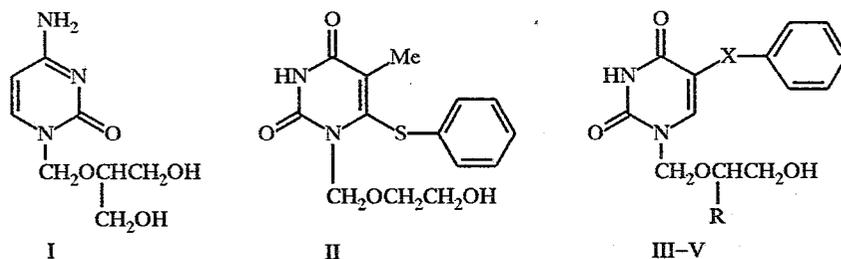


М. С. Новиков, А. А. Озеров

**АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПИРИМИДИНОВЫХ
НУКЛЕОЗИДОВ. СИНТЕЗ 1-(2-ГИДРОКСИЭТОКСИМЕТИЛ)-
И 1-(4-ГИДРОКСИБУТИЛ)-5-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ
УРАЦИЛА**

С целью поиска новых противовирусных агентов на основе ациклических аналогов пиримидиновых нуклеозидов осуществлен синтез 1-(2-гидроксиэтоксиметил)- и 1-(4-гидроксибутил)производных урацила, имеющих разнообразные ароматические и гетероциклические аминосодержащие заместители в положении 5 пиримидинового цикла.

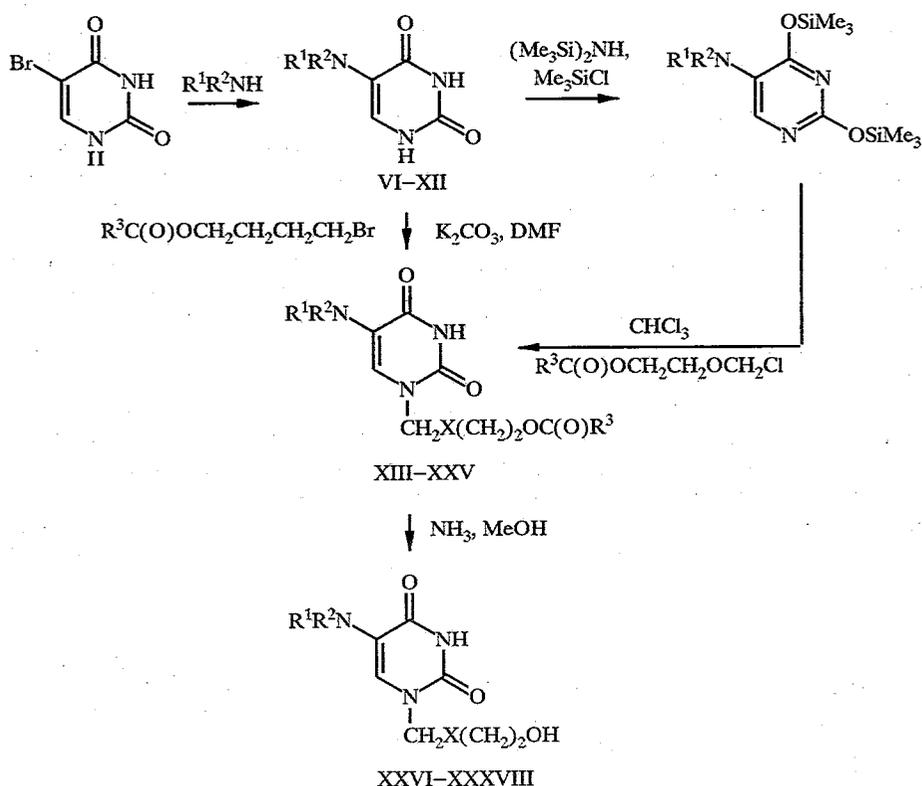
Ациклические аналоги нуклеозидов обладают широким спектром биологической активности. Среди них обнаружены высокоэффективные противовирусные агенты, нашедшие применение в клинической практике. 9-(2-Гидроксиэтоксиметил)гуанин (ацикловир) остается до настоящего времени одним из самых активных противогерпетических лекарственных средств [1, 2]. Его разветвленный аналог 9-(1,3-дигидрокси-2-пропоксиметил)гуанин (ганцикловир) продемонстрировал высокую эффективность при цитомегаловирусной инфекции [3, 4]. Соответствующий карбоцепной аналог ганцикловира 9-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)бутил]гуанин (пенцикловир) обладает сходным с ацикловиром спектром и уровнем противовирусного действия [5]. Известен ряд пиримидиновых ациклонуклеозидов, проявивших выраженную противовирусную активность. 1-(1,3-Дигидрокси-2-пропоксиметил)цитозин (I) обнаружил высокую активность в отношении вируса Эпштейна—Барра и цитомегаловирусов *in vitro* [6]. 1-(2-Гидроксиэтоксиметил)-6-(фенилтио)тимин (II) и его многочисленные производные эффективно и селективно ингибировали вирус иммунодефицита человека типа 1 *in vitro* [7, 8]. 5-Замещенные производные пиримидиновых ациклонуклеозидов, например 5-бензил-1-(1,3-дигидрокси-2-пропоксиметил)урацил (III) и его аналоги, имеющие дополнительные заместители в ароматическом ядре, проявили выраженные ингибиторные свойства в отношении уридинфосфорилазы и усиливали противоопухолевое действие 2'-дезоксид-5-фторуридина [9—11]. Недавно описаны синтез и ингибиторные свойства в отношении уридинфосфорилазы 1-(2-гидроксиэтоксиметил)-5-(фенилтио)- (IV) и -5-(фенилселено)урацилов (V) [12].



