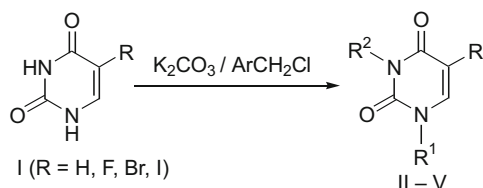


А. А. Арутюнян¹, С. С. Мамян², Г. М. Степанян¹, Р. В. Пароникян¹**СИНТЕЗ, ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ N-АЛКИЛИРОВАННЫХ ПИРИМИДИНОВ**¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна, Ереван, Армения, e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com;² Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения, Ереван, Армения

Урацил, 5-фтор-, бром- и йодурацилы проалкилированы замещенными бензилхлоридами с получением N¹-моно- и N¹,N³-биспроизводных. Изучены токсичность, противоопухолевые и антибактериальные свойства синтезированных соединений. Установлено, что 5-фтор- и 5-йодурацилы проявляют большую противоопухолевую активность по сравнению с 5-бромпроизводными.

Ключевые слова: урацил; 5-галогенурацилы; замещенные бензилхлориды; алкилирование; N¹-монозамещенные урацилы; N¹,N³-бисзамещенные урацилы; противоопухолевые и антибактериальные свойства.

Известно, что 5-фторурацил и его производные являются одними из основных препаратов в современных схемах химиотерапии ряда опухолевых заболеваний, а 5-бром- и 5-йодурацилы в последнее время рассматриваются в качестве перспективных структур для разработки новых противовирусных средств [1–3]. Имеются также данные о способности N-бензилзамещенных 5-галоген- и 5-метилпиримидинов ингибировать тимидин монофосфат киназу *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis* [4]. В связи с вышеизложенным, а также учитывая, что в ряду ранее синтезированных 5-галогенпроизводных урацила [5, 6] некоторые соединения обладали умеренным противоопухолевым действием, в настоящем сообщении описываются синтез и противоопухолевые и антибактериальные свойства новых N-бензилзамещенных урацилов и 5-фтор-, 5-бром- и 5-йодурацилов (IIa, б, IIIa – г, IVa – з и Va – в), полученных по схеме:



- II: а) R = H, R¹ = (2',5'-Me₂)C₆H₃CH₂, R² = H;
 б) R = H, R¹ = R² = (2',5'-Me₂)C₆H₃CH₂.
 III: а) R = F, R¹ = (2',4'-Me₂)C₆H₃CH₂, R² = H;
 б) R = F, R¹ = R² = (2',4'-Me₂)C₆H₃CH₂;
 в) R = F, R¹ = (2',5'-Me₂)C₆H₃CH₂, R² = H;
 г) R = F, R¹ = R² = (2',5'-Me₂)C₆H₃CH₂.
 IV: а) R = Br, R¹ = (2',4'-Me₂)C₆H₃CH₂, R² = H;
 б) R = Br, R¹ = R² = (2',4'-Me₂)C₆H₃CH₂;
 в) R = Br, R¹ = (2',5'-Me₂)C₆H₃CH₂, R² = H;
 г) R = Br, R¹ = R² = (2',5'-Me₂)C₆H₃CH₂;
 д) R = Br, R¹ = (2'-Cl)C₆H₄CH₂, R² = H;
 е) R = Br, R¹ = R² = (2'-Cl)C₆H₄CH₂;
 ж) R = Br, R¹ = (4'-Cl)C₆H₄CH₂, R² = H;
 з) R = Br, R¹ = R² = (4'-Cl)C₆H₄CH₂.
 V: а) R = I, R¹ = (2',4'-Me₂)C₆H₃CH₂, R² = H;
 б) R = I, R¹ = R² = (2',4'-Me₂)C₆H₃CH₂;
 в) R = I, R¹ = R² = (2'-Cl)C₆H₄CH₂.

Нагреванием урацилов I с соответствующими бензилгалогенидами в ДМФА в присутствии K₂CO₃ при 90–100 °С в течение 4–5 ч получены целевые пирими-

дины II – V в виде смеси моно- и бис-производных, которые разделяют обработкой 5 % раствором КОН (см. эксп. часть).

Следует указать, что в описанных условиях при взаимодействии 5-фторурацила с 4-этоксibenзилхлоридом нами получена 1,3-бис-(4-этоксibenзил)мочевина (VI).

