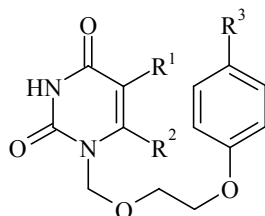


1-[(3,5-ДИМЕТИЛАРИЛОКСИ)АЛКИЛ]ПРОИЗВОДНЫЕ УРАЦИЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ

М.С. Новиков, А.А. Озеров, Ю.А. Орлова, Р.У. Букхайт*

Лаборатория фармацевтической химии ВНЦ РАМН и Администрации Волгоградской области, Кафедра фармацевтической химии ВолГМУ, ImQuest BioSciences, Inc. (Мериленд, США)*

Ранее нами были синтезированы и изучены вирусингибиторные свойства 1-[[2-(фенокси)этокс]метил]производных урацила (1), некоторые из которых проявили заметную активность в отношении вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) *in vitro*. С целью поиска новых более эффективных ингибиторов ВИЧ-1 нами были синтезированы 1-[(3,5-диметилфенокси- и 3,5-диметилбензилокси)алкил]производные урацила, которые отличались от соединений серии 1 длиной мостика, связывающего ароматический фрагмент и остаток урацила.



1 ($R^1 = \text{H, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{Br}$; $R^2 = \text{H, CH}_3$; $R^3 = \text{CH}_3, \text{Cl}$)

Синтез короткоцепочечных аналогов 1-[2-(3,5-диметилфенокси)-этил]урацила (2), 5-бромурацила (3) и -тимина (4), а также 1-[2-(3,5-диметилбензилокси)этил]урацил (5) был осуществлен в соответствии с ранее описанным методом [2]: триметилсилилпроизводное урацила, тимина или 5-бромурацила конденсировали с 2-(3,5-диметилфенокси)-1-бромэтаном (6) или 2-(3,5-диметилбензилокси)-1-бромэтаном (7) без растворителя при 180–190 °С в течение 3 ч, что привело к соответствующим соединениям 2–5,

выход которых был в пределах от 48 до 63 % (Схема 1).

Алкилирование в условиях реакции Гилберта-Джонсона 6-алкил-замещенных урацилов алкилирующими агентами с низкой реакционной способностью, как правило, ведет к образованию смеси продуктов N^1 -, N^3 -моно- и N^1, N^3 -дизамещения. По этой причине синтез 1-[2-(3,5-диметилфенокси)этил]-6-метилурацила (8), 1-[2-(3,5-диметилфенокси)этил]-5,6-ди-метилурацила (9), 1-[2-(3,5-диметилбензилокси)этил]-6-метилурацила (10) и 1-[2-(3,5-диметилбензилокси)этил]-5,6-диметилурацила (11) был осуществлен в соответствии со стандартной методикой [5] путем обработки исходных 6-метилурацила и 5,6-диметилурацила бромидом 6 или 7 в растворе ДМФА в присутствии эквимолярного количества карбоната калия. После хроматографического отделения побочных продуктов N^1, N^3 -дизамещения целевые соединения были получены с выходом 20–25 % (Схема 1).

Синтез 1-[[2-(3,5-диметилбензилокси)этокс]метил]производных урацила (12–20), являющихся гомологами соединений серии 1, был осуществлен в условиях реакции Гилберта-Джонсона [3, 6]. Триметил-силилпроизводное соответствующего пиримидинового основания в растворе безводного хлороформа при комнатной температуре обрабатывали эквимолярным количеством 2-(3,5-диметилбензилокси)-этилхлорметилэфиром (21). При этом целевые соединения образовывались с выходом 43 – 79 % (Схема 2).