III X = CH₂, R = CH₂OH; IV, V R = H; IV X = S; V X = Se

В настоящей работе представлен синтез новых ациклических аналогов уридина, содержащих в составе боковой цепи атом кислорода, и карбоцепных аналогов, полученных на основе 5-аминозамещенных производных урацила и представляющих интерес в качестве потенциальных ингибиторов клеточных и вирусспецифических ферментов. Исходные 5-(фениламино)- (VI), 5-(*o*-толиламино)- (VII), 5-(*m*-толиламино)- (VIII) и 5-(*n*-толиламино)- урацил (IX) были получены по предложенной нами ранее методике [13]. Синтез 5-(*N*-морфолино)- (X), 5-(*N*-пиперидино)- (XI) и 5-(циклогексил-амино)урацила (XII) осуществлен кипячением 5-бромурацила в избытке соответствующего амина [14].

Последующее алкилирование 5-аминозамещенных урацилов VI—XI 4-хлор- или 4-бромбутилацетатом в ДМФА при 80...85 °С в присутствии эквимолярного количества карбоната калия привело к смеси соответствующих N^1 -моно- и N^1, N^3 -дизамещенных продуктов алкилирования, которые разделяли методом препаративной хроматографии, как это описано для урацила и тимина [15]. Выход целевых 1-(4-ацетоксибутил)замещенных (XIII—XVIII) составил 14...15% (табл. 1); при этом в случае алкилирования производных урацила, имеющих в положении 5 заместители с третичным атомом азота (*N*-морфолино- и *N*-пиперидинопроизводные X и XI), наблюдается существенное (в среднем на 20%) увеличение выхода продуктов N^1 -монозамещения по сравнению с фениламино- (VI) и



