



УДК 547.854.4

# СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

© 2025 г. Ю. З. Хазимуллина<sup>\*,#</sup>, А. Р. Гимадиева<sup>\*</sup>, В. Р. Хайруллина<sup>\*\*</sup>,  
Э. Р. Кудояров<sup>\*\*\*</sup>, Д. О. Каримов<sup>\*\*\*</sup>, А. Г. Мустафин<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

<sup>\*\*</sup> ФГБОУ ВО “Уфимский университет науки и технологий”, Россия, 450076 Уфа, ул. 3. Валиди, 32

<sup>\*\*\*</sup> ФГБУН “Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека”, Россия, 450106 Уфа, ул. С. Кувыкина, 94

Поступила в редакцию 02.09.2024 г.

После доработки 22.09.2024 г.

Принята к публикации 23.09.2024 г.

Производные пиримидиновых оснований, обладая широким спектром фармакологической активности наряду с низкой токсичностью, применяются в качестве действующего вещества многих лекарственных препаратов. Так, многие соединения ряда урацилов оказывают противоопухолевое, противовоспалительное, противовирусное, иммуномодулирующее действие, в связи с чем актуален синтез новых биологически активных производных ряда пиримидина. Известно, что механизм гепатотоксичности химических соединений во многом связан с активацией перекисного окисления липидов, поэтому в качестве объектов исследования были выбраны производные урацила, содержащие в положении С5 протонодонорную группу, что значительно усиливает антиоксидантные свойства соединения. Проведена модификация 5-гидрокси- и 5-амино-6-метилурацилов с предварительно защищенными С5-функциональными группами по  $N^1$ ,  $N^3$ -положениям различными алкильными заместителями, что способствовало также повышению растворимости производных урацила. По результатам данной работы получены новые ди- и моноалкильные производные 5-гидрокси- и 5-амино-6-метилурацила и проведены их испытания на острую токсичность и гепатопротекторную активность *in vitro*. По результатам испытаний выявлено, что пять из новых 20 синтезированных соединений способствуют выживаемости клеток при предварительной обработке тетрахлорметаном, что говорит о выраженном гепатопротекторном действии этих соединений и перспективности их дальнейшего изучения *in vivo*.

**Ключевые слова:** урацил, бензоил, 5-гидрокси-6-метилурацил, 5-амино-6-метилурацил, молекулярный докинг, гепатопротекторная активность

**DOI:** 10.31857/S0132342325010037, **EDN:** LZKXSN

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуален поиск соединений, повышающих устойчивость организма в условиях воздействия экстремальных факторов окружающей среды, в том числе химической природы, вызывающих функционально-метаболические нарушения в печени. Механизмы гепато-

токсичности химических веществ многообразны, в их числе нарушение синтеза белка, тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, а также активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящая к накоплению активных форм кислорода (АФК), токсичных метаболитов, стимулированию процессов свободно-радикаль-

Сокращения: АМУ – 5-амино-6-метилурацил; АФК – активные формы кислорода; ОМУ – 5-гидрокси-6-метилурацил; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ТХМ – тетрахлорметан.

<sup>#</sup> Автор для связи: (тел.: +7 (919) 148-83-87; эл. почта: yulialion91@mail.ru).

ного окисления клеток [1]. Один из наиболее исследованных гепатотоксикантов – тетрахлорметан (ТХМ). При введении в организм он растворяется во всех элементах печеночной клетки. Наибольшее количество его накапливается в микросомальной фракции, где ТХМ связывается с цитохромом P450 с образованием свободного радикала  $\text{CCl}_3\cdot$ , который запускает дальнейший механизм повреждения клетки [2, 3]. Образующиеся радикалы стимулируют развитие ПОЛ и вызывают повреждение клеточных мембран, а также деструкцию цитохрома P450 [4].

Учитывая роль ПОЛ в повреждении гепатоцитов, актуальным выступает применение лекарственных препаратов с антиоксидантным действием. Перспективны в этом направлении антиоксиданты пиримидиновой природы, в частности 5-гидрокси-6-метилурацил (ОМУ) [5].

Помимо высокой антиоксидантной активности у ОМУ выявлены и другие важные фармакологические свойства: антиоксическое, анаболическое, антигипоксическое, кардиотоническое, гепато-, панкрео- и радиопротекторное, противовоспалительное, мембраностабилизирующее действие, а также способность стимулировать репаративную регенерацию [6]. Еще одно перспективное производное пиримидина – 5-амино-6-метилурацил (2) (АМУ). Проведенные испытания в условиях *in vivo* и *in vitro* показали его более высокую антиоксидантную активность, чем у соединения (8), при меньшей токсичности [7].

Введение *N*-метильных заместителей в молекулы 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила способствовало повышению их растворимости в воде, при этом антиоксидантные свойства сохранились в полном объеме [8]. Более длинные алкильные радикалы не вводились, их свойства не изучались (рис. 1).

В связи этим целью данного исследования стал синтез новых алкилированных производных

5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила, а также изучение их гепатопротекторных свойств.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные ранее исследования показали, что 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацилы обладают высокой антиоксидантной активностью, а их ( $N^1$ ),  $N^3$ -(ди)метилированные производные по антиоксидантной активности не только не уступают им, но даже превосходят [9].

Исходные 5-амино-6-метилурацил (2) и 5-гидрокси-6-метилурацил (8) были получены по разработанным нами методикам [10–13].

Алкилирование 5-амино-6-метилурацила (2) избытком этила иодистого в ДМФА привело к получению единственного продукта – *N,N*-диэтиламино-1,3-диэтил-6-метилурацил (3) с выходом 98%. В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения (3) отсутствуют сигналы протонов  $\text{NH}_2$ -группы. В области 0.91 м.д. появляются сигналы протонов четырех этильных групп в пятом положении при атоме азота. Этильные группы, находящиеся в 5-м положении, смещены в более сильное поле по сравнению с алкильными группами, находящимися в положениях  $N^1$  и  $N^3$ .

