

В. В. Зобов, А. А. Аслямова, Л. А. Березинский, В. С. Резник, В. Д. Акамсин, И. В. Галяметдинова, Р. Х. Гиниятуллин, А. А. Нафикова, Ш. К. Латыпов

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ МОНО- И БИС- ω -АММОНИОАЛКИЛАЦИЛБРОМИДОВ

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук

В рядах моно- и бис-тетраалкиламмониевых производных, содержащих урациловый цикл на различном расстоянии от ониевых групп, выявлены вещества с антихолинэстеразным типом действия. Вещества отнесены к “высоко/умеренно-токсичным” (мышь) и “мало/практически-нетоксичным” (дафния). В условиях функциональной нагрузки (тест “бег на тротуаре”; мышь, в/б) вещества с длиной аммонийной цепи $n = 5$ более эффективны и безопасны, чем прозерин и BW284c51: (а) вызывают развитие выраженного миорелаксанта эффекта продолжительностью не менее 5 суток ($ЭД_{50} = 0,06 - 0,13$ мкМ/кг); (б) $ЛД_{50}/ЭД_{50} = 20,0 - 188,0$.

Некоторые производные 6-метилаурацила, содержащие ω -тетраалкиламмониевые группы при N^1 и N^3 атомах пиримидинового цикла, проявляют избирательную ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы (АХЭ), которая носит необратимый характер на препаратах АХЭ теплокровных и обратимый — на препаратах АХЭ холоднокровных [1, 2]. Наличие или отсутствие этих свойств существенно зависит от структуры аммониевых и N-гетероциклических фрагментов молекул, а также от того, с каким из двух атомов азота урацилового цикла (N^1 или N^3) связан бензильдиэтилпентиламмониевый фрагмент. Это свидетельствует о важной роли особенностей молекулярной структуры и нековалентных взаимодействий в

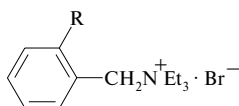
определении механизма антихолинэстеразного действия соединений и ставит вопрос об уровне их биологической активности на животных с разной таксономической принадлежностью.

В продолжение исследований нами были синтезированы и изучены замещенные бензилтриэтиламмонийбромиды (I, II) и аммониевые производные, содержащие пиримидиновый цикл на различном расстоянии от ониевых групп: 1(3)-[ω -(замещенный бензильдиэтиламмоний)алкил]-3(1), 6-диметил-урацилбромиды (III – X) и 1,3-бис[ω -(замещенный бензильдиэтиламмоний)алкил]-6-метилаурацилдибромиды (XI – XIII).

Таблица 1

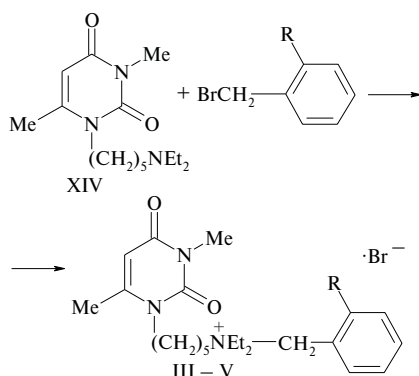
Физико-химические характеристики и спектры ЯМР 1H моноаммонийалкилаурацилбромидов

