

Э. Алкснис, Д. Корнеева, Э. Лукевиц

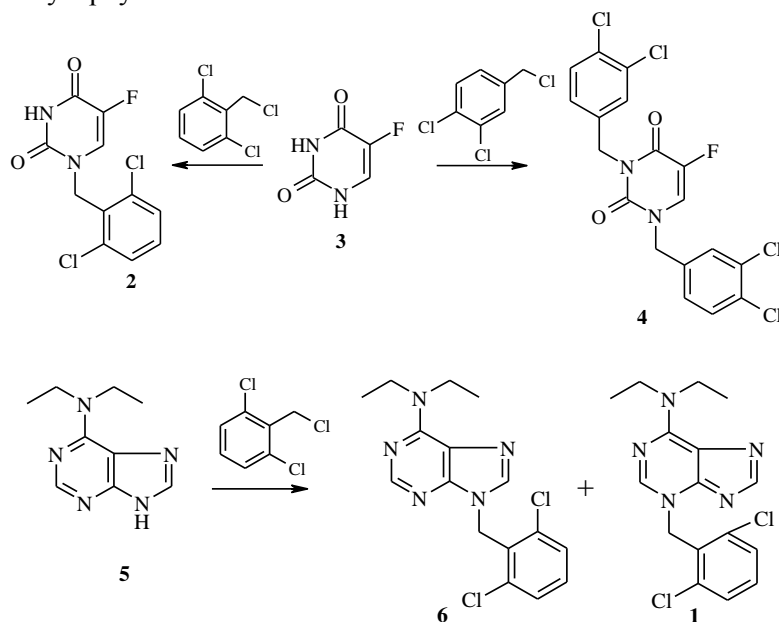
ПРОИЗВОДНЫЕ АДЕНИНА И УРАЦИЛА С ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

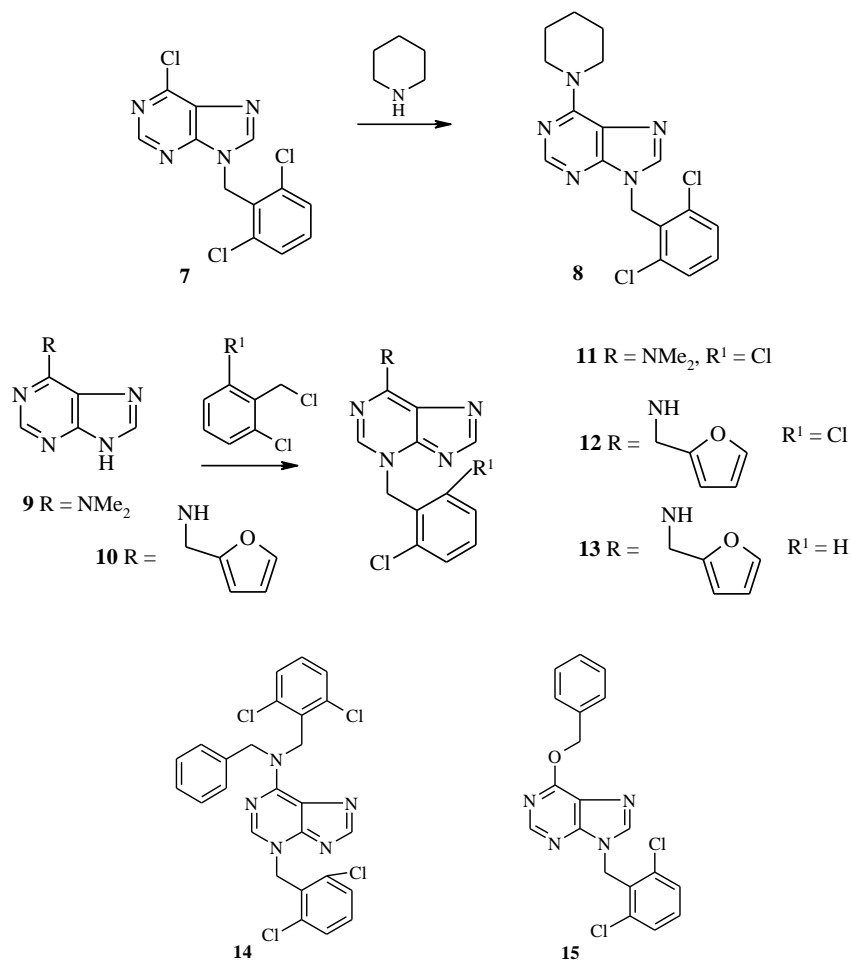
Проведены синтез и исследование противотуберкулезной активности производных аденина и 5-фторурацила. Обнаружено, что для подавления возбудителя туберкулеза в молекуле активного вещества необходим сравнительно большой липофильный фрагмент.