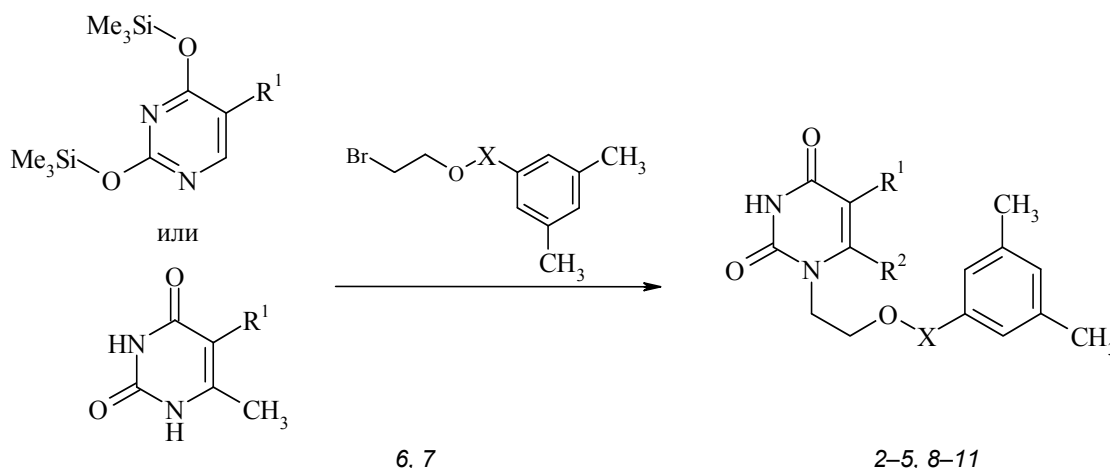


Схема 1. Синтез 1-[2-(3,5-диметилфенокси)этил]- (2–4, 8, 9) и 1-[2-(3,5-диметилбензилокси)этил]производных урацила (5, 10, 11):

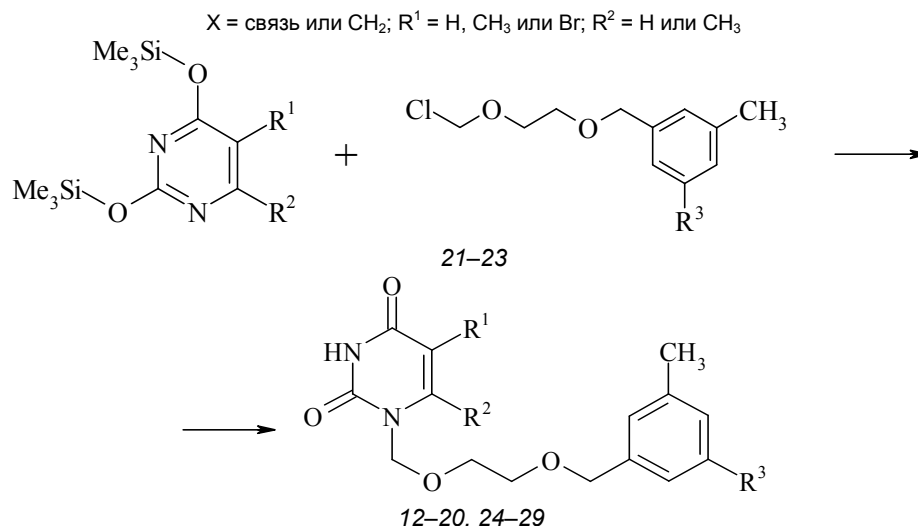


Схема 2. Синтез 1-[[2-(3,5-диметилбензилокси)этокси]метил]-производных урацила (12–20, 24–29):
R¹ = H, Br, CH₃, C₂H₅ или CH₂Ph; R² = H, CH₃, C₃H₇ или CH₂Ph; R¹+R² = CH₂CH₂CH₂; R³ = CH₃, Br или t-Bu

С целью изучения закономерности структура-активность нами были синтезированы аналоги соединений 12–20, содержащие в ароматическом ядре вместо одной из метильных групп атом брома или *tert*-бутильный заместитель. Исходное триметилсилилпроизводное пиримидинового основания в сходных условиях обрабатывали эквимольным количеством 2-(3-бром-5-метилбензилокси)- (22) или 2-(3-метил-5-*tert*-бутилбензил-окси)этилхлорметилловым эфиром (23) что привело к соответствующим 1-[[2-(3-бром-5-метилбензилокси)этокси]метил]- (24–27) и 1-[[2-

(3-метил-5-*tert*-бутилбензилокси)этокси]метил]-производным урацила (28 и 29), выход которых составил 44–51 %. Основная стратегия синтеза ряда соединений 12–20, 24–29 подробно описана нами ранее.