Соединение	$T_{пл.}, ^\circ C$	Выход, %	Брутто-формула	Параметры спектров в CD_3CN
III	66 – 67	89	$C_{22}H_{34}BrN_3O_2$	7,49 – 7,58 (м, 5H, Ph); 5,56 (с, 1H, H ⁵); 4,56 (с, 2H, CH ₂ -Ph); 3,84 (м, 2H, N ¹ -CH ₂); 3,26 (кв, 4H, N ⁺ -CH ₂ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц); 3,18 (с, 3H, N ³ -CH ₃); 3,11 (м, 2H, CH ₂ -N ⁺); 2,29 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,87 (м, 2H, C-CH ₂); 1,69 (м, 2H, C-CH ₂); 1,37 (т, 6H, N ⁺ -C-CH ₃ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц); 1,37 (м, 2H, C-CH ₂)
IV	> 135 разл.	90	$C_{22}H_{33}BrN_4O_4$	–
V	> 49 разл.	97	$C_{23}H_{36}BrN_3O_2$	7,30 – 7,49 (м, 4H, Ph); 5,54 (с, 1H, H ⁵); 4,56 (с, 2H, CH ₂ -Ph); 3,82 (м, 2H, N ¹ -CH ₂); 3,35 (кв, 4H, N ⁺ -CH ₂ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц); 3,23 (м, 2H, CH ₂ -N ⁺); 3,18 (с, 3H, N ³ -CH ₃); 2,47 (с, 3H, Ph-CH ₃); 2,26 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,79 (м, 2H, C-CH ₂); 1,67 (м, 2H, C-CH ₂); 1,38 (м, 2H, C-CH ₂); 1,32 (т, 6H, N ⁺ -C-CH ₃ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц)
VI	> 150 разл.	75	$C_{22}H_{33}BrN_4O_4$	8,08 – 7,80 (м, 4H, Ph); 5,54 (с, 1H, H ⁵); 4,99 (с, 2H, CH ₂ -Ph); 3,85 (м, 2H, N ³ -CH ₂); 3,33, 3,34 (два кв, 4H, N ⁺ -CH ₂ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц); 3,33 (с, 3H, N ¹ -CH ₃); 3,28 (м, 2H, CH ₂ -N ⁺); 2,23 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,67 (м, 2H, C-CH ₂); 1,61 (м, 2H, C-CH ₂); 1,323, 1,318 1,32 (два т, 6H, N ⁺ -C-CH ₃ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц); 1,32 (м, 2H, C-CH ₂)
VII	183 – 184	93	$C_{23}H_{33}BrN_4O_2$	7,92 – 7,73 (м, 4H, Ph); 5,52 (с, 1H, H ⁵); 4,68 (с, 2H, CH ₂ -Ph); 3,86 (м, 2H, N ³ -CH ₂); 3,373, 3,368 (два кв, 4H, N ⁺ -CH ₂ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц); 3,31 (с, 3H, N ¹ -CH ₃); 3,22 (м, 2H, CH ₂ -N ⁺); 2,21 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,83 (м, 2H, C-CH ₂); 1,65 (м, 2H, C-CH ₂); 1,38 (м, 2H, C-CH ₂); и (т, 6H, N ⁺ -C-CH ₃ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц)
VIII	168 – 169	80	$C_{23}H_{36}BrN_3O_2$	7,30 – 7,43 (м, 4H, Ph); 5,54 (с, 1H, H ⁵); 4,49 (с, 2H, CH ₂ -Ph); 3,86 (м, 2H, N ³ -CH ₂); 3,31 (с, 3H, N ¹ -CH ₃); 3,29 (кв, 4H, N ⁺ -CH ₂ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц); 3,16 (м, 2H, CH ₂ -N ⁺); 2,46 (с, 3H, Ph-CH ₃); 2,21 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,79 (м, 2H, C-CH ₂); 1,64 (м, 2H, C-CH ₂); 1,33 (м, 2H, C-CH ₂); 1,32 (т, 6H, N ⁺ -C-CH ₃ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц)
IX	194 – 195	92	$C_{22}H_{33}Br_2N_3O_2$	–
X	87 – 88	78	$C_{24}H_{37}BrN_4O_2$	8,10 – 7,79 (м, 4H, Ph); 5,53 (с, 1H, H ⁵); 4,95 (с, 2H, CH ₂ -Ph); 3,81 (м, 2H, N ³ -CH ₂); 3,31 (кв, 4H, N ⁺ -CH ₂ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц) и (с, 3H, N ¹ -CH ₃); 3,16 (м, 2H, CH ₂ -N ⁺); 2,21 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,67 (м, 2H, C-CH ₂); 1,54 (м, 2H, C-CH ₂); 1,32, 1,31 (два т, 6H, N ⁺ -C-CH ₃ , $^3J_{HH}$ 7,0 Гц) и (м, 2H, C-CH ₂)



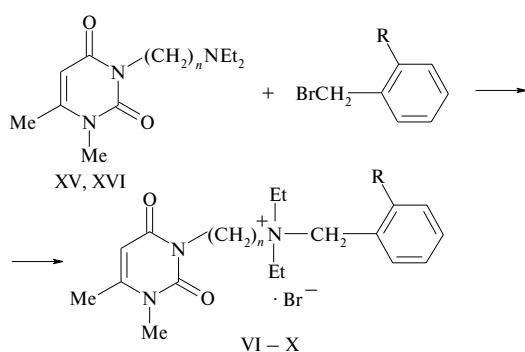
I: R = NO₂; II: R = CN

2-Нитробензилтриэтиламмонийбромид (I) и 2-цианбензилтриэтиламмонийбромид (II) получены взаимодействием триэтиламина соответственно с 2-нитроили 2-цианбензилбромидом. Производные 6-метилурацила III – V, содержащие аммониевую группу при N¹ атоме пиримидинового цикла, синтезированы действием замещенных бензилбромидов на 3,6-диметил-1-[5-(диэтиламино)пентил]урацил (XIV) в абсолютном ацетонитриле при температуре 20 – 80 °С (схема 1):