Строение синтезированных соединений доказано ТСХ, элементным анализом и спектроскопией ЯМР. На примере монозамещенных производных урацила и 5-фтор-урацила IIa и IIIб положение бензильной группы установлено спектрами NOESY, из которых видно, что группы CH₂ и 6-Н атомы водорода в указанных соединениях пространственно сближены, что свидетельствует о N¹-замещении в кольце урацила.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе “Mercury 300” с рабочей частотой 300 МГц в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — тетраметилсилан (ТМС). Масс-спектр получен на масс-спектрометре “MX-1321” с непосредственным вводом образца в источник ионизации. Восходящая тонкослойная хроматография проведена на фильтровальной бумаге Ватман (средняя, плотность 90 г/м²) в системе изобутиловый спирт — вода — уксусная кислота, 2:2:1, проявитель — пары йода. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

N¹-Моно- и N¹,N³-бисбензил-5-галогенурацилы (II – V). Смесь 0,01 моль урацилов I, 0,01 моль соответствующего бензилхлорида, 1,38 г (0,01 моль) сухого K₂CO₃ в 20 мл безводного диметилформамида (ДМФА) нагревают при 90–100 °С в течение 4–5 ч. Добавляют 70 мл 5 % водного раствора КОН, фильтруют, оставшееся на фильтре бис-производное промывают водой и перекристаллизовывают из 80 % спирта. Маточный раствор подкисляют HCl до pH 3–4, выделившийся продукт фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из 80 % спирта (табл. 1, 2).

N¹,N³-Бис-(4-этоксibenзил)мочевина (VI). Смесь 1,3 г (0,01 моль) 5-фторурацила, 1,7 г (0,01 моль) свежеперегнанного 4-этоксibenзилхлорида и 1,38 г (0,01 моль) сухого K₂CO₃ в 20 мл безводного ДМФА нагревают при 90–100 °С в течение 4–5 ч. Добавляют 70 мл 5 % вод-

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	R _f	Брутто-формула
IIa	37,5	233 – 235	0,73	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂
IIб	28,6	155 – 157	0,65	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂
IIIa	27,5	177 – 179	0,63	C ₁₃ H ₁₃ FN ₂ O ₂
IIIб	18,7	119 – 121	0,66	C ₂₂ H ₂₃ FN ₂ O ₂
IIIв	22,0	155 – 157	0,21	C ₁₃ H ₁₃ FN ₂ O ₂
IIIг	23,4	172 – 174	0,35	C ₂₂ H ₂₃ FN ₂ O ₂
IVa	38,7	186 – 188	0,54	C ₁₃ H ₁₃ FN ₂ O ₂
IVб	18,7	123 – 125	0,82	C ₂₂ H ₂₃ BrN ₂ O ₂
IVв	42,1	172 – 174	0,58	C ₁₃ H ₁₃ FN ₂ O ₂
IVг	22,8	150 – 151	0,73	C ₂₂ H ₂₃ BrN ₂ O ₂
IVд	32,3	214 – 215	0,69	C ₁₁ H ₈ ClBrN ₂ O ₂
IVе	25,0	135 – 137	0,59	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₂ O ₂
IVж	38,2	233 – 235	0,72	C ₁₁ H ₈ ClBrN ₂ O ₂
IVз	26,9	170 – 171	0,83	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₂ O ₂
Va	36,4	204 – 205	0,63	C ₁₃ H ₁₃ FN ₂ O ₂
Vб	23,0	175 – 177	0,18	C ₂₂ H ₂₃ BrN ₂ O ₂
Vв	35,5	122 – 124	0,42	C ₂₀ H ₁₉ IN ₂ O ₂
VI	40,0	168 – 170	0,35	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃

ного раствора KOH, фильтруют осадок и перекристаллизовывают его из 80 % спирта (табл. 1).

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}): 328(20), 193(43), 150(85), 107(100).

Из маточного раствора после подкисления HCl продукта получено не было.

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений (химические сдвиги, δ, м.д., KCCB, J, Гц).

1-(2,5-Диметилбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IIa): 2,27 и 2,30 (оба с, 3H и 3H, CH₃); 4,82 (с, 2H, CH₂); 5,48 (дд, 1H, ³J 7,9, ⁴J 2,1, =CHCO); 6,87 (д, 1H, ⁴J 1,9, 6-Н, C₆H₃); 6,97 (дд, 1H, ³J 7,7, ⁴J 1,9, 4-Н, C₆H₃); 7,04 (д, 1H, ³J 7,7, 3-Н, C₆H₃); 7,31 (д, 1H, ³J 7,9, NCH); 11,12 (ш, 1H, NH).