Чистота полученных соединений 2–5, 8–20, 24–29 определялась методом тонкослойной хроматографии, строение – ПМР-спектроскопией и масс-спектрометрией. Физико-химические свойства соединений 2–5, 8–20, 24–29 представлены в табл. 1, данные ЯМР ¹H спектров приведены в табл. 2.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	R ¹	R ²	R ³	X	Выход, %	Т. пл., °C	R _f
2	H	H	–	связь	59	180–181	0,40
3	Br	H	–	связь	53	168–170	0,73
4	CH ₃	H	–	связь	50	139–140	0,47
5	H	H	–	CH ₂	48	106–108	0,41
8	H	CH ₃	–	связь	24	196–197	0,43
9	CH ₃	CH ₃	–	связь	20	219–221	0,44
10	H	CH ₃	–	CH ₂	21	125–127	0,46
11	CH ₃	CH ₃	–	CH ₂	25	120–122	0,48
12	CH ₃	H	CH ₃	–	79	108–110	0,33
13	Br	CH ₃	CH ₃	–	56	112–115	0,56
14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	–	67	89–91	0,36
15	H	C ₃ H ₇	CH ₃	–	57	94–95	0,43
16	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	–	57	107–108	0,44
17	PhCH ₂	CH ₃	CH ₃	–	67	120–121	0,57
18	Br	C ₃ H ₇	CH ₃	–	48	94–96	0,58
19	H	PhCH ₂	CH ₃	–	43	101–103	0,49
20		CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	–	61	102–104	0,24
24	Br	H	Br	–	48	121–123	0,61
25	Br	CH ₃	Br	–	44	90–92	0,58
26	CH ₃	CH ₃	Br	–	47	106–108	0,30
27	PhCH ₂	CH ₃	Br	–	50	104–106	0,52
28	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	–	61	104–107	0,39

29	Br	CH ₃	C(CH ₃) ₃	–	48	116–118	0,54
----	----	-----------------	----------------------------------	---	----	---------	------