III: R = H; IV: R = NO₂; V: R = Me

В аналогичных условиях взаимодействием 1,6-диметил-3-[ω-(диэтиламино)алкил]урацилов (XV, XVI) с замещенными бензилбромидами получены 1,6-диметил-3-[ω-(замещенный бензилдиэтиламмонио)алкил]урацилбромиды (VI – X) (схема 2):



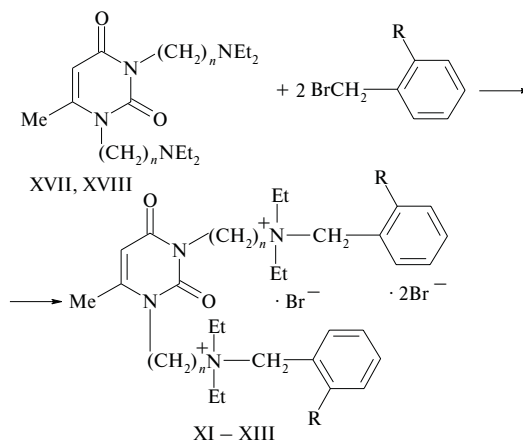
XV: n = 5; XVI: n = 7

VI: R = NO₂, n = 5; VII: R = CN, n = 5;

VIII: R = Me, n = 5; IX: R = Br, n = 5;

X: R = NO₂, n = 7

Бис-ониевые производные 6-метилурацила (XI – XIII), содержащие бензилдиэтиламмониевые группы при N¹ и N³ атомах пиримидинового цикла, были получены взаимодействием соответствующих 1,3-бис[ω-(диэтиламино)алкил]-6-метилурацилов (XVII, XVIII) с замещенными бензилбромидами (схема 3):



XVII: n = 5; XVIII: n = 7

XI: R = H, n = 5; XII: R = NO₂, n = 5; XIII: R = NO₂, n = 7

Строение соединений III – XIII подтверждено данными элементного анализа и спектров ЯМР ¹H. Физико-химические характеристики и данные спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений III – X приведены в табл. 1, а соединений XI – XIII — в экспериментальной части. Это порошкообразные гигроскопические вещества, растворяющиеся в воде, ацетонитриле, хлороформе и не растворяющиеся в бензоле, эфире, гексане.

Необходимые для синтеза целевых соединений III – XIII производные 6-метилурацила XIV – XVIII, содержащие третичный атом азота, были получены взаимодействием соответствующих ω-бромалкил-6-метилурацилов, а именно 1-(ω-бромпентил)-3,6-диметилурацила, 3-(ω-бромалкил)-1,6-диметилурацилов или 1,3-бис(ω-бромалкил)-6-метилурацилов с диэтиламином в абсолютном бутаноле в присутствии безводного поташа. Индивидуальность соединений контролировали тонкослойной хроматографией на пластинках “Silufol UV-254”. Полученные вещества представляют собой густые, малоподвижные жидкости, хорошо растворяющиеся в обычных органических растворителях. Их характеристики и спектры ЯМР ¹H приведены в табл. 2. Данные элементного анализа соединений соответствует вычисленным значениям.

ИК-спектры синтезированных соединений III – XVIII не противоречат приписываемой им структуре. В них отсутствует поглощение в области 3100 – 3600 см⁻¹, что характерно для 1,3-дизамещенных урацилов, и проявляются полосы поглощения при 3050 – 3075 см⁻¹ [ν(CH) урацилового цикла], 1640 – 1690 см⁻¹ и 1700 – 1715 см⁻¹ [ν(C=O)]. Кроме того, в спектрах моно- и бисониевых производных присутствуют характерные полосы поглощения заместителей в бензольном кольце при 1530 – 1535 и 1345 – 1350 см⁻¹ [ν(NO₂) в соединениях IV, VI, X, XII, XIII] и при 2230 – 2235 см⁻¹ [ν(CN) в соединении VII]. Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений также подтверждают их строение. В спектрах ЯМР ¹H (в CD₃CN) соединений III – XIII сигналы метиленовых протонов при четвертичных атомах азота существенно сдвинуты в слабое поле по сравнению

