УДК 615.214.31:542.91

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АМИНОУРАЦИЛА И ИСЛЕДОВАНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ.

К.В. Кубеков\*

НИИ фармакологии ВолГМУ, Волгоград \*hotftisi@mail.ru

Соединения, содержащие в своей структуре фрагмент пиперазина, соединенный с гетероциклической, чаще всего пиримидиновой системой, зарекомендовали себя как активные психотропные средства с высоким аффинитетом серотониновым рецепторам [1].Разнообразные производные пиримидинового тонкивкодп выраженную ряда антидепрессантную [2], анксиолитическую [3] ноотропную И активность. Результаты исследования фармакологических свойств производных пиримидина позволяют рассматривать их в лигандов к интрацентральным рецепторам психотропных агентов [7], что перспективным актуальным поиск новых психотропных И лекарственных средств основе. Некоторые психоактивные на ИΧ соединения, имеющие сходный фармакологический эффект пиперазиновыми производными, имеют в своем составе 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.

 $\mathbf{C}$ целью поиска новых И селективных анксиолитиков И 5антидепрессантов был синтезирован производных нами ряд 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 бромидами. α-Хлорэфиры синтезировали из соответствующих спиртов и формальдегида по реакции Анри [9]. Алкилирование осуществляли по методу Гилберта-Джонсона, 5-бром-6-метилурацил 5-бромурацил превращали И соответствующие триметилсилильные производные путем кипячения в гексаметилдисилазана. Алкилирование α-хлорэфирами, фенацилбромидом или *п*-феноксибензилбромидом проводили в среде безводного 1,2-дихлорэтана по способу, описанному нами ранее [6]. Заключительное аминирование протекало при кипячении в среде избытка пирролидина, метилпиперазина или фенилпиперазина с использованием безводного 2-бутанола или этоксиэтанола в качестве растворителя.

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 вешества физиологическом растворе (опытным группам) (контрольным физиологический раствор группам) вводили внутрибрющинно за 1 ч до начала тестирования 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 выраженную антидепрессантную активность. Однако соединение IV увеличивало также двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность в тесте «открытое поле». Таким образом, можно предположить, 1-бензилоксиметил-5-(N-пирролидино)-6-метилурацил что (VI),психостимулирующего действия, обладает оказывая отчетливыми антидепрессантными свойствами И может служить основой дальнейшей направленной модификации с целью усиления выявленных психофармакологических эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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.