VI, XIII, XIX, XXVI, XXXII $R^1 = \text{Ph}$; VII, XIV, XX, XXVII, XXXIII $R^1 = o\text{-MeC}_6\text{H}_4$;
 VIII, XV, XXI, XXVIII, XXXIV $R^1 = m\text{-MeC}_6\text{H}_4$; IX, XVI, XXII, XXIX, XXXV $R^1 = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$;
 XII, XXV, XXXVIII $R^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}$; VI—IX, XII—XVI, XIX—XXII, XXV—XXIX, XXXII—XXXV,
 XXXVIII $R^2 = \text{H}$; X, XVII, XXIII, XXX, XXXVI $R^1, R^2 = \text{N}$ -морфолино; XI, XVIII, XXIV, XXXI,
 XXXVII $R^1, R^2 = \text{N}$ -пиперидино; XIII—XVIII $R^3 = \text{Me}$; XIX—XXV $R^3 = \text{Ph}$;
 XII—XVIII, XXVI—XXXI $X = \text{CH}_2$; XIX—XXV, XXXII—XXXVIII $X = \text{O}$

Характеристики промежуточных 1-(4-ацетоксибутил)- (XIII—XVIII),
1-(2-бензоилоксиэтоксиметил)- (XIX—XXI, XXIII—XXV)
и 1-(2-ацетоксиэтоксиметил)производных (XXII)
5-аминозамещенных урацилов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	R _f ^a	Выход, %
		C	H	N			
XIII	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄	60,93	6,36	13,00	125...127	0,63	34,8
		60,55	6,04	13,24			
XIV	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄	61,88	6,79	12,31	113...116	0,64	26,7
		61,61	6,39	12,68			
XV	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄	61,95	6,77	12,30	93...96	0,65	20,7
		61,61	6,39	12,68			
XVI	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄	61,96	5,98	12,34	114...119	0,61	14,2
		61,61	6,39	12,68			
XVII	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₅	54,44	7,02	13,23	154...156	0,39	40,2
		54,01	6,80	13,50			
XVIII	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₄	58,34	7,73	13,24	108...111	0,31	44,7
		58,24	7,49	13,58			
XIX	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	62,62	5,32	10,71	95...98	0,72	80,0
		62,99	5,02	11,02			
XX	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	63,57	5,69	10,38	126...128	0,77	64,0
		63,79	5,35	10,63			
XXI	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	64,05	5,68	10,26	123...125	0,76	71,2
		63,79	5,35	10,63			
XXII	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅	57,21	6,04	12,89	146...149	0,64	55,4
		57,65	5,75	12,61			
XXIII* ²	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₃ O ₆	52,79	5,71	10,11	208...213	0,28	93,4
		52,50	5,38	10,20			
XXIV* ²	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₃ O ₅	56,03	5,60	10,02	205...211	0,49	95,2
		55,68	5,90	10,25			
XXV* ²	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₃ O ₅	57,12	6,22	9,60	183...186	0,61	87,4
		56,80	5,96	9,94			

* В системе А.

*² Соединения XXIII, XXIV и XXV получены в виде гидрохлоридов.

толуидиноурацилами (VII—IX). В идентичных условиях алкилирование 5-(циклогексиламино)урацила (XII) привело исключительно к смолообразным продуктам.

Использование более мягких условий алкилирования силилированных аминопроизводных урацила VI—XII α-галоидэфирами по методу Гилберта—Джонса обеспечивает значительно более высокие селективность и выход (55...95%) продуктов N¹-монозамещения. В качестве алкилирующих агентов были использованы как 2-бензоилоксиэтоксиметилхлорид, полученный по реакции Анри из параформальдегида и монобензоата этиленгликоля, так и 2-ацетоксиэтоксиметилбромид, полученный *in situ* в результате взаимодействия 1,3-диоксолана с эквимолярным количеством ацетилбромида [16]. Алкилирование триметилсилильных производных 5-(N-пиперидино)- (X), 5-(N-морфолино)- (XI) и 5-(циклогексиламино)урацила (XII) при комнатной температуре в безводном хлороформе протекает с выходами, близкими к количественным. Соответствующие 1-(2-бензоилоксиэтоксиметил)замещенные XXIII—XXV легко кристаллизуются в виде гидрохлоридов из реакционной массы при ее обработке 95% этанолом. В противоположность этому при алкилировании триметилсилилпроизводных 5-(фениламино)- (VI), 5-(*o*-толиламино)- (VII), 5-(*m*-толиламино)- (VIII) и 5-(*n*-толилами-

но) урацила (IX) образуются 1-(2-бензоилоксиэтоксиметил)производные XIX—XXII. Эти соединения содержат ариламиногруппы в положении 5 и вследствие этого являются значительно более слабыми основаниями и не образуют стабильных гидрохлоридов.