1,3-Бис-(2,5-диметилбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IIб): 2,24, 2,27, 2,30 и 2,37 (все с, 3H, 3H, 3H и 3H, CH₃); 4,92 и 4,97 (оба с, 2H и 2H, NCH₂); 5,70 (д, 1H, ³J 7,9, C(O)CH); 6,65 (д, 1H, ⁴J 1,6, 6-Н, N₁C₆H₃); 6,86 (д, 1H, ⁴J 1,0, 6-Н, N₃C₆H₃); 6,88 (дд, 1H, ³J 7,6, ⁴J 1,9, 4-Н, N₃C₆H₃); 6,98 (дд, 1H, ³J 7,7, ⁴J 1,6, 4-Н, N₁C₆H₃); 6,98 (д, 1H, ³J 7,6, 3-Н, N₃C₆H₃); 7,05 (д, 1H, ³J 7,7, 3-Н, N₁C₆H₃); 7,49 (д, 1H, ³J 7,9, NCH).

1-(2,4-Диметилбензил)-5-фторпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IIIa): 2,28 и 2,30 (оба с, 3H и 3H, CH₃); 4,80 (с, 2H, CH₂); 6,95 (дд, 1H, ³J 7,6, ⁴J 1,8, 5-Н, C₆H₃); 6,97 (д, 1H, ⁴J 1,8, 3-Н, C₆H₃); 7,01 (д, 1H, ³J 7,6, 6-Н, C₆H₃); 7,56 (д, 1H, ³J_{H,F} 6,4, =CH); 11,65 (с, 1H, NH).

1,3-Бис-(2,4-диметилбензил)-5-фторпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IIIб): 2,27, 2,28, 2,31 и 2,39 (все с, 3H, 3H, 3H и 3H, CH₃); 4,89 и 4,99 (оба с, 2H и 2H, CH₂); 6,78 – 7,02 (м, 6H, C₆H₃); 7,79 (д, 1H, ³J_{H,F} 6,1, =CH).

1-(2,5-Диметилбензил)-5-фторпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IIIв): 2,27 (с, 3H, 2-CH₃); 2,30 (с, 3H, 5-CH₃); 4,80 (с, 2H, CH₂); 6,89 (д, 1H, ⁴J 1,8, 6-Н, C₆H₃); 6,99 (дд, 1H, ³J 7,7, ⁴J 1,8, 4-Н, C₆H₃); 7,05 (д, 1H, ³J 7,7, Н-3, C₆H₃); 7,73 (д, 1H, ³J_{H,F} 6,5, =CH); 11,70 (с, 1H, NH).

1,3-Бис-(2,5-диметилбензил)-5-фторпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IIIг): 2,25, 2,27, 2,31 и 2,38 (все с, 3H, 3H, 3H и 3H, CH₃); 4,92 и 5,01 (оба с, 2H и 2H, CH₂); 6,70

Таблица 2

Токсичность и противоопухолевая активность соединений

Соединение	Токсичность		Торможение роста опухоли (Т %)					
	ЛД ₁₀₀	МПД	Саркома 45			Саркома 37		
			Доза мг/кг	Т %	p	Доза мг/кг	Т %	p
IIб	2250	1000	40	40,8	< 0,05	150	49,0	< 0,05
IIIв	2500	1150	40	48,5	< 0,05	150	47,3	< 0,05
IIIг	2250	1000	50	40,0	< 0,05	150	54,5	< 0,05
IVб	3000	1250	50	0	–	–	–	–
IVв	3000	1250	50	31,0	= 0,05	150	47,3	< 0,05
IVг	3000	1250	50	31,2	= 0,05	150	49,0	< 0,05
IVд	2800	1200	50	23,0	< 0,05	200	0	
IVе	2800	1200	50	38,5	= 0,05	150	33,5	< 0,05
IVз	3000	1250	80	32,2	= 0,05	150	34,3	= 0,05
Vв	2300	1100	70	38,9	= 0,05	150	40,0	< 0,05

(д, 1H, ⁴J 1,8), 6,88 – 6,91 (м, 2H) и 6,97 – 7,06 (м, 3H, C₆H₃); 7,82 (д, 1H, ³J_{H,F} 6,1, =CH).

5-Бром-1-(2,4-диметилбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IVa): 2,29 и 2,30 (оба с, 3H и 3H, CH₃); 4,85 (с, 2H, CH₂); 6,94 – 7,14 (м, 3H, C₆H₃); 7,80 (с, 1H, =CH); 11,68 (ш, 1H, NH).