Для получения 5-амино-1,3,6-триметилурацила (6) и 5-амино-3,6-диметилурацила удобным оказалось аминирование соответствующих *N*-метилированных 5-бромурацилов [10], однако в случае других алкильных заместителей ( $\text{R} = \text{Et-Am}$ ) в тех же условиях замещение атома брома на аминогруппу не происходит.

*N*-Метилированные производные 5-гидрокси-6-метилурацила с незамещенной гидроксильной группой (9, 10) можно получить действием диметилсульфата в щелочной среде на 5-аммонийсульфат-6-метилурацил (7) с последующим гидролизом промежуточных соединений [14] (схема 1).

Для целевого синтеза 1,3-диалкилпроизводных 5-гидрокси- (8) и 5-амино-6-метилурацила (2) была предварительно проведена бензоильная защита функциональных групп  $\text{XH}$  в положении  $\text{C}^5$  с образованием соединений (16) и (17). При



Рис. 1. Молекулы 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила.

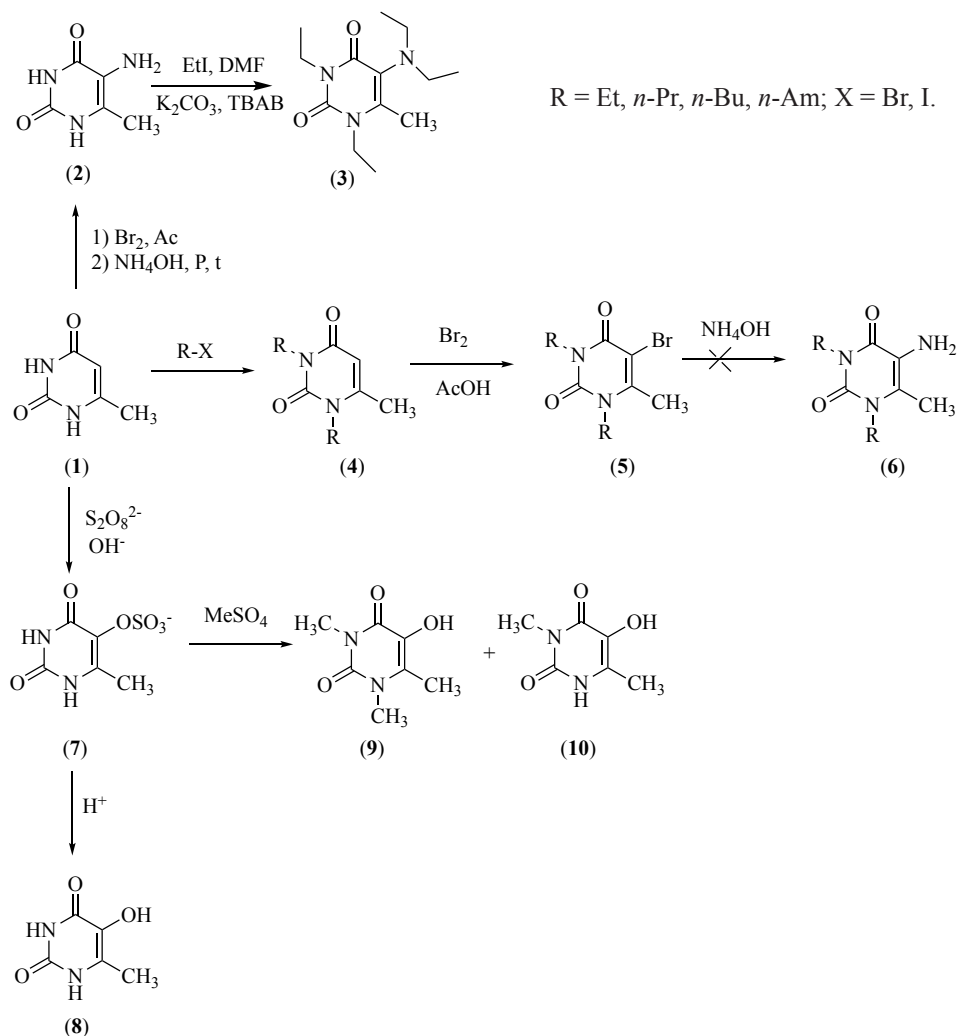


Схема 1. Реакции алкилирования 5-гидрокси- и 5-амино-6-метилурацила.

сравнении спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР исходного 5-амино-6-метилурацила и соединения (17) замечены следующие изменения: в спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения (17) в области 7.53–7.99 м.д. появляются сигналы ароматических протонов бензоильной группы, протон  $\text{C}^5\text{-NH}$ -группы зарегистрирован в виде синглета в области 9.38 м.д. В спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР 5-аминобензоил-6-метилурацила (17) обнаружены сигналы углеродных атомов бензоильной группы, сигнал атома углерода  $\text{C}^5$  урацила смещается в более сильное поле до 108.66 м.д.

5-Гидрокси- (16) и 5-аминобензоил-6-метилурацил (17) далее алкилировали в среде ДМФА избытком соответствующих алкилгалогенидов в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и ТБАБ. Установлено, что при введении в реакцию 1–7 экв. алкилгалогенида во

всех случаях образуется смесь моно- (21, 22) и диалкированных (19, 20) продуктов, соотношение которых зависит от количества вводимого алкилгалогенида.