Заключительное удаление ацетильных или бензоильных групп насыщенным при 0 °С метанольным раствором аммиака протекает без существенных осложнений и приводит с выходом 52...88% к конечным 1-(4-гидроксibuтил)- (XXVI—XXXI) и 1-(2-гидроксиэтоксиметил)замещенным (XXXII—XXXVIII) (табл. 2).

В спектрах ПМР соединений XXVI—XXXI и XXXII—XXXVIII сигнал протона Н⁶ проявляется в виде однопротонного синглета в области 7,23...7,49 м. д. для соединений с ароматическими заместителями и в области 6,58...6,99 м. д. для 5-(N-пиперидино)-, 5-(N-морфолино)- и 5-(циклогексиламино)производных (табл. 3, 4). Протон экзоциклической аминогруппы в положении 5 для фениламино- и толуидинопроизводных представлен уширенным синглетом в области 5,90...6,56 м. д. При этом в случае о-толуидиновых производных этот сигнал смещен в сильное поле в среднем на 0,5 м. д. по сравнению с соответствующими *мета*- и *пара*-изомерами. Химические сдвиги и интегральные интенсивности сигналов протонов ациклических фрагментов синтезированных соединений в целом соответствуют аналогичным параметрам классических пиримидиновых ациклонуклеозидов [17].

Таблица 2

Характеристики целевых 1-(4-гидроксibuтил)- (XXVI—XXXI) и 1-(2-гидроксиэтоксиметил)производных (XXXII—XXXVIII) 5-аминозамещенных урацилов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °С	R _f *	Выход, %
		С	Н	N			
XXVI	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	61,87	6,98	14,19	159...161	0,43	67,2
		61,08	6,22	15,26			
XXVII	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	63,34	6,96	14,10	105...108	0,47	65,4
		62,27	6,62	14,52			
XXVIII	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	63,21	7,23	14,02	156...158	0,40	73,6
		62,27	6,62	14,52			
XXIX	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	61,88	7,54	13,78	146...150	0,42	78,7
		62,27	6,62	14,52			
XXX	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₄	52,74	7,91	16,57	145...148	0,21	81,0
		53,52	7,11	15,60			
XXXI	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	58,94	8,67	16,92	94...96	0,24	88,0
		58,41	7,92	15,82			
XXXII	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₄	55,68	5,82	15,94	123...126	0,56	74,0
		56,31	5,45	15,15			
XXXIII	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄	58,36	6,18	14,01	165...167	0,56	75,8
		57,72	5,88	14,42			
XXXIV	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄	58,66	6,12	13,98	122...124	0,53	67,9
		57,72	5,88	14,42			
XXXV	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄	58,59	5,10	15,24	82...85	0,60	74,7
		57,72	5,88	14,42			
XXXVI	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₅	47,41	6,78	16,36	169...170	0,35	70,7
		48,70	6,32	15,49			
XXXVII	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₄	52,77	6,52	16,92	132...135	0,41	52,2
		53,52	7,11	15,60			
XXXVIII	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₄	56,23	7,93	13,94	154...157	0,30	61,6
		55,11	7,47	14,83			

* В системе Б.