Ключевые слова: пиримидины, пурины, алкилирование, туберкулез.

Туберкулез – одно из самых распространенных и опасных инфекционных заболеваний, а так называемая оппортунистическая инфекция туберкулеза является основной причиной смерти больных с синдромом приобретенного иммунодефицита. В связи с тем, что возбудитель туберкулеза быстро приобретает устойчивость к средствам химиотерапии, необходим постоянный поиск новых активных препаратов [1, 2].

Первичный скрининг синтезированных нами производных аденина, урацила и ксантина в рамках программы Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility (США) выявил соединения (1, 2), отличающиеся некоторой антитуберкулезной активностью.





В дальнейшем мы синтезировали аналоги упомянутых соединений (**4**, **6**, **8**, **11–14**).

3(9)-Замещенные производные 6-диэтиламинопурина **1**, **6** и 5-фторурацила **2**, **4** получены алкилированием 6-диэтиламинопурина (**5**) и 5-фторурацила (**3**) бензилхлоридами в условиях межфазного катализа; так же получено тризамещенное производное аденина **14**. Смеси 3- и 9-замещенных производных аденина **1**, **6** разделяли хроматографией на силикагеле; изомеры идентифицировали методами УФ и ЯМР ^1H спектроскопии, как описано в работе [3].

3-Замещенные производные аденина **11–13** получены аралкилированием аденинов **9**, **10** бензилхлоридами в диметилформамиде с последующей перегруппировкой в щелочной среде. Производные пурина **8**, **15** получены из 6-хлор-9-(2,6-дихлорбензил)пурина (**7**) аналогично описанию в работах [3, 4].

Проверка противотуберкулезной активности синтезированных соединений (табл. 1) показала, что для эффективного подавления возбудителя туберкулеза в молекуле активного вещества необходим сравнительно большой липофильный фрагмент, отличающийся специфическими особенностями.

Противотуберкулезная активность производных пурина и пиримидина

| Соединение | 8 | 12 | 2 | 6 | 13 | 1 | 4 | 11 | 14 | 15 |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Ингибирование <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv, %* | 73 | 53 | 44 | 31 | 20 | 19 | 13 | 4 | 0 | 0 |

* В концентрации 12.5 мкг/мл.

Наиболее активное из полученных соединений (**8**) по активности примерно в 80 раз уступает стандарту, используемому в эксперименте (рифампину). Структура новых соединений доказана с помощью спектроскопии ЯМР ^1H (табл. 2).