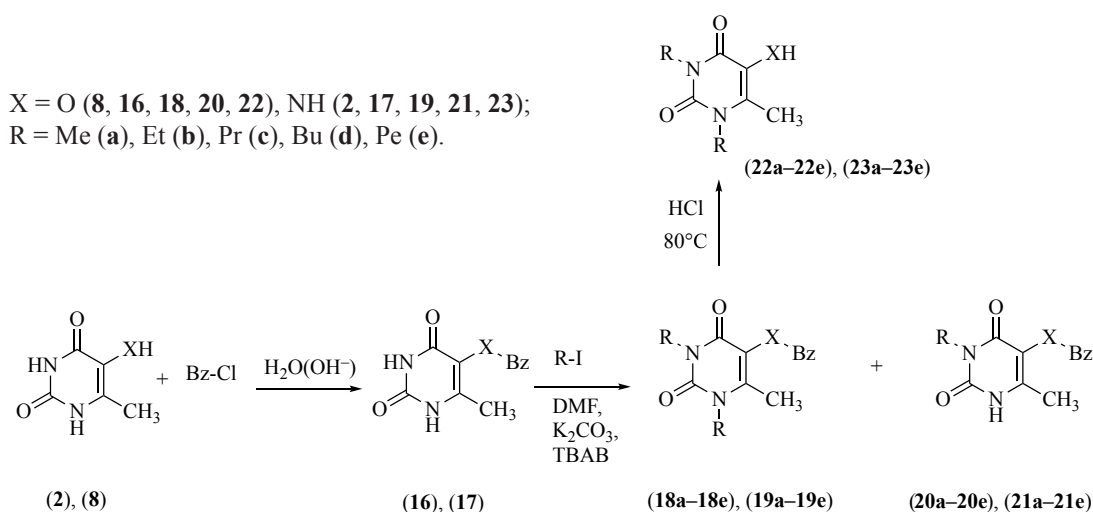
Максимальные выходы  $N^1$ ,  $N^3$ -диалкил-5-гидрокси- (18а–е) и 5-амино-бензоил-6-метилурацилов (19а–е) достигнуты при взаимодействии соединений (16), (17) с 2-кратным избытком алкилгалогенидов (табл. 1). Моно- и ди-изомеры разделяли на стадии обработки реакционной смеси, используя их различную растворимость (схема 2).

Условия алкилирования оптимизированы на примере реакции 5-гидрокси- (далее – оксизВЗУ) (16) и 5-амино-бензоил-6-метилурацилов (далее – амзВЗУ) (17) с иодистым этилом (EtI) (табл. 1). Наиболее оптимальным оказалось использова-

**Таблица 1.** Зависимость выхода ди- и моноэтилированных 5-гидрокси- (**18b**, **20b**) и 5-аминобензоил-6-метилурацилов (**19b**, **21b**) от соотношения исходных реагентов

№	Мольное соотношение АмВзУ : EtI	Выход, %		Мольное соотношение оксиВзУ : EtI	Выход, %	
		моно-	ди-		моно-	ди-
1	1 : 1	12	72	1 : 1	38	62
2	1 : 2	10	90	1 : 2	25	75
3	1 : 3	15	85	1 : 3	31	69
4	1 : 5	58	42	1 : 5	45	55
5	1 : 7	39	61	1 : 7	40	60

Примечание: время реакции 6 ч, 80°C, растворитель DMF.

**Схема 2.** Реакции алкилирования 5-гидроксибензоил- и 5-аминобензоил-6-метилурацила.

ние 2 экв. алкилирующего агента, в случае АМУ (**6**) общий выход изомеров составил 86% при соотношении изомеров моно-/ди- ~1/5, ОМУ (**3**) – 1/7 при общем выходе 84%.

Снятие бензоильной защиты  $N^1, N^3$ -диалкил-5-гидрокси- (**18a–e**) и 5-амино-бензоил-6-метилурацилов (**19a–e**) осуществляли нагреванием в водном растворе HCl при 80°C, в результате получены соответствующие  $N^1, N^3$ -диалкил-5-гидрокси- (**22a–e**) и 5-амино-6-метилурацилы (**23a–e**).

Гепатопротекторная активность ряда синтезированных соединений исследована на гепатоцитах мыши МН-22а. Данные о выживаемости групп клеточных культур, обработанных тетрахлорметаном (ТХМ, 100 мМ) и испытываемыми соединениями, представлены в табл. 2.

Жизнеспособность клеток в группе отрицательного контроля, не подвергавшихся токсическому

воздействию, составила  $100.00 \pm 3.19\%$ . В группе положительного контроля (клетки после обработки 100 мМ тетрахлорметаном) в среднем оставалось  $33.02 \pm 5.88\%$  жизнеспособных клеток. В результате определения жизнеспособности клеток после обработки по отдельности каждым из пяти соединений (**18a**), (**18c**) и (**19a–c**) в концентрации 400 мкМ не выявлено статистически значимых различий между группами клеток, инкубированных с испытываемыми соединениями (48 ч), и группой отрицательного контроля ( $p > 0.05$ ). Выживаемость в группе клеток, обработанных 400 мкМ соединений (**18a**), (**18c**), (**19a**) и (**19c**), составила 74–81.5%, что указывает на их возможную токсичность при высоких концентрациях. Соединение (**19b**) проявляет низкую токсичность, выживаемость клеток в его случае составила 90.5%. Наибольшая выживаемость клеток среди экспериментальных групп, предварительно про-

**Таблица 2.** Выживаемость гепатоцитов мыши МН-22а, обработанных тетрахлорметаном и синтезированными соединениями

Условия испытаний	Выживаемость клеток, %				
	(18a)	(18c)	(19a)	(19b)	(19c)
400 мкМ соединение	81.50	78.74	74.84	90.49	81.50
Тетрахлорметан + 12.5 мкМ соединение	61.99	52.80	65.31	40.71	67.48
Тетрахлорметан + 25 мкМ соединение	51.11	62.67	47.95	74.42	42.37
Тетрахлорметан + 50 мкМ соединение	34.32	68.21	44.71	56.82	62.74
Тетрахлорметан + 100 мкМ соединение	39.23	52.49	45.86	70.65	39.84
Тетрахлорметан + 200 мкМ соединение	23.25	77.93	37.44	31.71	56.08
Тетрахлорметан + 400 мкМ соединение	19.10	51.67	34.72	38.52	49.82
Тетрахлорметан + 800 мкМ соединение	1.42	2.10	0.33	0.14	6.59
Тетрахлорметан	31.61	33.26	33.26	31.61	34.21

травленных ТХМ и обработанных исследуемыми соединениями, равна 77.93% и показана в группе клеток, инкубированных с соединением (18c) с концентрацией 200 мкМ. Сравнимые результаты (74.42%) продемонстрированы в группе клеток, подвергшихся воздействию 25 мкМ соединения (19b). Выживаемость в этих группах оказалась выше на 44.67 и 42.8% соответственно, чем в группах, предварительно протравленных только 100 мМ ТХМ. При остальных испытанных концентрациях растворы соединений (19) и (20) оказались неэффективными и токсичными в примененных условиях обработки. Полученные результаты согласуются с ранее выявленным фактом снижения гепатопротекторного действия при введении заместителей в аминогруппу 5-амино-6-метилурацила [8].