с сигналами этих протонов в спектрах исходных веществ XIV – XVIII с третичными атомами азота.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры получены на спектрометре “Specord-75 IR” в вазелиновом масле между пластинками KBr в области 400 – 4000 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометрах MSL-400 [$\nu_0(^1\text{H}) = 400,13$ МГц] и WM-250 [$\nu_0(^1\text{H}) = 250,13$ МГц] для растворов в CDCl₃ или CD₃CN (растворитель указан в таблице). Химические сдвиги даны в шкале δ (м.д.) [$\delta(\text{TMC}) = 0$]. Используются следующие обозначения мультиплетности сигналов: с — синглет, ус — уширенный синглет, шс — широкий сигнал, м — мультиплет, ум — уширенный мультиплет, кв — квартет, т — триплет. Для всех метиленовых групп химический сдвиг дан для центров сигналов, мультиплетность которых соответствует фрагментам спин-систем типа AA'XX'MM'.

2-Нитробензилтриэтиламмонийбромид (I). К раствору 1 г (4,6 ммоль) 2-нитробензилбромида в 50 мл метилэтилкетона приливают 5 г (49,5 ммоль) триэтиламина и реакционную смесь нагревают при 45 – 50 °С в течение 3 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают метилэтилкетаном, эфиром и выдерживают 30 мин при 50 °С в вакууме 10 мм.рт.ст. Выход 1,05 г (72 %), т.пл. 177 – 178 °С.

2-Цианбензилтриэтиламмонийбромид (II) получают аналогично, т.пл. 170 – 171 °С, выход 85 %.

1-[5-(Диэтил-2-метилбензиламмоний)пентил]-3,6-диметилаурацилбромид (V). Раствор 0,4 г (1,4 ммоль) 3,6-диметил-1-[5-(диэтиламино)пентил]урацила (XIV) и 0,3 г (1,6 ммоль) 2-метилбензилбромида в 40 мл абсолютного ацетонитрила кипятят в течение 6 ч. Затем к горячему раствору прибавляют активированный уголь. Реакционную массу охлаждают, фильтруют.

Растворитель упаривают, остаток тщательно растирают с 50 мл абсолютного эфира. После декантации эфира продукт выдерживают 30 мин при 35 °С в вакууме 10 мм.рт.ст. Выход 0,68 г (97 %), т. пл. > 49 °С (разл.).

Аналогично получают: **1-[5-(диэтилбензиламмоний)пентил]-3,6-диметилаурацилбромид (III)**, **1-[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]-3,6-диметилаурацилбромид (IV)**, **3-[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]-1,6-диметилаурацилбромид (VI)**, **3-[5-(диэтил-2-цианбензиламмоний)пентил]-1,6-диметилаурацилбромид (VII)**, **3-[5-(диэтил-2-метилбензиламмоний)пентил]-1,6-диметилаурацилбромид (VIII)**, **3-[5-(диэтил-2-бромбензиламмоний)пентил]-1,6-диметилаурацилбромид (IX)**, **3-[7-(диэтил-2-нитробензиламмоний)гептил]-1,6-диметилаурацилбромид (X)**.

1,3-Бис[5-(диэтил-2-нитробензиламмоний)пентил]-6-метилаурацилдибромид (XII) получают аналогично V из 0,4 г (0,98 ммоль) 1,3-бис[5-(диэтиламино)пентил]-6-метилаурацила (XVII) и 0,45 г (0,21 ммоль) 2-нитробензилбромида. Выход 0,77 г (94 %), т.пл. > 82 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN, δ , м.д., ³J_{HH'/Гц}): 8,06 – 7,85 (м, 4H, Ph); 5,54 (с, 1H, H⁵); 5,03, 5,00 (два с, 4H, CH₂-Ph); 3,83; 3,80 (два м, 4H, N¹, N³-CH₂); 3,34; 3,32 (два кв, 8H, N⁺-CH₂, ³J_{HH'} 7,0); 3,22; 3,19 (два м., 4H, CH₂N⁺); 2,27 (с, 3H, C⁶-CH₃); 1,75 (м, 4H, C-CH₂); 1,63; 1,59 (два м, 4H, C-CH₂); 1,30 (м, 4H, C-CH₂); 1,30 (т, 12H, N⁺ C-CH₃, ³J_{HH'} 7,0).