Таблица 2

Данные ЯМР ¹H спектров синтезированных соединений

Соединение	Химический сдвиг, м.д., мультиплетность (КССВ, Гц)
2	2,21 (6H, c, CH ₃); 3,32-4,29 (8H, м, CH ₂); 5,53 (1H, д, J = 8, H-5); 6,53 (2H, c, H-2', H-6'); 6,59 (1H, c, H-4'); 7,63 (1H, д, J = 8, H-6); 11,19 (1H, уш, c, NH)
3	2,21 (6H, c, CH ₃); 3,32-4,31 (8H, м, CH ₂); 6,53 (2H, c, H-2', H-6'); 6,60 (1H, c, H-4'); 7,71 (1H, c, H-6); 11,42 (1H, уш, c, NH)
4	1,87 (3H, c, CH ₃); 2,21 (6H, c, CH ₃); 3,40-4,32 (8H, м, CH ₂); 6,53 (2H, c, H-2', H-6'); 6,59 (1H, c, H-4'); 7,50 (1H, c, H-6); 11,14 (1H, уш, c, NH)
5	2,20 (6H, c, CH ₃); 3,19 (2H, т, J = 6, CH ₂ O); 3,70 (2H, т, J = 6, NCH ₂); 4,54 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,68 (1H, д, J = 8, H-5); 6,66-6,92 (3H, м, C ₆ H ₃); 7,54 (1H, д, J = 8, H-6); 11,15 (1H, уш, c, NH)
8	2,21 (6H, c, CH ₃); 2,32 (3H, c, 6-CH ₃); 3,48-4,33 (8H, м, CH ₂); 6,53 (2H, c, H-2', H-6'); 6,59 (1H, c, H-4'); 7,50 (1H, c, H-6); 11,14 (1H, уш, c, NH)
14	2,12 (6H, c, CH ₃); 2,26 (3H, c, 5-CH ₃); 2,57 (3H, c, 6-CH ₃); 3,60-4,08 (4H, м, CH ₂ CH ₂); 4,44 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,51 (2H, c, NCH ₂); 6,71-7,03 (3H, м, C ₆ H ₃); 10,28 (1H, уш, c, NH)
15	0,92 (3H, т, J = 7, CH ₃); 1,46 (2H, м, J = 7, CH ₂); 2,14 (6H, c, CH ₃); 2,30 (2H, т, J = 7, CH ₂); 3,50-3,98 (2H, м, CH ₂ CH ₂); 4,48 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,57 (2H, c, NCH ₂); 6,68-6,91 (3H, м, C ₆ H ₃); 7,73 (1H, c, H-6); 10,27 (1H, уш, c, NH)
16	1,06 (3H, т, J = 7, CH ₃); 2,18 (6H, c, CH ₃); 2,50 (3H, c, 6-CH ₃); 2,63 (2H, кв, J = 7, CH ₂); 3,58-4,05 (2H, м, CH ₂ CH ₂); 4,46 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,49 (2H, c, NCH ₂); 6,65-6,98 (3H, м, C ₆ H ₃); 7,73 (1H, c, H-6); 9,97 (1H, уш, c, NH)
17	2,19 (6H, c, CH ₃); 2,46 (3H, c, 6-CH ₃); 3,53 (2H, т, J = 6, CH ₂); 4,07 (2H, т, J = 6, CH ₂); 4,48 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,50 (2H, c, NCH ₂); 6,87-7,54 (8H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃); 10,34 (1H, уш, c, NH)
18	0,86 (3H, т, J = 7, CH ₃); 1,52 (2H, м, J = 7, CH ₂); 2,09 (6H, c, CH ₃); 2,33 (2H, т, J = 7, CH ₂); 3,51-4,03 (2H, м, CH ₂ CH ₂); 4,51 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,56 (2H, c, NCH ₂); 6,65-6,90 (3H, м, C ₆ H ₃); 11,60 (1H, уш, c, NH)
19	2,12 (6H, c, CH ₃); 2,56 (3H, c, 6-CH ₃); 3,61-3,99 (4H, м, CH ₂ CH ₂); 4,42 (2H, c, CH ₂ Ph); 4,48 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,53 (2H, c, NCH ₂); 6,67-7,57 (8H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃); 10,09 (1H, уш, c, NH)
20	1,16-1,59 (2H, м, CH ₂); 2,02-2,99 (4H, м, 5-CH ₂ , 6-CH ₂); 2,16 (6H, c, CH ₃); 4,50 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,57 (2H, c, NCH ₂); 6,70-6,93 (8H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃); 10,25 (1H, уш, c, NH)
24	2,28 (3H, c, CH ₃); 3,52 (2H, т, J = 6, CH ₂); 3,87 (2H, т, J = 6, CH ₂); 4,52 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,58 (2H, c, NCH ₂); 6,90-7,22 (3H, м, C ₆ H ₃); 8,08 (1H, c, H-6); 11,60 (1H, уш, c, NH)
25	2,30 (3H, c, CH ₃); 2,56 (3H, c, 6-CH ₃); 3,50-4,14 (4H, м, CH ₂ CH ₂); 4,48 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,50 (2H, c, NCH ₂); 6,96-7,32 (3H, м, C ₆ H ₃); 11,52 (1H, уш, c, NH)
26	2,25 (3H, c, 5-CH ₃); 2,30 (3H, c, CH ₃); 2,52 (3H, c, 6-CH ₃); 3,46-4,08 (4H, м, CH ₂ CH ₂); 4,50 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,58 (2H, c, NCH ₂); 6,96-7,30 (3H, м, C ₆ H ₃); 10,46 (1H, уш, c, NH)
27	2,32 (3H, c, CH ₃); 2,55 (3H, c, 6-CH ₃); 3,50-4,12 (4H, м, CH ₂ CH ₂); 4,32 (2H, c, CH ₂ Ph); 4,53 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,57 (2H, c, NCH ₂); 6,90-7,55 (8H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃); 10,12 (1H, уш, c, NH)
28	1,10 (9H, c, t-Bu); 1,88 (3H, c, CH ₃); 2,12 (3H, c, CH ₃); 3,63 (2H, т, J = 6, CH ₂); 3,89 (2H, т, J = 6, CH ₂); 4,50 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,51 (2H, c, NCH ₂); 6,98 (3H, c, C ₆ H ₃); 7,58 (1H, c, H-6); 10,35 (1H, уш, c, NH)
29	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-D ₆); δ, м.д., J (Гц): 1,10 (9H, c, t-Bu); 2,16 (3H, c, CH ₃); 2,56 (3H, c, 6-CH ₃); 3,66-4,10 (4H, м, CH ₂ CH ₂); 4,50 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,55 (2H, c, NCH ₂); 6,92 (3H, c, C ₆ H ₃); 11,39 (1H, уш, c, NH)
9	1,82 (3H, c, CH ₃); 2,21 (6H, c, CH ₃); 2,32 (3H, c, 6-CH ₃); 3,48-4,33 (8H, м, CH ₂); 6,53 (2H, c, H-2', H-6'); 6,59 (1H, c, H-4'); 11,12 (1H, уш, c, NH)
10	2,19 (6H, c, CH ₃); 2,26 (3H, c, CH ₃); 3,28 (2H, т, J = 6, CH ₂); 3,74 (2H, т, J = 6, NCH ₂); 4,48 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,48 (1H, c, H-5); 6,69-6,94 (3H, м, C ₆ H ₃); 11,08 (1H, уш, c, NH)
11	2,20 (6H, c, CH ₃); 2,29 (3H, c, 5-CH ₃); 2,35 (3H, c, 6-CH ₃); 3,30 (2H, т, J = 6, CH ₂); 3,75 (2H, т, J = 6, NCH ₂); 4,51 (2H, c, CH ₂ Ar); 6,72-7,06 (3H, м, C ₆ H ₃); 11,32 (1H, уш, c, NH)
12	1,92 (3H, c, CH ₃); 2,12 (6H, c, CH ₃); 3,55 (2H, т, J = 6, CH ₂); 3,71 (2H, т, J = 6, CH ₂); 4,40 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,44 (2H, c, NCH ₂); 6,66-6,87 (3H, м, C ₆ H ₃); 7,52 (1H, c, H-6); 10,31 (1H, уш, c, NH)