Высокая токсичность при одновременной обработке соединениями (18a), (18c) и (19a–c) в концентрации 800 мкМ и тетрахлорметаном представляет научный интерес и может быть обусловлена избыточной индукцией системы цитохрома P450, приводящей к высвобождению свободных радикалов и повреждению гепатоцитов [15, 16].

При сравнении с помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскала–Уоллиса экспериментальных групп с группой положительного контроля обнаружено, что различия статистически значимы ( $p < 0.05$ ), что позволяет оценить биологическую активность каждого из соединений по эффективной концентрации  $EC_{50}$ . Так, соединения (18a) ( $EC_{50} = 27.50 \pm 3.41$  мкМ) и (19a) ( $EC_{50} =$

$40.91 \pm 4.03$  мкМ) оказались наиболее активными из испытанных по отношению к устранению токсического действия тетрахлорметана. Соединения (19b) ( $EC_{50} = 62.53 \pm 16.08$  мкМ), (19c) ( $EC_{50} = 67.13 \pm 14.02$  мкМ) и (18c) ( $EC_{50} = 135.18 \pm 61.65$  мкМ) также проявили высокую активность при заправке клеточной культуры тетрахлорметаном.

Компьютерный прогноз биодоступности, выполненный с использованием веб-ресурса admetSAR, а также компьютерной программы OSIRIS Property Explorer, показал (табл. 3), что соединения (20a–e) соответствуют правилу Липински (правилу пяти) [17]: молекулярная масса соединений (ММ) не превышает 500 г/моль, число доноров водородной связи (nHd) меньше 5, число акцепторов водородной связи (nHacc) не превышает 10, значение мольной рефракции (MR) находится в интервале 40–130, топологическая площадь полярной поверхности (TPSA) меньше  $140 \text{ \AA}^2$ . Значения TPSA для всех соединений находятся в интервале 66.92–75.71  $\text{ \AA}^2$ , что позволяет ожидать высокую проницаемость плазматической мембраны клеток практически для всех соединений.

Совокупность значений TPSA ( $<90 \text{ \AA}^2$ ), липофильности ( $<5$ ) и потенциала водородных связей (с учетом доноров и акцепторов водородных связей) позволяет ожидать, что практически все соединения в условиях *in vivo* могут эффективно проходить через гематоэнцефалический барьер.

Значения показателя LgS, рассчитанного с использованием веб-ресурса admet SAR, для всех



соединений находятся в интервале 2.526–3.997, что позволяет прогнозировать их биодоступность в условиях *in vivo* (табл. 3).

По прогнозу острой токсичности, выполненному с использованием онлайн-ресурса way2drug, ожидается, что все синтезированные соединения в зависимости от метода исследования могут быть отнесены к 4 и 5 классам опасности, т.е. умеренно- и низкотоксичным соединениям.

В соответствии с результатами, полученными с использованием онлайн-веб-ресурса PASS, соединения (21a–e) и (23a–e) с вероятностью выше 60% можно рассматривать в качестве потенциальных субстратов для цитохрома CYP2H (табл. 4). Активность, связанная с субстратом CYP2, влияет на процессы метаболизма лекарственных препаратов и стероидов. Это позволяет предположить, что в присутствии всех выше-

перечисленных производных урацила интенсивность метаболизма других лекарственных средств будет снижаться.

Результаты экспериментального исследования биологической активности соединений (18a), (18c) и (19a–c) согласуются с результатами, полученными при использовании сетевого ресурса PASS, и указывают на наличие у анализируемых молекул биологической активности, вызывающей протективный эффект при воздействии тетрахлорметана, возможно, связанный с индукцией активности ряда белков цитохромного комплекса, участвующих в его биотрансформации. Обнаруженные факты позволяют предположить, что молекулы (18a), (18c) и (19a–c) из ряда синтезированных соединений могут рассматриваться в качестве наиболее перспективных кандидатов для дальнейшего исследования гепатопротекторного действия *in vivo*.

**Таблица 3.** Результаты компьютерной оценки фармакологического и токсикологического профиля синтезированных соединений с использованием веб-ресурсов PASS Online и admetSAR, а также компьютерной программы OSIRIS Property Explorer

Соединение	MM	lgP	lgS	Hacc	Hdon	MR	lgLD <sub>50</sub> */класс опасности				
							TPSA, Å <sup>2</sup>	Rat IP <sup>1</sup>	Rat IV <sup>2</sup>	Rat Oral <sup>3</sup>	Rat SC <sup>4</sup>
(19a)	273.29	1.17	2.702	5	1	72.546	69.72	0.240/4	0.046/5	0.457/ 4	–
(19b)	301.35	1.95	3.702	5	1	81.77	69.72	0.198/4	0.139/4	0.652/ 4	–
(19c)	329.40	2.37	3.911	5	1	91.00	69.72	0.327/5	0.530/4	0.238/4	–
(19d)	357.45	3.51	3.911	5	1	100.24	69.72	0.281/5	0.699/4	–	–
(19e)	385.51	4.29	3.997	5	1	100.24	69.72	0.277/5	0.804/4	0.169/4	–
(21a)	259.26	0.83	2.526	4	2	67.91	79.51	0.337/5	0.036/4	0.730/4	–
(21b)	273.29	1.22	3.390	4	2	72.53	79.51	0.366/5	0.024/4	0.699/4	–
(21c)	287.32	1.61	3.521	4	2	77.14	79.51	0.356/5	0.172/4	0.229/4	0.118/4
(21d)	301.35	2.00	3.461	4	2	81.76	79.51	0.398/5	0.346/4	–	0.286/4
(21e)	315.37	2.39	3.607	4	2	86.38	79.51	0.207/5	0.486/4	0.404/4	0.210/4
(18a)	274.28	1.60	2.687	6	0	70.49	66.92	0.177/4	0.326/4	0.700/4	0.641/4
(18b)	302.33	2.38	3.464	6	0	79.72	66.92	0.055/4	0.081/4	0.749/4	0.705/5
(18c)	330.38	3.15	3.865	6	0	88.95	66.92	0.216/5	0.446/4	0.495/4	0.321/4
(18d)	358.44	3.94	3.865	6	0	98.19	66.92	–	0.641/4	0.741/4	0.521/5
(18e)	386.49	4.72	3.985	6	0	107.42	66.92	–	0.715/4	0.631/4	0.626/5
(20a)	260.25	1.26	2.690	5	1	65.86	75.71	0.367/5	0.322/4	0.832/4	0.916/5
(20b)	274.28	1.65	3.421	5	1	70.47	75.71	0.231/4	0.000/4	0.853/4	0.868/5
(20c)	288.30	2.03	3.726	5	1	75.09	75.71	0.342/5	0.349/4	0.473/4	0.731/5
(20d)	302.33	2.34	3.726	5	1	79.71	75.71	0.105/4	0.430/4	0.505/4	0.701/5
(20e)	316.36	2.81	3.834	5	1	84.32	75.71	0.009/4	0.554/4	0.688/4	–