Параметры спектров ПМР 1-(4-ацетоксибутил)- (XIII—XVIII)
и 1-(4-гидроксибутил)производных (XXVI—XXXI)
5-аминозамещенных урацила

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.			
	R^1R^2N	H^b с (1H)	$NCH_2CH_2CH_2CH_2O$	$OC(O)R^3$ или OH
XIII	6,34 уш. с (1H); 6,49...7,15 м (5H)	7,40	1,47...1,76 м (4H); 3,70 т (6 Гц, 2H); 3,95 т (6 Гц, 2H)	1,87 с (3H)
XIV	2,13 с (3H); 5,71 уш. с (1H); 6,55...7,10 м (4H)	7,17	1,49...1,81 м (4H); 3,69 т (6 Гц, 2H); 3,93 т (6 Гц, 2H)	1,85 с (3H)
XV	2,10 с (3H); 6,44...7,09 м (5H)	7,41	1,44...1,68 м (4H); 3,68 т (6 Гц, 2H); 3,95 т (6 Гц, 2H)	1,88 с (3H)
XVI	2,08 с (3H); 6,44 уш. с (1H); 6,60...6,95 м (4H)	7,32	1,41...1,70 м (4H); 3,65 т (6 Гц, 2H); 3,93 т (6 Гц, 2H)	1,88 с (3H)
XVII	2,75...2,94 м (4H); 3,53...3,76 м (4H)	6,89	1,46...1,74 м (4H); 3,65 т (6 Гц, 2H); 3,94 т (6 Гц, 2H)	1,88 с (3H)
XVIII	1,30...1,78 м (6H); 2,62...2,92 м (4H)	6,80	1,30...1,78 м (4H); 3,65 т (6 Гц, 2H); 3,93 т (6 Гц, 2H)	1,87 с (3H)
XXVI	6,51...7,17 м (6H)	7,49	1,27...1,79 м (4H); 3,28...3,50 м (4H)	4,56 т (5 Гц, 1H)
XXVII	2,12 с (3H); 5,90 уш. с (1H); 6,50...7,06 м (4H)	7,25	1,32...1,76 м (4H); 3,32...3,54 м (4H)	4,59 т (5 Гц, 1H)
XXVIII	2,11 с (3H); 6,34...7,03 м (5H)	7,39	1,32...1,78 м (4H); 3,29...3,51 м (4H)	4,58 т (5 Гц, 1H)
XXIX	2,12 с (3H); 6,51 уш. с (1H); 6,63...7,02 м (4H)	7,36	1,32...1,82 м (4H); 3,32...3,52 м (4H)	4,64 т (5 Гц, 1H)
XXX	2,69...2,90 м (4H); 3,54...3,80 м (4H)	6,94	1,28...1,71 м (4H); 3,23...3,51 м (4H)	4,51 т (5 Гц, 1H)
XXXI	1,28...1,69 м (6H); 2,62...2,84 м (4H)	6,88	1,28...1,69 м (4H); 3,26...3,52 м (4H)	4,49 т (5 Гц, 1H)

Анализ электронной структуры и геометрических параметров 1-(2-гидроксиэтоксиметил)-5-(фениламино)урацила (XXXII) в вакууме методами квантовой химии (MNDO) и молекулярной механики свидетельствует об их близости аналогичным характеристикам, определенным как для 1-(2-гидроксиэтоксиметил)-6-фенилтиотимина (II), так и для 5-бензилациклоуридина (III), что дает основание ожидать селективного ингибирующего действия синтезированных соединений на различные вирусные и клеточные ферменты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Tesla BS-567 A (100 МГц) в растворах ДМСО- D_6 , внешний стандарт ГМДС. ТСХ выполняли на пластинах Silufol UV-254, применяя в качестве элюентов этилацетат (А) и смесь хлороформ—метанол (9 : 1) (Б); проявление в парах иода. Для препаративной хроматографии использовали силикагель L 40/100. ВЭЖХ проводили на приборе Милихром-2. Температуры плавления определяли в стеклянных капиллярах и не корректировали.