13	2,18 (6H, c, CH ₃); 2,52 (3H, c, 6-CH ₃); 3,53-4,02 (4H, м, CH ₂ CH ₂); 4,48 (2H, c, CH ₂ Ar); 5,49 (2H, c, NCH ₂); 6,69-6,92 (3H, м, C ₆ H ₃); 11,50 (1H, уш, c, NH)
----	--

Противовирусные свойства синтезированных соединений *in vitro* в отношении ВИЧ-1 были изучены в ImQuest BioSciences, Inc. (Мериленд, США) в соответствии с ранее описанным методом [1]. Исследования показали, что большинство синтезированных соединений проявляют ингибиторный эффект. Наиболее высокую активность продемонстрировали 1-[[2-(3,5-диметилбензилокси)этокси]метил]-5-бром-6-метилурацил (13), -5,6-диметилурацил (14) и 1-[[2-(3-бром-5-метилбензилокси)этокси]метил]-5,6-диметилурацил (26), которые ингибировали на 50 % (ИК₅₀) репродукцию ВИЧ-1 в концентрации 0,4, 0,9 и 0,8 мкмоль/л. При этом соединения 13 и 26, содержащие в своем составе атом брома, имели на порядок большую цитотоксичность и следствием этого явился низкий их индекс селективности: 35,7 и 11,6 соответственно. Для соединения 14 индекс селективности был значительно выше и составил 125,1 (табл. 3).

Исследование соотношения "структура–активность" показало, что определяющую роль в проявлении противовирусного эффекта играет длина мостика, связывающего остаток урацила и ароматического фрагмента. Было найдено, что соединения 2–4, 8, 9, имеющие в составе мостика 3 элемента, и соединения 5, 10, 11, имеющие в составе мостика 4 элемента, неактивны или показывают слабый вирусингибиторный эффект.

Таблица 3

Анти-ВИЧ-1 активность синтезированных соединений в культуре СЕМ-SS клеток *in vitro*

Соединение	Противовирусная активность, ИК ₅₀ , мкмоль/л	Цитотоксичность, ТК ₅₀ , мкмоль/л	Индекс селективности, ТК ₅₀ / ИК ₅₀
2	72,5	>100,0	> 1,4
3	>100,0	1,9	–
4	>100,0	55,3	–
5	>100,0	>100,0	–
8	> 100,0	> 100,0	–
9	20,0	>100,0	> 5,0
10	81,4	> 100,0	>1,2
11	>100,0	20,6	–
12	86,6	>100,0	>1,2
13	0,4	13,7	35,7
14	0,9	106,0	125,1
15	11,3	135,0	12,0
16	6,9	84,1	12,2
17	>200,0	48,3	–
18	2,2	110,0	50,3
19	>100,0	19,1	–
20	11,8	>100,0	>8,4
24	82,3	>100,0	>1,2
25	3,4	32,3	9,4
26	0,8	9,5	11,6