Примечание: LD<sub>50</sub> измерена в ммоль/кг; <sup>1</sup> IP – Intraperitoneal route of administration (внутрибрюшинный способ введения); <sup>2</sup> IV – Intravenous route of administration (внутривенный способ введения); <sup>3</sup> Oral – Oral route of administration (пероральный способ введения); <sup>4</sup> SC – Subcutaneous route of administration (подкожный способ введения).

**Таблица 4.** Результаты прогноза потенциального фармакологического профиля для соединений (**18a–18e**), (**19a–19e**), (**20a–20e**) и (**21a–21e**) в отношении некоторых семейств цитохромов с использованием веб-ресурса PASS Online

Цитохром	Соединения									
	(19a)	(19b)	(19c)	(19d)	(19e)	(21a)	(21b)	(21c)	(21d)	(21e)
CYP2A8	0.556	0.182	0.075	0.024	–	0.509	0.131	0.024	–	–
CYP2C19 inducer	0.544	0.352	0.331	0.310	0.289	0.595	0.548	0.530	0.521	0.510
CYP3A1	0.406	–	0.010	0.042	0.053	0.259	–	0.003	0.035	0.047
CYP2A1	0.374	0.355	0.134	0.131	0.070	0.546	0.535	0.372	0.370	0.317
CYP2C9 inducer	0.133	0.092	0.092	0.114	0.122	0.237	0.201	0.201	0.220	0.227
CYP2H	0.279	–	–	–	–	0.234	–	–	–	–

Цитохром	Соединения									
	(18a)	(18b)	(18c)	(18d)	(18e)	(20a)	(20b)	(20c)	(20d)	(20e)
CYP2A8	0.556	0.182	0.075	–	–	0.409	0.030	–	–	–
CYP2C19 inducer	0.538	0.336	0.314	0.270	0.270	0.589	0.545	0.528	0.519	0.509
CYP3A1	0.494	0.128	0.144	0.097	0.188	0.354	0.257	0.099	0.132	0.144
CYP2A1	0.461	0.445	0.243	0.177	0.177	0.592	0.595	0.443	0.441	0.389
CYP2C9	0.103	0.048	0.048	0.014	0.080	0.208	0.300	0.172	0.109	0.198
CYP2H	0.826	0.737	0.714	0.680	0.680	0.791	0.720	0.661	0.644	0.625

Примечание: все цифры представляют собой разность между вероятностью проявления и отсутствия целевой активности в виде параметра Pa – Pi.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР регистрировали на спектрометре AM-300 (Bruker, Германия) с рабочей частотой 300.13 и 75.47 МГц. Растворитель –  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Химические сдвиги сигналов приведены в шкале  $\delta$  в миллионных долях (м.д.). Температуру плавления измеряли на приборе Boetius (Rapido, Германия). Для качественного анализа ТСХ использовали пластины Sorbfil ПТСХ-АФ-В (ЗАО “Сорбполимер”, Россия) с обнаружением веществ парами иода, нингидриновым проявителем. Используемые в синтезах реагенты и растворители тщательно высушивали и перегоняли непосредственно перед употреблением по известным методикам [18].

**Общая методика бензоилирования 5-гидрокси- и 5-амино-6-метилурацилов.** В 35 мл 0.2 М раствора NaOH растворяли 0.014 моль урацила (**3**) или (**6**), при постоянном перемешивании и внешнем охлаждении льдом прикапывали раствор 2 мл хлористого бензоила в 15 мл 1 М NaOH. Оставляли при комнатной температуре на 1.5 ч. Реакционную массу нейтрализовывали 5 М раствором HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе.

**5-Гидроксибензоил-6-метилурацил (16).** Белые кристаллы. Выход 79%. Т. пл. 252–255°C

(EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.05 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.53–7.65 м (3H, ArH), 7.99 д (2H, ArH), 9.38 с (1H, NH), 11.04 с (1H,  $\text{N}^3\text{H}$ ), 11.25 с (1H,  $\text{N}^1\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 15.24 ( $\text{CH}_3$ ), 108.66 ( $\text{C}^5$ ), 127.68, 128.34, 131.66, 133.79 (ArH), 149.70 ( $\text{C}^6$ ), 150.34 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 161.84 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 166.06 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**5-Аминобензоил-6-метилурацил (17).** Белые кристаллы. Т. пл. 282–285°C (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.05 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.53–7.65 (м, 3H, ArH), 7.99 (д, 2H, ArH,  $J$  6.92), 9.38 (с, 1H,  $\text{N}^1\text{H}$ ), 11.04 (с, 1H,  $\text{N}^3\text{H}$ ), 11.25 (с, 1H,  $\text{N}^1\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 15.24 ( $\text{CH}_3$ ), 108.66 ( $\text{C}^5$ ), 127.68, 128.34, 131.66, 133.79 (ArH), 149.70 ( $\text{C}^6$ ), 150.34 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 161.84 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 166.06 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Общая методика алкилирования урацилов (16) и (17).** В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.0081 моль урацила (**16**) или (**17**), 0.0243 моль  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ТБАБ на кончике шпателя и 3.5 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре и оставляли на ночь. Затем приливали 0.0243 моль соответствующего алкилгалогенида и интенсивно перемешивали 6 ч при температуре водяной бани 80°C. Реакционную смесь охлаждали и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток

обрабатывали 30 мл 10%-ного водного раствора КОН и экстрагировали хлороформом ( $3 \times 10$  мл), объединенный экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отгоняли при пониженном давлении и получали соответствующий  $N^1, N^3$ -диалкил-5-гидрокси(амино)бензоил-6-метилурацил. Водный слой подкисляли соляной кислотой и повторно экстрагировали хлороформом ( $3 \times 10$  мл), объединенный экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривали и получали  $N^3$ -алкил-5-гидрокси(амино)-бензоил-6-метилурацил.

**1,3-Диметил-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (18a).** Светло-коричневые кристаллы. Выход 3.7 г (75%). Т. пл.  $280\text{--}282^\circ\text{C}$  (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.44 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 3.09 (т, 3H,  $\text{N}^1\text{CH}_3$ ), 3.34 (т, 3H,  $\text{N}^3\text{CH}_3$ ), 7.47 м (3H, ArH), 7.50 с (1H, NH), 8.29 д (2H, ArH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.93 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 28.94 ( $\text{N}^3\text{CH}_3$ ), 29.67 ( $\text{N}^1\text{CH}_3$ ), 121.65 ( $\text{C}^5$ ), 129.42, 130.20, 133.34, 134.15 (ArH), 138.88 ( $\text{C}^6$ ), 150.82 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.30 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 167.45 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Диэтил-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (18b).** Коричневые кристаллы. Выход 4.9 г (82%). Т. пл.  $261\text{--}263^\circ\text{C}$  (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (т, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 1.33 (т, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 2.29 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 4.01 м (4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 4.05 м (4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 7.47 м (3H, ArH), 7.65 с (1H, NH), 7.89 д (2H, ArH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.58 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 12.68 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 12.76 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 36.37 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 39.25 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 120.87 ( $\text{C}^5$ ), 129.42, 130.20, 132.62, 134.15 (ArH), 139.32 ( $\text{C}^6$ ), 152.68 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.85 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 167.37 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Ди-(*n*-пропил)-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (18c).** Коричневые кристаллы. Выход 3.8 г (60%). Т. пл.  $245\text{--}247^\circ\text{C}$  (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.93 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ), 0.96 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ), 1.56 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 1.65 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 2.44 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 3.68 (д, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 3.96 (д, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 7.47 (м, 1H, ArH), 7.69 (м, 1H, ArH), 8.32 (м, 1H, ArH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.13 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 11.19 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 11.32 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 21.17 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 21.51 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 42.21 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 44.25 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 121.24 ( $\text{C}^5$ ), 129.42, 130.20, 133.22, 134.15 (ArH), 138.33 ( $\text{C}^6$ ), 152.84 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.66 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 167.17 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Ди-(*n*-бутил)-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (18d).** Темно-коричневые кристаллы. Выход 3.87 г (61%). Т. пл.  $298\text{--}300^\circ\text{C}$  (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ),

1.02 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ), 1.25 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 1.31 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 1.44 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 1.54 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 2.14 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 3.62 (д, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 3.79 (д, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 7.46 (м, 1H, ArH), 7.50 (м, 1H, ArH), 7.64 (м, 1H, ArH), 8.09 (д, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.09 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 12.80 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ), 13.99 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ), 18.94 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 19.80 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 29.86 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 30.33 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 42.06 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 44.15 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 121.43 ( $\text{C}^5$ ), 129.42, 130.20, 133.22, 134.15 (ArOH), 138.09 ( $\text{C}^6$ ), 152.67 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.58 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 167.17 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Ди-(*n*-пентил)-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (18e).** Темно-коричневые игольчатые кристаллы. Выход 4.06 г (64%). Т. пл.  $278\text{--}280^\circ\text{C}$  (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^1$ ), 0.91 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^3$ ), 1.24 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 1.31 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 1.45 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 1.52 (м, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 2.13 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 3.62 (д, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 3.83 (д, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 7.46 (м, 1H, ArH), 7.50 (м, 1H, ArH), 7.63 (м, 1H, ArH), 8.10 (д, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.06 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 12.80 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^1$ ), 13.99 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^3$ ), 18.94 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 19.80 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 29.86 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 30.33 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 42.06 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 44.15 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 121.43 ( $\text{C}^5$ ), 129.42, 130.20, 133.22, 134.15 (ArOH), 138.09 ( $\text{C}^6$ ), 152.67 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.58 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 167.17 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Диметил-5-аминобензоил-6-метилурацил (19a).** Светло-коричневые кристаллы. Выход 3.9 г (78%). Т. пл.  $210\text{--}212^\circ\text{C}$  (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.29 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 3.07 (с, 3H,  $\text{N}^1\text{CH}_3$ ), 3.29 (с, 3H,  $\text{N}^3\text{CH}_3$ ), 7.36 (м, 3H, ArH), 7.49 (д, 2H, ArH), 7.65 (с, 1H, NH), 7.99 (д, ArH), 8.01 (д, ArH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 9.86 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 28.17 ( $\text{N}^3\text{CH}_3$ ), 30.01 ( $\text{N}^1\text{CH}_3$ ), 110.67 ( $\text{C}^5$ ), 127.53, 127.61, 129.88, 133.15 (ArH), 142.60 ( $\text{C}^6$ ), 150.61 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.20 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 166.13 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Диэтил-5-аминобензоил-6-метилурацил (19b).** Коричневые кристаллы. Выход 4.8 г (90%). Т. пл.  $245\text{--}248^\circ\text{C}$  (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (т, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 1.33 (т, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 2.29 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 4.01 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 4.06 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 7.47 (м, 3H, ArH), 7.65 (с, 1H, NH), 7.89 (д, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.49 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ),