Параметры спектров ПМР 1-(2-бензоилоксиэтоксиметил)- (XIX—XXI, XXIII—XXV), 1-(2-ацетоксиэтоксиметил)- (XXII) и 1-(2-гидроксиэтоксиметил)производных (XXXII—XXXVIII) 5-аминозамещенных урацила

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.				
	R^1R^2N	H^6 с (1H)	NCH_2O с (2H)	OCH_2CH_2O	$OC(O)R^3$ или OH
XIX	6,27 уш. с (1H); 6,55...7,18 м (5H)	7,30	5,18	3,87 т (5 Гц, 2H); 4,36 т (5 Гц, 2H)	7,18...8,00 м (5H)
XX	2,14 с (3H); 6,20 уш. с (1H); 6,68...7,11 м (4H)	7,24	5,18	3,86 т (5 Гц, 2H); 4,37 т (5 Гц, 2H)	7,30...7,97 м (5H)
XXI	2,15 с (3H); 6,40...7,00 м (5H)	7,32	5,16	3,87 т (5 Гц, 2H); 4,37 т (5 Гц, 2H)	7,38...7,98 м (5H)
XXII	2,14 с (3H); 6,55 уш. с (1H); 6,73...7,03 м (4H)	7,35	5,12	3,48 т (5 Гц, 2H); 4,29 т (5 Гц, 2H)	1,91 с (3H)
XXIII	2,79...3,00 м (4H); 3,56...3,74 м (4H)	7,29	5,10	3,81 т (5 Гц, 2H); 4,33 т (5 Гц, 2H)	7,37...7,92 м (5H)
XXVI	1,63...2,00 м (6H); 3,09...3,30 м (4H)	8,03	5,12	3,76 т (5 Гц, 2H); 4,35 т (5 Гц, 2H)	7,36...7,93 м (5H)
XXV	0,99...2,11 м (10H)	8,05	5,18	3,84 т (5 Гц, 2H); 4,37 т (5 Гц, 2H)	7,34...7,95 м (5H)
XXXII	6,60...7,22 м (6H)	7,46	5,10	3,52 с (4H)	4,79 уш. с (1H)
XXXIII	2,15 с (3H); 6,02 уш. с (1H); 6,63...7,08 м (4H)	7,23	5,06	3,50 с (4H)	4,79 уш. с (1H)
XXXIV	2,13 с (3H); 6,37...7,05 м (5H)	7,43	5,06	3,47 с (4H)	4,84 уш. с (1H)
XXXV	2,12 с (3H); 6,56 уш. с (1H); 6,67...7,00 м (4H)	7,35	5,08	3,50 с (4H)	4,78 уш. с (1H)
XXXVI	2,74...2,99 м (4H); 3,40...3,70 м (4H)	6,96	5,06	3,51 с (4H)	4,80 уш. с (1H)
XXXVII	1,40...1,74 м (6H); 2,71...2,94 м (4H)	6,99	5,10	3,55 с (4H)	4,88 уш. с (1H)
XXXVIII	0,98...2,08 м (10H)	6,58	5,03	3,47 с (4H)	4,44 уш. с (1H)

Соединения VI—IX синтезированы в соответствии с ранее описанным методом [13], X—XII — методом [14].

1-(4-Ацетоксибутил)-5-фениламиноурацил (XIII). Суспензию 3,0 г (14,8 ммоль) 5-фениламиноурацила VI и 2,0 г (14,5 ммоль) карбоната калия в 100 мл безводного ДМФА перемешивают 1 ч при 80...85 °С, добавляют 2,2 мл (15,2 ммоль) 4-бромбутилацетата и перемешивают при той же температуре 8 ч. Охлаждают и фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме, остаток обрабатывают 100 мл кипящего пропанола-2, горячий раствор фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 10 мл хлороформа, наносят на колонку с силикагелем (30 × 2,5 см), элюируют хлороформом и после упаривания элюата получают 1,5 г (22,9%) 1,3-бис(4-ацетоксибутил)-5-фениламиноурацила в виде вязкого желтого масла. Элюируют колонку системой хлороформ—пропанол-2 (5 : 1), элюат упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из этилацетата и получают 1,6 г (34,8%) соединения XIII. Белые кристаллы; $T_{пл}$ 125...127 °С.

Соединения XIV—XVIII получают аналогично.