Спектры ЯМР ^1H производных пурина и пиримидина

| Соединение | Химический сдвиг, δ , м. д. (CDCl_3) |
|------------|--|
| 1 | 1.20 (6H, т, CH_3); 3.86 (4H, кв, CH_2); 5.49 (2H, с, CH_2); 7.11–7.42 (4H, м, Ph, пуриновый цикл); 8.27 (1H, с, пуриновый цикл) |
| 2* | 5.03 (2H, с, CH_2); 7.43 (3H, м, Ph); 7.62 (1H, д, пиримидиновый цикл); 11.72 (1H, ш. с, NH) |
| 4 | 4.76 (2H, с, CH_2); 4.99 (2H, с, CH_2); 6.93–7.54 (7H, м, Ph, пиримидиновый цикл) |
| 6 | 1.50 (6H, м, 2CH_3); 3.73 (2H, м, N^6CH_2); 4.40 (2H, м, N^6CH_2); 5.82 (2H, с, CH_2); 7.16–7.53 (4H, м, Ph, пуриновый цикл); 8.00 (1H, с, пуриновый цикл) |
| 8 | 1.65 (6H, с, CH_3); 4.17 (4H, с, N^6CH_2); 5.54 (2H, с, CH_2); 7.15–7.44 (4H, м, Ph, пуриновый цикл); 8.32 (1H, с, пуриновый цикл) |
| 12 | 4.79 (2H, ш.с, N^6CH_2); 5.83 (2H, с, CH_2); 6.19 (2H, м, фурановый цикл); 7.05–7.45 (4H, м, Ph, фурановый цикл); 7.60 (с); 7.96 (с) (2H, пуриновый цикл) |
| 13 | 4.80 (2H, ш.с, N^6CH_2); 5.62 (2H, с, CH_2); 6.20 (2H, м, фурановый цикл); 7.04–7.46 (5H, м, Ph, фурановый цикл); 7.60 (с); 7.96 (с) (2H, пуриновый цикл) |

* В DMSO-d_6 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WH-90, внутренний стандарт ТМС. Точки плавления определены на приборе Voetius и не корректировались. Ультрафиолетовые спектры сняты на спектрофотометре UNICAM UV-vis. Анализ методом ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системах А (хлороформ–этилацетат, 1 : 1) и Б (хлороформ–этилацетат–этанол, 2 : 2 : 1). Для колоночной хроматографии использован силикагель L 40/100 в тех же системах.

Синтез производных пурина **7** и **15** описан в работе [3], соединения **14** – в работе [4].

Определение противотуберкулезной активности полученных соединений проводили в культуре *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv в среде BACTEC 12B с радиометрической системой BACTEC 460.

9-(2,6-Дихлорбензил)-6-диэтиламинопурин (1) и 3-(2,6-дихлорбензил)-6-диэтиламинопурин (6). Нагревают при перемешивании смесь 1.91 г (10 ммоль) 6-диэтиламинопурина **5**, 20 мл бензола, 8 мл 50% водного раствора NaOH, 0.32 г (1 ммоль) тетрабутиламмонийбромид и 2.14 г (11 ммоль) 2,6-дихлорбензилхлорида при 80 °С до растворения суспензии натриевой соли пурина (30–45 мин). Смесь охлаждают, добавляют 100 мл воды и дважды экстрагируют 50 мл хлороформа. Хлороформные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия, упаривают досуха и сухой остаток разделяют на колонке с силикагелем 30×2 см (система А). После хроматографирования кристаллизацией из гексана

получают 2.48 г (71%) соединения **1** и 0.63 г (18%) соединения **6**. Т. пл. 201–202 °С, λ_{\max} 309 нм (метанол). **Соединение 1**. Найдено, %: N 20.08; C 54.93; H 4.88. $C_{16}H_{17}Cl_2N_5$. Вычислено, %: N 20.00; C 54.86; H 4.86. **Соединение 6**. Найдено, %: N 20.17; C 55.11; H 4.86. $C_{16}H_{17}Cl_2N_5$. Вычислено, %: N 20.00; C 54.86; H 4.86.

6-Пиперидино-9-(2,6-дихлорбензил)пурин (8). Нагревают 0.32 г (1 ммоль) 6-хлор-9-(2,6-дихлорбензил)пурина **7** и 2.55 г (30 ммоль) пиперидина 2 ч при 100 °С. Раствор выливают в 50 мл воды, через 2 ч фильтруют, промывают водой, кристаллизуют из этанола. Получают 0.15 г (41%) соединения **8**. Т. пл. 191–192 °С, λ_{\max} 280 нм (метанол). Найдено, %: N 19.42; C 56.45; H 4.77. $C_{17}H_{17}Cl_2N_5$. Вычислено, %: N 19.32; C 56.37; H 4.74.