5-Бром-1,3-бис-(2,4-диметилбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IVб): 2,27, 2,28, 2,31 и 2,38 (все с, 3H, 3H, 3H и 3H, CH₃); 4,94 и 5,02 (оба с, 2H и 2H, CH₂); 6,70 – 6,99 (м, 6H, C₆H₃); 7,98 (с, 1H, =CH).

5-Бром-1-(2,5-диметилбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IVв): 2,28 и 2,32 (оба с, 3H и 3H, CH₃); 4,85 (с, 2H, CH₂); 6,90 (д, 1H, ⁴J 1,9, 6-Н); 6,98 (дд, 1H, ³J 7,7, Н-3, ⁴J 1,9, 4-Н); 7,04 (д, 1H, ³J 7,7, 3-Н, C₆H₃); 7,79 (с, 1H, =CH); 11,68 (с, 1H, NH).

5-Бром-1,3-бис-(2,5-диметилбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IVг): 2,25, 2,28, 2,31 и 2,38 (все с, 3H, 3H, 3H и 3H, CH₃); 4,96 и 5,03 (оба с, 2H и 2H, CH₂); 6,69 (д, 1H, ⁴J 1,7) и 6,87 – 7,06 (м, 5H, C₆H₃); 8,01 (с, 1H, =CH).

5-Бром-1-(2-хлорбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IVд): 4,99 (с, 2H, CH₂); 7,22 – 7,33 и 7,41 (м, 3H и 1H, C₆H₄); 8,02 (с, 1H, =CH); 11,75 (с, 1H, NH).

5-Бром-1,3-бис-(2-хлорбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IVе): 5,09 и 5,15 (оба с, 2H и 2H, CH₂); 6,95 (м, 1H) и 7,18 – 7,44 (м, 7H, C₆H₄); 8,25 (с, 1H, =CH).

5-Бром-1-(4-хлорбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IVж): 4,87 (с, 2H, CH₂); 7,31 (м, 2H) и 7,39 (м, 2H, C₆H₄); 8,19 (с, 1H, =CH); 11,66 (с, 1H, NH).

5-Бром-1,3-бис-(4-хлорбензил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (IVз): 4,93 и 5,01 (оба с, 2H и 2H, CH₂); 7,23 – 7,43 (м, 8H, C₆H₄); 8,37 (с, 1H, =CH).

1-(2,4-Диметилбензил)-5-йодпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (Va): 2,29 и 2,30 (оба с, 3H и 3H, CH₃); 4,85 (с, 2H, CH₂); 6,93 – 6,99 (м, 3H, C₆H₃); 7,85 (с, 1H, =CH); 11,58 (с, 1H, NH).

1,3-Бис-(2,4-диметилбензил)-5-йодпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (Vб): 2,27, 2,28, 2,31 и 2,38 (все с, 3H, 3H, 3H и 3H, CH₃); 4,93 и 5,02 (оба с, 2H и 2H, CH₂); 6,77 – 6,99 (м, 6H, C₆H₃); 8,02 (с, 1H, =CH).

1,3-Бис-(2-хлорбензил)-5-йодпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (Vв): 5,09 и 5,16 (оба с, 2H и 2H, CH₂); 6,94 (м, 1H) и 7,17 – 7,44 (м, 7H, C₆H₄); 8,26 (с, 1H, =CH).

1,3-Бис-(4-этоксibenзил)мочевина (VI): 1,38 (т, 6Н, ³J 6,9, CH_3CH_2); 3,99 (к, 4Н, ³J 6,9, OCH_2); 4,16 (д, 4Н, ³J 5,8, NCH_2); 6,00 (т, 2Н, ³J 5,8, NH); 6,77 (м, 4Н, 3,5-Н C_6H_4); 7,15 (м, 4Н, 2,6-Н C_6H_4).

Экспериментальная биологическая часть

Острая токсичность и противоопухолевая активность соединений IIIб – г, IVб – е, з, Vв изучена по общепринятым методам [7, 8]. Токсичность веществ исследовали на белых беспородных мышках обоего пола, массой 18 – 20 г, при однократном внутрибрюшинном введении в 3 дозах (2500, 1500 и 1000 мг/кг); каждую дозу вводили 6 животным. Для испытанных соединений установлены абсолютно смертельная (LD_{100}) и максимально переносимая (МПД) дозы. Противоопухолевые свойства веществ изучены на крысах линии “Вистар” обоего пола, массой 90 – 110 г, и мышках с перевиваемыми саркомами 45 и 37. Лечение животных проводили на 4 – 5 сут после перевивки опухоли.