1,3-Бис[7-(диэтил-2-нитробензиламмоний)гептил]-6-метилаурацилдибромид (XIII) получают аналогично V из 0,55 г (1,2 ммоль) 1,3-бис[7-(диэтиламино)гептил]-6-метилаурацила (XVIII) и 0,55 г (2,5 ммоль) 2-нитробензилбромида. Выход 0,74 г (70 %), т. пл. 37 – 39 °С. Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN, δ , м.д., ³J_{HH'/Гц}): 8,10 – 7,79 (м, 4H, Ph); 5,54 (с, 1H, H⁵); 5,02, 5,01 (два с, 4H, CH₂-Ph); 3,80; 3,77 (два м, 4H, N¹,

Таблица 2

Физико-химические характеристики и спектры ЯМР ¹H диэтиламиноалкил-6-метилаурацилов

Соединение	Выход, %	R _f	Брутто-формула	Параметры спектров в CD ₃ CN
XIV	62	0,44*	C ₁₅ H ₂₇ N ₃ O ₂	5,60 (с, 1H, H ⁵); 3,82 (м, 2H, N ¹ -CH ₂); 3,32 (с, 3H, N ³ -CH ₃); 2,52 (кв, 4H, N-CH ₂ , ³ J _{HH'} 7,0 Гц); 2,42 (м, 2H, CH ₂ -N); 2,27 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,68 (м, 2H, C-CH ₂); 1,49 (м, 2H, C-CH ₂); 1,36 (м, 2H, C-CH ₂); 1,02 (т, 6H, N C-CH ₃ , ³ J _{HH'} 7,0 Гц)
XV	71	0,15*	C ₁₅ H ₂₇ N ₃ O ₂	5,59 (с, 1H, H ⁵); 3,91 (м, 2H, N ³ -CH ₂); 3,39 (с, 3H, N ¹ -CH ₃); 2,50 (кв, 4H, N-CH ₂ , ³ J _{HH'} 7,3 Гц); 2,40 (м, 2H, CH ₂ -N); 2,23 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,64 (м, 2H, C-CH ₂); 1,48 (м, 2H, C-CH ₂); 1,36 (м, 2H, C-CH ₂); 1,00 (т, 6H, N C-CH ₃ , ³ J _{HH'} 7,3 Гц)
XVI	73	0,27*	C ₁₇ H ₃₁ N ₃ O ₂	5,58 (с, 1H, H ⁵); 3,89 (м, 2H, N ³ -CH ₂); 3,40 (с, 3H, N ¹ -CH ₃); 2,53 (кв, 4H, N-CH ₂ , ³ J _{HH'} 7,3 Гц); 2,40 (м, 2H, CH ₂ -N); 2,26 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,60 (м, 2H, C-CH ₂); 1,43 (м, 2H, C-CH ₂); 1,33 (м, 6H, C-CH ₂); 1,02 (т, 6H, N C-CH ₃ , ³ J _{HH'} 7,3 Гц)
XVII	88	0,39**	C ₂₃ H ₄₄ N ₄ O ₂	5,57 (с, 1H, H ⁵); 3,91 (м, 2H, N ³ -CH ₂); 3,80 (м, 2H, N ¹ -CH ₂); 2,52; 2,51 (два кв, 8H, N-CH ₂ , ³ J _{HH'} 7,4 Гц); 2,398; 2,395 (два м, 4H, CH ₂ -N); 2,25 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,65 (м, 4H, C-CH ₂); 1,51, 1,49 (м, 4H, C-CH ₂); 1,34 (м, 4H, C-CH ₂); 1,02; 1,01 (два т, 12H, N-C-CH ₃ , ³ J _{HH'} 7,4 Гц)
XVIII	92	0,62*	C ₂₇ H ₅₂ N ₄ O ₂	5,56 (с, 1H, H ⁵); 3,89 (м, 2H, N ³ -CH ₂); 3,80 (м, 2H, N ¹ -CH ₂); 2,75; 2,72 (два кв, 8H, N-CH ₂ , ³ J _{HH'} 7,0 Гц); 2,61; 2,59 (два м, 4H, CH ₂ -N); 2,26 (с, 3H, C ⁶ -CH ₃); 1,60; 1,58 (два м, 4H, C-CH ₂); 1,37 – 1,35 (м, 16H, C-CH ₂); 1,16; 1,14 (два т, 12H, NC-CH ₃ , ³ J _{HH'} 7,0 Гц)