1-(2-Бензоилоксиэтоксиметил)-5-фениламиноурацил (XIX). Смесь 2,0 г (9,84 ммоль) 5-фениламиноурацила VI, 50 мл гексаметилдисилазана, 1 мл ДМФА и 0,5 мл триметилхлорсилана кипятят с защитой от влаги воздуха 8 ч до образования прозрачного раствора. Избыток гексаме-

гиддисилазана упаривают в вакууме, остаток растворяют в 20 мл метиленхлорида, добавляют 2,2 г (10,2 ммоль) 2-бензоилоксиэтоксиметилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение суток. К реакционной смеси добавляют 10 мл пропанола-2, 20 мл H₂O и 5 мл NH₄OH, органический слой отделяют, сушат MgSO₄, фильтруют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат—гексан (1 : 1) и получают 3,0 г (80%) XIX. Светло-желтые кристаллы; T_{пл} 95...98 °С.

Соединения XX и XXI синтезируют аналогично методу, описанному для XIX.

1-(2-Ацетилоксиэтоксиметил)-5-(*n*-толиламино)урацил (XXII). Смесь 2,0 г (9,21 ммоль) 5-(*n*-толиламино)урацила IX, 50 мл гексаметилдисилазана и 0,5 мл триметилхлорсилана кипятят с защитой от влаги воздуха 8 ч до образования прозрачного раствора. Избыток гексаметилдисилазана упаривают в вакууме, остаток растворяют в 30 мл хлороформа. К охлажденным до -20 °С 0,8 мл (11,45 ммоль) 1,3-диоксолана добавляют 0,8 г (10,82 ммоль) свежеперегнанного ацетилбромид, смесь выдерживают при комнатной температуре 1 ч, разбавляют 5 мл хлороформа и полученный раствор добавляют к раствору триметилсилпроизводного IX. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение суток, затем добавляют 10 мл пропанола-2, 20 мл H₂O и 5 мл NH₄OH, органический слой отделяют, сушат MgSO₄, фильтруют и упаривают. Остаток растворяют в минимальном объеме хлороформа, наносят на колонку с силикагелем (25 × 2,5 см), элюируют сначала хлороформом, затем смесью хлороформ—пропанол-2 (9 : 1). Элюат, содержащий целевой продукт, упаривают и перекристаллизовывают из пропанола-2 и получают 1,7 г (55,4%) XXII. Светло-желтые кристаллы; T_{пл} 146...149 °С.

Гидрохлорид 1-(2-бензоилоксиэтоксиметил)-5-(*N*-морфолино)урацила (XXIII). Смесь 2,0 г (10,1 ммоль) 5-(*N*-морфолино)урацила X, 50 мл гексаметилдисилазана и 0,5 мл триметилхлорсилана кипятят с защитой от влаги воздуха 8 ч до образования прозрачного раствора. Избыток гексаметилдисилазана упаривают в вакууме, остаток растворяют в 25 мл безводного хлороформа, добавляют 2,2 г (10,2 ммоль) 2-бензоилоксиэтоксиметилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение суток. К реакционной смеси добавляют 5 мл 95% этанола, выдерживают при -5 °С в течение суток, выделившийся светло-розовый кристаллический продукт отфильтровывают, промывают 10 мл диэтилового эфира и получают 3,9 г (93,4%) XXIV; T_{пл} 208...211 °С (разл.).

Соединения XXIV и XXV синтезируют аналогично методу, описанному для XXIII.

1-(4-Гидроксибутил)-5-фениламиноурацил (XXVI). Выдерживают 1,0 г (3,15 ммоль) 1-(4-ацетоксибутил)-5-фениламиноурацила XIII и 25 мл насыщенного при 0 °С метанольного раствора аммиака в герметично закрытом сосуде при комнатной температуре в течение суток, растворитель упаривают в вакууме, остаток дважды растирают с 15 мл диэтилового эфира, перекристаллизовывают из смеси этилацетат—метанол (1 : 1) и получают 0,6 г (67,2%) XXVI в виде белого кристаллического вещества; T_{пл} 159...161 °С.