27	>100,0	14,4	–
28	>100,0	22,0	–
29	1,6	10,6	6,7

В то же время, практически все соединения 12–20, 24–29, мостик которых состоял из 6 элементов, показали значительный ингибиторный эффект. Также было изучено влияние заместителей на противовирусный эффект. Было показано, что введение в 5 или 6 положение остатка урацила небольших по размеру заместителей (атом брома или CH₃-группа) ведет к увеличению противовирусной активности. Синергизм наблюдается при одновременном введении этих заместителей в 5 и 6 положения пиримидинового кольца (соединения 13, 14, 16, 18, 20 и 25). Увеличение размеров заместителей ведет к значительному понижению противовирусных свойств, как это видно на примере производных -5-бром-6-пропилурацила (18, ИК₅₀ 2,2 мкмоль/л), -5-этил-6-метилурацила (16, ИК₅₀ 6,9 мкмоль/л) и 5,6-триметилурацила (20, ИК₅₀ 11,8 мкмоль/л). При введении ароматических заместителей образовывались полностью неактивные соединения 17 и 19. Было изучено влияние заместителей в ароматическом кольце на противовирусную активность. Обнаружено, что замещение одной из метильных групп атомом брома (соединения 24–27) или *tert*-бутильной группой (соединения 28 и 29), в целом, незначительно понижает вирусингибиторные свойства, однако при этом значительно возрастает цитотоксичность.

Таким образом, обнаружен новый класс высокоэффективных ингибиторов репродукции ВИЧ-1, проявляющих противовирусные свойства в микромолярных концентрациях. Данные скрининга будут использоваться нами для синтеза новых более эффективных ингибиторов ВИЧ-1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-D₆, внутренний стандарт TMC. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3,0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Масс-спектры электронного удара регистрировали на спектрометре Varian MAT-111 с прямым вводом образцов в ионный источник, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. ТСХ выполняли на пластинах Silufol UV-254 в системе этилацетат – метилхлорид, 1 : 1, проявление в парах йода. Препаративную колоночную хроматографию выполняли на силикагеле марки Kieselgur 60 (Fluka AG). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3,0 (Laboratory Devices Inc., США).

1-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]урацил (2).
Смесь 2,4-бис-триметилсилилокси)пиримидина,

(15)

полученного из 1,7 г (15,17 ммоль) урацила по стандартной методике [2, 3], и 4,05 г (14,83 ммоль) 2-(3,5-диметилфенокси)-1-бромэтана (6) нагревают при 180–190 °С в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры, растворяют в 20 мл этилацетата и обрабатывают 10 мл этанола. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этилацетатом (2x10 мл), фильтрат упаривают при пониженном давлении, закристаллизовавшийся остаток дважды перекристаллизовывают из смеси ацетон-петр. эфир (2 : 1). Получили 1,3 г (59 %) соединения 2 в виде белого мелкокристаллического вещества с Т.пл. 180–181 °С и R_f 0,40 (этилацетат – метиленхлорид, 1 : 1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,21 (6H, с, CH₃); 3,32–4,29 (8H, м, CH₂); 5,53 (1H, д, J = 8, H-5); 6,53 (2H, с, H-2', H-6'); 6,59 (1H, с, H-4'); 7,63 (1H, д, J = 8, H-6); 11,19 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z: 260 [M]⁺.

1-[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]-6-метилурацил (8). Суспензию 3,0 г (23,79 ммоль) 6-метилурацила и 3,3 г (23,88 ммоль) карбоната калия в 40 мл ДМФА перемешивают при 80 °С в течение 1 ч, добавляют раствор 6,6 г (24,16 ммоль) 2-(3,5-диметилфенокси)-1-бромэтаном (6) в 20 мл ДМФА и полученную смесь перемешивают при той же температуре еще 10 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток экстрагируют горячим ацетоном (5x20 мл). Экстракт упаривают при пониженном давлении и остаток хроматографируют на колонке с 30 г силикагеля. При элюировании колонки хлороформом вымывают 1,3-дизамещенный продукт. Дальнейшее элюирование смесью хлороформ-метанол (10 : 1) дает 1-замещенный продукт. Фракции, содержащие продукт, объединяют и упаривают в вакууме, кристаллический остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон-гексан и получают 1,8 г (24 %) соединения 8 в виде белого мелкокристаллического вещества с Т.пл. 196–197 °С и R_f 0,43 (этилацетат – метиленхлорид, 1 : 1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,21 (6H, с, CH₃); 2,32 (3H, с, 6-CH₃); 3,48–4,33 (8H, м, CH₂); 6,53 (2H, с, H-2', H-6'); 6,59 (1H, с, H-4'); 7,50 (1H, с, H-6); 11,14 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z: 274 [M]⁺.