12.32 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 12.59 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 36.50 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 41.67 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 109.89 ( $\text{C}^5$ ), 127.53, 127.61, 129.88, 132.43 (ArH), 143.04 ( $\text{C}^6$ ), 152.43 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.75 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 166.05 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Ди-(*n*-пропил)-5-аминобензоил-6-метилурацил (19c).** Коричневые кристаллы. Выход 5.2 г (92%). Т. пл. 258–260°C (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.93 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ), 0.99 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ), 1.65 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 1.73 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 2.28 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 3.85 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 3.91 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 7.49 (м, 3H, ArH), 7.68 (с, 1H, NH), 7.89 (д, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.10 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 10.98 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ), 11.08 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ), 21.62 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 21.76 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 42.35 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 46.68 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 110.26 ( $\text{C}^5$ ), 127.53, 127.61, 129.88, 133.03 (ArH), 142.05 ( $\text{C}^6$ ), 152.59 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.56 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 165.85 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Ди-(*n*-бутил)-5-аминобензоил-6-метилурацил (19d).** Коричневые кристаллы. Выход 4.47 г (79%). Т. пл. 250–252°C (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ), 0.99 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ), 1.16 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ), 1.19 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ), 1.38 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 1.60 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 2.04 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 3.81 (д, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 4.12 (д, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 7.42 (м, 1H, ArH), 7.44 (м, 1H, ArH), 7.59 (м, 1H, ArH), 7.97 (д, 2H, ArH), 9.56 с (1H, NH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 9.97 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 12.54 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ), 13.99 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ), 18.92 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ), 19.20 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ), 29.97 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 30.92 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 42.19 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 46.58 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 110.45 ( $\text{C}^5$ ), 127.53, 127.61 (ArH), 141.81 ( $\text{C}^6$ ), 152.42 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.48 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 165.85 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Ди-(*n*-пентил)-5-аминобензоил-6-метилурацил (19e).** Коричневые кристаллы. Выход 4.41 г (78%). Т. пл. 277–280°C (EtOH).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.74 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^1$ ), 0.93 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^3$ ), 1.22 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ), 1.26 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ), 1.30 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ), 1.37 (м, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ), 1.48 (м, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 1.48 (м, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 2.03 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 3.80 (д, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 4.13 (д, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 7.42 (м, 1H, ArH), 7.46 (м, 1H, ArH), 7.59 (м, 1H, ArH), 7.96 (д, 2H, ArH), 7.97 (д, 2H, ArH), 9.56 (с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.06 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ), 12.80 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^1$ ), 13.99 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^3$ ), 18.94 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ), 19.80 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ), 29.86 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ),

30.33 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ), 42.86 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ), 44.15 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 121.43 ( $\text{C}^5$ ), 129.42, 130.20, 133.22 (ArH), 138.09 ( $\text{C}^6$ ), 152.67 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 155.58 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 167.17 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Прогноз биологической активности с помощью компьютерной программы PASS.** Прогноз фармакологической активности синтезированных соединений осуществляли с помощью веб-ресурса PASS Online [19], в том числе определяли соответствие правилу пяти Липински [17]. В качестве критерия оценки степени активности соединения изучали разность между вероятностью проявления и отсутствия активности  $\text{Pa} - \text{Pi}$ . Соединение рассматривали как потенциально активное в отношении определенной мишени, если пороговое значение этой разницы  $\text{Pa} - \text{Pi}$  превышало 50%. На том же веб-ресурсе проводили количественную оценку острой токсичности соединений в зависимости от способа введения в организм подопытных крыс и их отношение к определенному классу опасности. Для этого использовали QSAR-модели прогноза острой токсичности, встроенные в данный веб-ресурс.

Оценку липофильности соединений в виде параметра  $\lg P$ , расчет их молярной массы, а также топологической площади полярной поверхности (TPSA) выполняли в компьютерной программе OSIRISPropertyExplorer с использованием встроенных QSAR-моделей [20].

Оценку количества доноров и акцепторов водородной связи проводили с использованием веб-ресурса admetSAR [21].

**Оценка выживаемости гепатоцитов мыши МН-22а при обработке тетрахлорметаном и синтезированными соединениями.** Исследование синтезированных соединений выполняли на клеточной линии МН-22а (Биолот, Россия). Культуру клеток сеяли в стерильные 96-луночные планшеты для адгезионных клеточных культур (SPL Life Sciences, Республика Корея). Для затравки клеток были сформированы экспериментальные группы: 1) контроль (клетки без обработки); 2) клетки, обработанные 100 мМ ТХМ; 3) клетки, обработанные испытуемым веществом в концентрации 400 мкМ; 4) клетки, обработанные 100 мМ раствором ТХМ и испытуемым веществом в одной из семи концентраций (12.5, 25, 50, 100, 200, 400 или 800 мкМ).

Все группы клеток инкубировали 48 ч после обработки ТХМ и добавления растворов соединений. Для растворения тетрахлорметана применяли диметилсульфоксид (DMSO), разведенный в питательной среде для культивирования клеток до 1%. Для измерения метаболической активности и последующего расчета выживаемости инкубированных клеток с помощью МТТ-теста по оптической плотности культуральной среды руководствовались СТП14.621.21.0008.12-2015 [22]. Оптическую плотность растворов измеряли на многофункциональном микропланшетном ридере Spark 20M (Tecan, Швейцария) при длинах волн света 530 и 620 нм. Для проверки статистической достоверности различий между группами по оптической плотности применяли критерий Краскела–Уоллиса [23]. По каждой группе рассчитывали среднее арифметическое, стандартное отклонение и стандартную ошибку среднего. Статистический анализ результатов выполняли в программе SPSS Statistics 21. Для оценки гепатопротекторных свойств находили разность (P) между значениями выживаемости экспериментальной группы и группы клеток, предварительно обработанной 100 мМ раствором ТХМ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые соединения пиримидинового ряда 5-гидрокси- и 5-амино-6-метилурацила с различными алкильными заместителями по положениям N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>, что способствовало повышению растворимости соединений, как в воде, так и в органических растворителях. Результаты экспериментального исследования биологической активности соединений (18a), (18c) и (19a–c) согласуются с результатами, полученными при использовании сетевого ресурса PASS, и указывают на наличие у анализируемых молекул гепатопротекторной активности. Обнаруженные факты позволяют предположить, что указанные соединения из ряда синтезированных производных урацила могут рассматриваться в качестве наиболее перспективных кандидатов для дальнейшего исследования гепатопротекторного действия *in vivo*.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания “Новые перспективные органические материалы с заданными функциональными свойствами для промышленности, медицины и сельского хозяйства” (№ 125020601600-9).