Ввиду плохой растворимости соединения вводили животным в виде взвеси в 0,5 % растворе карбоксиметилцеллюлозы внутрибрюшинно ежедневно в течение 8 (крысам) и 6 (мышам) дней в объеме 0,5 мл. Контрольным животным вводили растворитель в том же объеме. Соединения испытаны в дозах 70 – 80 мг/кг (крысы) и 125 – 150 мг/кг (мыши). Подопытные и контрольные группы состояли из 8 – 10 животных. Подопытных и контрольных животных забивали под эфирным наркозом через 1 день после последней инъекции и определяли массу животных и опухоли. Критерием терапевтического эффекта служил процент торможения роста опухоли ($T\%$). Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента-Фишера.

При изучении острой токсичности установлено, что исследуемые вещества относительно малотоксичны: LD_{100} для 5-фтор- и 5-йодурацилов 2250 – 2500 мг/кг, а МПД — 1100 – 1150 мг/кг, а для 5-бромурацилов эти показатели составляют соответственно 3000 и 1250 мг/кг.

В химиотерапевтических опытах выявлено, что большинство изученных соединений проявляет достоверную противоопухолевую активность на саркомах 45 и 37. При этом производные 5-фтор- и 5-йодурацилов оказались несколько активнее ($T\%$ 39 – 48) 5-бромпроизводных (табл. 2).

Антибактериальную активность соединений Па, б, Ша – г, IVа – з, Va – в и VI изучали методом “диффузии в агаре” при бактериальной нагрузке 20 млн. микробных тел на 1 мл среды [9]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*St. aureus* 209 р,1) и грамтри-

цательные палочки (*Sh. dysenteriae Flexneri* 6858 и *E. coli* 0 – 55). Растворы исследуемых соединений готовили в диметилсульфоксиде в разведении 1:20 и по 0,1 мл наносили в цилиндрики на чашках. Учет результатов производили по величине диаметра зон (d , в мм) отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединения после суточного их выращивания в термостате при 37 °С. В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон [10].

Исследование антибактериальной активности соединений показало, что большинство из них не проявляет активности в отношении использованных тест-культур. Производные II б, IVе оказывают слабое бактерицидное действие на грамположительные и грамтрицательные микробы, подавляя их рост в зоне диаметром 10 – 14 мм. Аналогичную активность проявили соединения III г, Vб, но только в отношении грамтрицательных штаммов ($d = 10 – 11$ мм). Следует отметить, что указанные вещества по активности существенно уступают фуразолидону ($d = 25 – 24$ мм).

Таким образом, выявленная определенная связь между строением 5-галогенурацилов и их противоопухолевой активностью указывает на целесообразность поиска новых эффективных канцеролитиков в ряду 5-фтор- и 5-йодурацилов.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. L. Arias, *Molecules*, **13**, 2340 – 2369 (2008).
2. S. Prachayasittikul, N. Sornsongkhram, R. Pingaew, et al., *Molecules*, **14**, 2768 – 2779 (2009).
3. G. Bartkowiak, E. Wyrzykiewicz, G. Schroeder, et al., *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements*, **185**(7), 1429 – 1436 (2010).
4. C. Gasse, D. Douguet, V. Huteau, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 6075 – 6085 (2008).
5. Р. Г. Мелик-Оганджянян, В. Э. Хачатрян, А. С. Гапоян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **16**(2), 60 – 62 (1982).
6. А. А. Арутюнян, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Ереван, 1994.
7. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медгиз, Москва (1971).
8. *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, З. П. Софьяна, А. Б. Сыркин, А. Голдин, А. Кляйн (ред.), Медицина, Москва (1980).
9. Н. С. Егоров, *Основы учения об антибиотиках*, Высшая школа, Москва (1979), с. 171.
10. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2007), с. 854.

Поступила 16.03.12

SYNTHESIS, ANTITUMOR AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF NEW N-ALKYLATED PYRIMIDINES

A. A. Arutyunyan¹, G. A. Panosyan², H. M. Stepanyan¹, and R. V. Paronikyan¹

¹ Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia

² Molecular Structure Research Center, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia

* e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Uracil and 5-fluoro-, -bromo and -iodouracils have been alkylated by substituted benzyl chlorides to obtain N1-mono- and N1, N3-bis-substituted derivatives. The toxicity, antitumor and antibacterial properties of the synthesized compounds have been investigated. It is established that 5-fluoro- and 5-iodouracils exhibit more pronounced antitumor properties than 5-bromouracil derivatives.

Keywords: uracil, 5-halogenouracils, substituted benzylchlorides, alkylation, N1-mono-substituted uracils, N1, N3-bis-substituted uracils, antitumor and antibacterial properties