* элюент: петролейный эфир – этилацетат – диэтиламин = 5:1:1;

** элюент: гексан – этилацетат – диэтиламин = 5:2:2

Биологическая активность соединений I – XIII

Соединение	Токсичность		ЭД ₅₀ , мыши (мкМ/кг, в/б), тест "вращающийся стержень"	Ширина терапевтического действия (мыши, ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀)
	ЛК ₅₀ ^{48 ч} , <i>Daphnia magna</i> (мкМ/л)	ЛД ₅₀ , мыши (мкМ/кг, в/б)		
I	628,93 528,51 ÷ 748,43*#	188,68 161,26 ÷ 220,75*#	111,64 94,45 ÷ 131,95*#	1,69 1,27 ÷ 2,11*#
II	...	251,68 216,96 ÷ 291,95*#	117,45 100,21 ÷ 137,65*#	2,14 1,64 ÷ 2,65*#
III	503,06 429,97 ÷ 588,58*#	10,17 8,84 ÷ 11,69*#	0,13 0,11 ÷ 0,15*#	78,23 59,74 ÷ 93,59*#
IV	58,90 50,34 ÷ 68,91*	6,03 5,34 ÷ 6,82*#	0,30 0,26 ÷ 0,34	20,10 16,15 ÷ 23,85*#
V	...	21,49 18,53 ÷ 24,93*#	1,07 0,92 ÷ 1,26*#	20,08 15,42 ÷ 24,74*#
VI	64,30 54,03 ÷ 76,52*	2,61 2,31 ÷ 2,95*	0,12 0,11 ÷ 0,14*#	21,75 17,50 ÷ 25,84*#
VII	...	18,85 16,39 ÷ 21,6*#	0,10 0,09 ÷ 0,12*#	188,50 140,26 ÷ 219,74*#
VIII	365,62 312,49 ÷ 427,77*#	23,54 20,47 ÷ 27,07*#	0,13 0,11 ÷ 0,15*#	181,08 142,60 ÷ 223,40*#
IX	247,41 211,46 ÷ 289,47*#	6,14 5,34 ÷ 7,06*#	0,11 0,10 ÷ 0,13*#	55,82 42,34 ÷ 66,33*#
X	225,37 192,62 ÷ 263,68*#	19,62 17,06 ÷ 22,56*#	2,85 2,46 ÷ 3,32*#	6,88 5,36 ÷ 8,39
XI	95,00 81,20 ÷ 111,15*	2,00 1,72 ÷ 2,32	0,07 0,06 ÷ 0,08*#	28,57 22,95 ÷ 37,05*#
XII	18,71 15,33 ÷ 22,82*#	1,17 1,04 ÷ 1,31	0,06 0,05 ÷ 0,07*#	19,50 15,50 ÷ 23,50*#
XIII	45,09 38,54 ÷ 52,76*#	0,65 0,57 ÷ 0,73*#	0,33 0,29 ÷ 0,38	1,97 1,56 ÷ 2,31*#
Прозерин	2,70 2,21 ÷ 3,29#	1,53 1,34 ÷ 1,74	0,30 0,26 ÷ 0,34	5,10 4,05 ÷ 6,15
BW284c51	100,56 82,43 ÷ 122,68*	2,12 1,86 ÷ 2,42	0,25 0,22 ÷ 0,29	8,48 6,67 ÷ 10,29

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по отношению к прозерину, # BW284c51, ... — нет данных

N³-CH₂); 3,36; 3,35 (два кв, 8Н, N⁺-CH₂, ³J_{нн} 7,0); 3,22; 3,20 (два м, 4Н, CH₂N⁺); 2,25 (с, 3Н, C⁶-CH₃); 1,69 (м, 4Н, С-CH₂); 1,59; 1,53 (два м, 4Н, С-CH₂); 1,29 – 1,34 (м, 12Н, С-CH₂); 1,31 (т, 12Н, N⁺ С-CH₃, ³J_{нн} 7,0).

1,3-Бис[5-(диэтилбензиламмоний)пентил]-6-метилурацилдигбромид (XI) получают аналогично V из 0,9 г (2,2 ммоль) 1,3-бис[5-(диэтиламино)пентил]-6-метилурацила (XVII) и 0,75 г (4,38 ммоль) бромистого бензила. Выделили 1,23 г (73 %) продукта XI, т. пл. > 76 °С (разл.).