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследований.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи.

### ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голиков С.Н., Саноцкий Н.В., Тиунов Л.А. // Общие механизмы токсического действия. Москва, 1986. 279 с.
2. Арчаков А.И., Карузина И.И. // Вестник АМН СССР. 1988. № 1. С. 14–24.
3. Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Бакиров А.Б. // Поражение печени химическими веществами. Функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция. Уфа: Гилем, 2007. 180 с.
4. Губский Ю.И. // Коррекция химического поражения печени. Киев: Здоровья, 1989. 166 с.
5. Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. // Синтез, модификации и биологическая активность урацилов. Уфа: Гилем, 2013. 176 с.
6. Петрова И.В., Катаев В.А., Мецзякова С.А., Николаева К.В. // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. № 4. С. 64–67.
7. Фаттахов А.Х. // Синтез и исследование таутомерных и кислотно-основных превращений биологически активных C(5)-, N(1)-, N(3)-замещенных производных урацила. Автореф. дисс. к.х.н. Уфа, 2011. 23 с.
8. Фаттахов А.Х., Лобов А.Н., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. // Вестник Башкир. ун-та. 2012. Т. 17. № 4. С. 1710–1714.
9. Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Белая Е.А., Зимин Ю.С., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. // Биомед. химия. 2015. Т. 61. С. 765–769.  
<https://doi.org/10.18097/PBMC20156106765>

10. Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Мустафин А.Г., Чернышенко Ю.Н., Фаттахов А.Х., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. // Докл. Акад. наук. 2013. Т. 448. № 4. С. 484–486.
11. Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Абдрахманов И.Б., Сафиуллин Р.Л., Байметов Б.З. // Патент RU2700687C1, опубл. 19.09.2019.
12. Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Абдрахманов И.Б., Сафиуллин Р.Л., Байметов Б.З. // Патент RU2700422C1, опубл. 17.09.2019.
13. Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Абдрахманов И.Б. // Патент RU2806327C1, опубл. 31.10.2023.
14. Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. // Журн. прикладной химии, 2022, Т. 95. Р. 382–388. <https://doi.org/10.31857/S0044461822030112>
15. Шульпекова Ю.О. // Рос. мед. журнал. 2003. № 5. С. 300.
16. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люсина Е.О., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. // Терапевтич. архив. 2019. Т. 91. № 2. С. 109–117.
17. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2001. V. 46. P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
18. Гордон А., Форд Р. // Спутник химика. М.: Мир, 1976. 544 с.
19. Way2Drug. <https://www.way2drug.com/PassOnline/>
20. Organic Chemistry Portal. <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/admetSAR>.
21. <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>
22. Методика определения цитотоксичности веществ МТТ-тестом на культуре нормальных клеток человека НЕК-293. СТП14.621.21.0008.12-2015. Черноголовка: Издательство ИФАВ, 2015. 13 с.
23. Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Данилко К.В., Гимадиева А.Р., Бакиров А.Б. // Токсикологич. вестник. 2019. № 4. С. 38–42. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-4-38-42>

## Synthesis and Study of Hepatoprotective Activity of New Uracil Derivatives

**Yu. Z. Khazimullina\*<sup>\*,#</sup>, A. R. Gimadieva\*, V. R. Khairullina\*\*, E. R. Kudoyarov\*\*\*, D. O. Karimov\*\*\*, and A. G. Mustafin\***

<sup>#</sup> Phone: +7 (919) 148-83-87; e-mail: yulialion91@mail.ru

\* Ufa Institute of Chemistry – Separate Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya 71, Ufa, 450054 Russia

\*\* Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ufa University of Science and Technology”, ul. Z. Validi 32, Ufa, 450076 Russia

\*\*\* Federal State Budgetary Scientific Institution “Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology”, ul. S. Kuvykina 94, Ufa, 450106 Russia

Pyrimidine base derivatives, having a wide spectrum of pharmacological activity along with low toxicity, are used as active ingredients of many drugs. Thus, many compounds of the uracil series have antitumor, anti-inflammatory, antiviral, immunomodulatory effects, in connection with which the synthesis of new biologically active derivatives of the pyrimidine series is relevant. It is known that the mechanism of hepatotoxicity of chemical compounds is largely associated with the activation of lipid peroxidation, therefore, uracil derivatives containing a proton-donor group in position C5 were chosen as objects of study, which significantly increases the antioxidant properties of the compound. For the synthesis of uracil derivatives at  $N^1$ ,  $N^3$  positions, modification of 5-hydroxy- and 5-amino-6-methyluracils with pre-protected C5 functional groups with various alkyl substituents was carried out. The method of preliminary etching of cells with the hepatotoxicant tetrachloromethane and their treatment with the studied compounds was selected as a study of hepatoprotective activity. The introduction of various alkyl substituents at the  $N^1$ ,  $N^3$  positions of 5-hydroxy and 5-amino-6-methyluracils leads to an increase in the solubility of these compounds, the hepatoprotective activity of the synthesized compounds was revealed. New di- and monoalkyl derivatives of 5-hydroxy- and 5-amino-6-methyluracil were obtained, their hepatoprotective activity was tested *in vitro*. According to the test results, five of the new 20 synthesized compounds promote cell survival when pre-treated with tetrachloromethane.

**Keywords:** uracil, benzoyl, 5-hydroxy-6-methyluracil, 5-amino-6-methyluracil, molecular docking, hepatoprotective activity