Соединения XXVII—XXXV синтезируют аналогично методу, описанному для XXVI.

1-(2-Гидроксиэтоксиметил)-5-(*N*-морфолино)урацил (XXXVI). Смесь 1,5 г (3,6 ммоль) гидрохлорида 1-(2-бензоилоксиэтоксиметил)-5-(*N*-морфолино)урацила XXIII и 25 мл насыщенного при 0 °С метанольного раствора аммиака выдерживают в герметично закрытом сосуде при комнатной температуре в течение суток, растворитель упаривают в вакууме, остаток промывают диэтиловым эфиром (2 × 15 мл), экстрагируют 50 мл кипящего пропанола-2, горячий экстракт фильтруют, выдерживают при -5 °С в течение суток, выделившийся белый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают 10 мл диэтилового эфира и получают 0,7 г (70,7%) XXXVI; T_{пл} 169...170 °С.

Соединения XXXVII и XXVIII синтезируют аналогично методу, описанному для XXVI.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elion G. B., Furman P. A., Fyfe J. A., de Miranda P., Beauchamp L., Schaeffer H. J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 5716.
2. Schaeffer H. J., Beauchamp L., de Miranda P., Elion G. B., Bauer D. J., Collins P. // Nature. — 1978. — Vol. 272. — P. 583.
3. Tocci M. J., Livelli T. J., Perry H. C. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1984. — Vol. 25. — P. 247.
4. Biron K. K., Stanat S. C., Sorrell J. B., Fyfe J. A., Keller P. M., Lambe C. U., Nelson D. J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82. — P. 2473.

5. *Boyd M. R., Bacon T. H., Sutton D., Cole M. // Antimicrob. Agents Chemoth. — 1987. — Vol. 31. — P. 1238.*
6. *Beauchamp L. M., Serling B. L., Kelsey J. E., Biron K. K., Collins P., Selway J., Lin J.-C., Schaeffer H. J. // J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 31. — P. 144.*
7. *Miyasaka T., Tanaka H., Baba M., Hayakawa H., Walker R. T., Balzarini J., De Clercq E. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32. — P. 2507.*
8. *Tanaka H., Takashima H., Ubasawa M., Sekiya K., Nitta I., Baba M., Shigeta S., Walker R. T., De Clercq E., Miyasaka T. // J. Med. Chem. — 1992. — Vol. 35. — P. 4713.*
9. *Chu M. Y. W., Naguib F. N. M., Ilizsch M. H., El Kouni M. H., Chu S. H., Cha S., Calabresi P. // Cancer Res. — 1984. — Vol. 44. — P. 1852.*
10. *Park K. S., El Kouni M. H., Krenitsky T. A., Chu S. H., Cha S. // Biochem. Pharmacol. — 1986. — Vol. 35. — P. 3853.*
11. *Lin T.-S., Liu M.-C. // J. Med. Chem. — 1985. — Vol. 28. — P. 971.*
12. *Goudgaon N. M., Naguib F. N. M., El Kouni M. H., Schinazi R. F. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36. — P. 4250.*
13. *Озеров А. А., Новиков М. С., Брель А. К., Солодунова Г. Н. // ХГС. — 1998. — № 5. — С. 691.*
14. *Phillips A. P. // J. Amer. Chem. Soc. — 1951. — Vol. 73. — P. 1061.*
15. *Baker B. R., Jackson G. D. F., Chhedda G. // J. Pharm. Sci. — 1965. — Vol. 54. — P. 1617.*
16. *Matsumoto H., Kaneko C., Yamada K., Takeuchi T., Mori T., Mizuno Y. // Chem. Pharm. Bull. — 1980. — Vol. 36. — P. 1153.*
17. *Abrams H. M., Ho L., Chu S. H. // J. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 18. — P. 947.*

*НИИ фармакологии при Волгоградской
медицинской академии, Волгоград 400066, Россия
e-mail: ozerov@vlink.ru*

*Поступило в редакцию 18.07.97
После переработки 18.12.97*