3,6-Диметил-1-[5-(диэтиламино)пентил]урацил (XIV). Смесь 4 г (13,8 ммоль) 1-(5-бромпентил)-3,6-диметилурацила, 7,0 г (94,6 ммоль) диэтиламина, 1,9 г (13,8 ммоль) поташа и 50 мл абсолютного бутанола кипятят в течение 9 ч при перемешивании до отрицательной качественной реакции на бром. Осадок отфильтровывают, бутанол отгоняют в вакууме 10 мм.рт.ст., остаток хроматографируют на колонке с Al₂O₃. Колонку последовательно промывают гексаном, эфиром. Выход соединения XIV 2,4 г (62 %).

Аналогично получают: **1,6-диметил-3-[5-(диэтиламино)пентил]урацил (XV)**, **1,6-диметил-3-[7-(диэтиламино)гептил]урацил (XVI)**, **1,3-бис[5-(диэтиламино)пентил]-6-метилурацил (XVII)**, **1,3-бис[7-(диэтиламино)гептил]-6-метилурацил (XVIII)**.

Экспериментальная биологическая часть

Первичную токсикологическую оценку соединений I – XIII, при внутривенном введении в виде водных растворов проводили в острых опытах на белых беспородных мышах обоего пола массой 19,0 ± 2,0 г. Симптомы отравления соединениями при внутривенном их введении определяли на кроликах-самцах породы "советская шиншилла" массой 3,0 – 3,5 кг. У соединений, проявивших на кроликах наиболее выраженный антихолинэстеразный симптомокомплекс, определяли острую токсичность на лабораторной культуре дафний *Daphnia magna* в возрасте 18 ± 6 ч, что позволило оценить уровень "экологической безопасности" соединений [3]. Чувствительность культуры дафний, тестируемая по величине ЛК₅₀^{24 ч} K₂Cr₂O₇, находилась в пределах нормы (1,6 мг/л) [4]. В качестве показателей токсичности были среднесмертельные дозы (ЛД₅₀, мыши; время наблюдения 72 ч) и концентрации (ЛК₅₀^{48 ч}, дафнии; время наблюдения 48 ч). Для установления ЛК₅₀^{48 ч} каждое соединение тестировали на 3 группах дафний (по 30 культур на каждую концентрацию; $n = 90$); для определения ЛД₅₀ каждое соединение вводили 4 группам мышей (по 6 животных на каждую дозу; $n = 24$).

В качестве показателей миорелаксантной активности использовали среднеэффективные (ЭД₅₀) дозы в

тестах “вращающийся стержень” [5] и “бег на третбане” (Nihon Kohden STS-7500A/CC-730DA, Япония; 1 км/ч) [6]. Соединения и препараты сравнения прозерина метилсульфат и BW284c51 ([1,5-бис-(4-аллилдиметил-аммонияфенил)пентан-3-она дибромид] — избирательный ингибитор АХЭ; Sigma) вводили за 5 мин до начала выполнения физической нагрузки. Контрольным мышам вводили физиологический раствор. Критериями миорелаксантной эффективности соединений служили неспособность мышей (1) удерживаться на стержне (диаметр 2 см), вращающемся со скоростью 6 об/мин, в течение 15 мин, (2) выполнять физическую нагрузку на третбане в течение 30 мин (в табл. 3 показатели ЭД₅₀ в тесте “бег на третбане” не приводятся ввиду их идентичности показателям ЭД₅₀ в тесте “вращающийся стержень”). Для установления ЭД₅₀ каждое соединение вводили 4 группам предварительно тренированных мышей (22,0 ± 2,0 г; по 8 животных на каждую дозу; n = 32). В качестве критерия “фармакологической безопасности” соединений использовался параметр “широты терапевтического действия” — ШТД (ЛД₅₀/ЭД₅₀).

Обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также с помощью программы ToxCalc™ v.5.0.23E (Tidepool Scientific Software, USA).

Результаты и их обсуждение

В опытах на мышах соединения III – XIII относятся к умеренно- и высокотоксичным (табл. 3) [7]. На дафниях эти соединения на 4 – 6 порядков менее токсичны, чем фосфорилированные урацилы [8], и могут быть отнесены [9] к “малотоксичным” и “практически нетоксичным” (ЛК₅₀ ≥ 20,0 мкМ/л) (табл. 3). Соединения III – XIII вызывают у кроликов симптомы, характерные для действия антихолинэстеразных веществ: мышечные фибрилляции и подергивания, избыточная саливация, одышка, мышечная слабость и вялый паралич конечностей. Кроме того, в сублетальных дозах соединения вызывают у кроликов симптом склонения головы, характерный для действия курареподобных средств.