3-(2,6-дихлорбензил)-6-диметиламинопурин (11), 3-(2,6-дихлорбензил)-6-фурфуриламинопурин (12) и 3-(2-хлорбензил)-6-фурфуриламинопурин (13). (Общая методика). Суспензию, содержащую 10 ммоль аминопурина, 10 ммоль бензилхлорида и 10 мл диметилформамида нагревают 2 ч при 110 °С. Добавляют 10 мл воды, нейтрализуют концентрированным раствором аммиака. После этого добавляют 50 мл 1 н. раствора NaOH и дважды экстрагируют 50 мл горячего хлороформа. Хлороформные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия, упаривают. Сухой остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (30 × 4 см, система А, потом Б). После хроматографирования кристаллизуют из эфира. Получают 1.96 г (61%) соединения **11** (т. пл. 212–213 °С, λ_{\max} 309 нм (метанол)), 1.83 г (49%) соединения **12** (т. пл. 171–173 °С, λ_{\max} 294 нм (метанол)), 1.80 г (53%) соединения **13** (т. пл. 191–193 °С, λ_{\max} 294 нм (метанол)). **Соединение 11**. Найдено, %: N 21.58; C 54.20; H 4.11. $C_{14}H_{13}Cl_2N_5$. Вычислено, %: N 21.74; C 52.19; H 4.07. **Соединение 12**. Найдено, %: N 18.55; C 54.62; H 3.50. $C_{17}H_{13}Cl_2N_5O$. Вычислено, %: N 18.71; C 54.56; H 3.51. **Соединение 13**. Найдено, %: N 20.45; C 60.28; H 4.19. $C_{17}H_{14}ClN_5O$. Вычислено, %: N 20.61; C 60.28; H 4.15.

5-Фтор-1-(2,6-дихлорбензил)урацил (2). Суспензию, содержащую 1.3 г (10 ммоль) 5-фторурацила, 0.56 г (10 ммоль) порошкообразного KOH, 10 мл бензола и 0.4 г триоктилметиламмонийбромиды нагревают при перемешивании 1 ч при 80 °С. Добавляют 1.95 г (10 ммоль) 2,6-дихлорбензилхлорида, нагревают и перемешивают еще 2 ч. Смесь охлаждают и промывают бензолом. Остаток дважды экстрагируют 50 мл горячего хлороформа. Хлороформные экстракты упаривают, остаток кристаллизуют из бутанола. Получают 0.6 г (21%) соединения **2**. Т. пл. 253–255 °С, λ_{\max} 273 нм (метанол). Найдено, %: N 9.69; C 45.70; H 2.44. $C_{11}H_7Cl_2FN_2O_2$. Вычислено, %: N 9.61; C 45.63; H 2.46.

1,3-Ди(3,4-дихлорбензил)-5-фторурацил (4). Двухфазную систему, содержащую 1.3 г (10 ммоль) 5-фторурацила, 0.8 г (20 ммоль) гидроокиси натрия, 8 мл воды, 0.64 г (2 ммоль) тетрабутиламмонийбромиды и 3.9 г (20 ммоль) 3,4-дихлорбензилхлорида, нагревают при 60 °С, перемешивая 1.5 ч. Добавляют 50 мл 1 н. раствора гидроокиси натрия и дважды экстрагируют 50 мл хлороформа. Хлороформные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, упаривают досуха. После кристаллизации из ацетонитрила получают 2.3 г (52%) соединения **4**. Т. пл. 142–144 °С, λ_{\max} 273 нм (метанол). Найдено, %: N 6.36; C 48.00; H 2.52. $C_{18}H_{11}Cl_4FN_2O_2$. Вычислено, %: N 6.25; C 48.25; H 2.47.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. L. Dax, *Antibacterial Chemotherapeutic Agents*, Blackie Academic&Professional, London, 1997.
2. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, M. E. Wolf, ed., 5. ed., Wiley Intersci., 1996, **2**, 575.
3. Н. Рамзаева, Ю. Гольдберг, Э. Алкснис, М. Лидак, М. Шиманская, *ЖОрХ*, **25**, 1783 (1989).
4. Н. Рамзаева, Ю. Гольдберг, Э. Алкснис, М. Лидак, М. Юре, Э. Гудринице, *ЖОрХ*, **25**, 1780 (1989).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: pilsonis@osi.lv

Поступило в редакцию 11.10.98
После доработки 22.08.2000