidvegi E. // *Forensic Sci. Int.* – 2001. – Vol. 121. – No. 1-2. – P. 47-56.
2. Eguchi J., Inomata Y., Yuasa T. // *Arzneimittelforschung.* – 1997. – Bd. 47. – No. 12. – S. 1337-1347.
3. Prakash C., Cui D., Baxter J.G. // *Drug Metab. Dispos.* – 1998. – Vol. 26. – No. 5. – P. 448-456.
4. Комиссаров И.В., Харин Н.А., Вошула В.Н. // *Хим.-фарм. журн.* – 1991. – Т. 25. – Вып. 3. – С. 40-42.
5. Wiley J. // *Organic Syntheses.* – 1937. – Vol. 17. – P. 63.
6. Брель А.К., Новиков М.С., Озеров А.А. // В сб.: *Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов.* – Волгоград, 2001. – С. 70-74.
7. Каркищенко Н.Н. *Психоунитропизм лекарственных средств.* – М.: Медицина, 1993. – 256 с.
8. Островская Р.У. *Антидепрессанты и ноотропы.* – М.: Медицина, 1982. – С. 101-113.
9. Поконова Ю.В. *Химия и технология галогенэфиров.* – Ленинград: Изд. ЛенГУ, 1982. – 272 с.

#### SYNTHESIS AND PSYCHO-PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF NEW DERIVATIVES OF 5-(N-PYRROLIDINO)- AND 5-(N-PIPERAZINO)-URACIL

Kubekov K.V., Kovalev D.G., Ozerov A.A.

*Pharmacology research institute of the Volgograd state medical university, Volgograd*

Novel series of 5-(N-pyrrolidino)- and 5-(N-piperazino)-uracil derivatives were synthesized and their psychopharmacological activity was evaluated on white outbred rats. 1-Benzoylmethyl-5-(N-pyrrolidino)-uracil showed potent antidepressant activity, without any psycho stimulating properties.