Наиболее высокие показатели ШТД отмечены у орто-циан- и орто-метил-бензилтриэтиламмониевых моно-производных (VII, VIII), что связано с достоверно ($p < 0,05$) более низкими значениями их токсичности, чем у орто-нитро- и орто-бром-замещенных (VI, IX). Бис-ониевые производные (XI – XIII) достоверно

($p < 0,05$) превосходят свои моно-ониевые аналоги (III, IV, VI, X) по уровням острой токсичности и миорелаксантной активности. Соединения с $n = 5$ (IV, VI и XII) превосходят свои аналоги с $n = 7$ (X и XIII) по миорелаксантной активности и ШТД. Соединения III – XII превосходят прозерин и BW284c51 по миорелаксантной активности, либо по широте эффективного действия.

Среднеэффективные дозы всех изученных соединений и препаратов сравнения в тестах “вращающийся стержень” и “бег на третбане” существенно не различаются. Длительность миорелаксантного эффекта прозерина и BW284c51 в обоих тестах не превышает 0,5 – 1 ч, тогда как для соединения XII (лабораторный шифр “№ 547” — избирательный ингибитор АХЭ [1, 2]) характерно сохранение эффекта в тесте “бег на третбане” до 5 сут.

Таким образом, введение 6-метилурацилового фрагмента в молекулу орто-замещенных бензилтриэтиламмонийбромидов (I, II) приводит к существенному увеличению миорелаксантной активности и ШТД соединений IV, VI, VII, XII.

Работа поддержана грантом РФФИ (регион) № 03–04–96215, грантом НИОКР АН РТ 03–3.8–209 и грантом Президента РФ “Ведущая научная школа” НШ-1063.2003.4.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. С. Резник, К. А. Аникиенко, В. К. Курочкин и др., Докл. РАН, **362**(1), 68 – 70 (1998).
2. К. А. Аникиенко, Е. А. Бычихин, В. К. Курочкин и др., Докл. РАН, **376**(6), 818 – 822 (2001).
3. В. В. Зобов, К. А. Петров, А. А. Аслямова и др., *Современные проблемы токсикологии* (Киев), № 3, 25 – 33 (2004).
4. Г. С. Фомин, *Вода. Контроль химической, бактериальной и радиационной безопасности по международным стандартам*, 2-е изд., Протектор, Москва (1995), сс. 410 – 458.
5. В. J. Jones and D. J. Roberts, *J. Pharm. Pharmac.*, **20**, 302 – 304 (1968).
6. Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. В. Катков и др., *Фармакологическая коррекция утомления*, Москва, Медицина (1984).
7. И. В. Саночкий, И. П. Уланова, *Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений*, Медицина, Москва (1975), сс. 55 – 59.
8. В. В. Зобов, Л. А. Березинский, В. С. Резник, В. Д. Акамсин, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(11), 21 – 22 (2002).
9. *Сборник нормативно-методических документов по обращению с отходами производства и потребления*, Приложение 1, Логус, Москва (1996), сс. 67 – 68.

Поступила 19.02.04.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME MONO- AND BIS- (-AMMONIOALKYLURACIL BROMIDES

V. V. Zobov, A. A. Aslyamova, L. A. Berezinskii, V. S. Reznik, V. D. Akamsin, I. V. Galyametdinova, R. H. Giniyatullin, A. A. Nafikova, and Sh. K. Latypov

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Russian Academy of Sciences, Kazan, Tatarstan, 420088 Russia

Compounds possessing anticholinesterase activity were found in a series of mono- and bis-tetraalkylammonium derivatives containing uracil cycles at various distances from onium groups. These compounds are subdivided into high/moderate toxicity (in mice) and low/zero toxicity (in daphnia). Under the functional loading conditions (treadmill test in mice, i.p. treatment), compounds with an alkylammonium chain length of $n = 5$ are more effective and safe than the reference drugs (proserine [neostigmine] and BW284c51) and induce the development of a clearly pronounced myorelaxant effect with a duration of not less than 5 days with ED₅₀ = 0,06 – 0,13 μM/kg and LD₅₀/ED₅₀ = 20.0 – 188.0.