1-[2-(3,5-Диметилбензилокси)этокси]метил]тимин (12). К раствору 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-метилпиримидина, полученного из 2,0 г (15,86 ммоль) тимина по стандартной методике [4, 5], в 30 мл безводного хлороформа при перемешивании при комнатной температуре прибавляют раствор 3,65 г (15,96 ммоль) 2-(3,5-

диметилбензилокси)-этилхлорметилового эфира (21) в 30 мл безводного хлороформа. Полученную смесь перемешивают 16 ч, обрабатывают 10 мл этанола, перемешивали еще 1 ч, фильтруют, фильтрат упаривают, остаток дважды перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан и получают 4,0 г (79 %) соединения 12 в виде белого мелкокристаллического вещества с Т.пл. 108–110 °С и R_f 0,33 (этилацетат – метиленхлорид, 1 : 1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 1,92 (3H, с, CH₃); 2,12 (6H, с, CH₃); 3,55 (2H, т, J = 6, CH₂); 3,71 (2H, т, J = 6, CH₂); 4,40 (2H, с, CH₂Ar); 5,44 (2H, с, NCH₂); 6,66–6,87 (3H, м, C₆H₃); 7,52 (1H, с, H-6); 10,31 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z: 318 [M]⁺.

Соединения 3–5, 13–20 и 24–29 получали аналогично (табл. 1 и 2).

Исследование анти-ВИЧ-1 активности *in vitro*. СЕМ-SS-клетки суспендировались в культуральной среде в количестве 105 клеток/мл и инфицировались ВИЧ-1 (штамм HTLV-III_B) при мультипликации инфекции 0,2. Немедленно после инфицирования вирусом вносились растворы, содержащие различные концентрации исследуемого вещества в ДМСО, и инкубировались в течение 4-х дней при 37 °С. Число живых клеток устанавливалось на 4-й день инкубации при помощи 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромида, при этом устанавливалась концентрация вещества, которая на 50 % защищала СЕМ-SS-клетки от цитопатического эффекта ВИЧ-1 (ИК₅₀).

Цитотоксичность тестируемых соединений проводилась параллельными экспериментами, при этом устанавливалась концентрация вещества, которая на 50 % уменьшала количество СЕМ-SS-клеток (ТК₅₀). Расчетным путем определяли индекс селективности, являющийся отношением цитотоксической концентрации к ингибиторной концентрации: ТК₅₀/ИК₅₀ [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М.С., Озеров А.А., Брель А.К. и др. / ХГС. – 1996. – С. 380–385.
2. Новиков М.С., Тимофеева К.В., Солодунова Г.Н. и др. / Вестн. ВМА. – 2001. – Т. 57, Вып. 7. – С. 60–62.
3. Озеров А.А., Новиков М.С., Брель А.К. и др. / ХГС. – 1998. – С. 691–697.
4. Buckheit R.W., White E.L., Flikas-Boltz V., et al. / Antimicrob Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43. – P. 1827–1834.
5. Coutouli-Argyropoulou E., Pilanidou P. // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44. – P. 3755–3758.
6. Wamberg M., Pedersen E.B., El-Brollosy N.R., et al. / Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – P. 1141–1149.

Novikov M.S., Ozerov A.A., Orlova Yu.A., Buckheit R.W. 1-(3,5-Dimethylaryloxy)alkyl)-derivatives of uracil as potential antiviral agents // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 3(15). – P. 27–31.

On inhibitory analysis it was shown for 1-(3,5-dimethylaryloxy)alkyl)-derivatives of uracil to have expressed anti-HIV-1 effect. This activity was revealed in micromolar concentration indicating high efficiency of the new class of antiviral drugs.