

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНОВ НА МЕТИЛИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

© 2023 г. А. У. Исахян^{1,*}, Н. З. Акопян¹, З. А. Овасян¹, Л. Э. Нерсисян¹, А. С. Агаронян¹,
И. С. Даниелян¹, Г. А. Паносян¹, А. А. Арутюнян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук
Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Поступило в редакцию 19 января 2023 г.

После доработки 13 марта 2023 г.

Принято к печати 14 марта 2023 г.

Взаимодействием гидрохлоридов 3-диэтиламино-1-арил-, 3-диэтиламино-1-арил-2-фенил(4-галогенофенил)пропан-1-онов с 6-амино-1,3-диметилурацилом получены продукты гетероциклизации – 1,3-диметил-7-арил-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионы, 1,3-диметил-7-арил-6-фенил(4-галогенофенил)-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионы и 1,3-диметил-7-арил-6-фенил(4-галогенофенил)-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионы. Изучено влияние синтезированных соединений на процессы метилирования опухолевой ДНК в условиях *in vitro*.

Ключевые слова: 6-амино-1,3-диметилурацил, гетероциклизация, замещенные пиридо[2,3-*d*]пиримидины, опухолевая ДНК

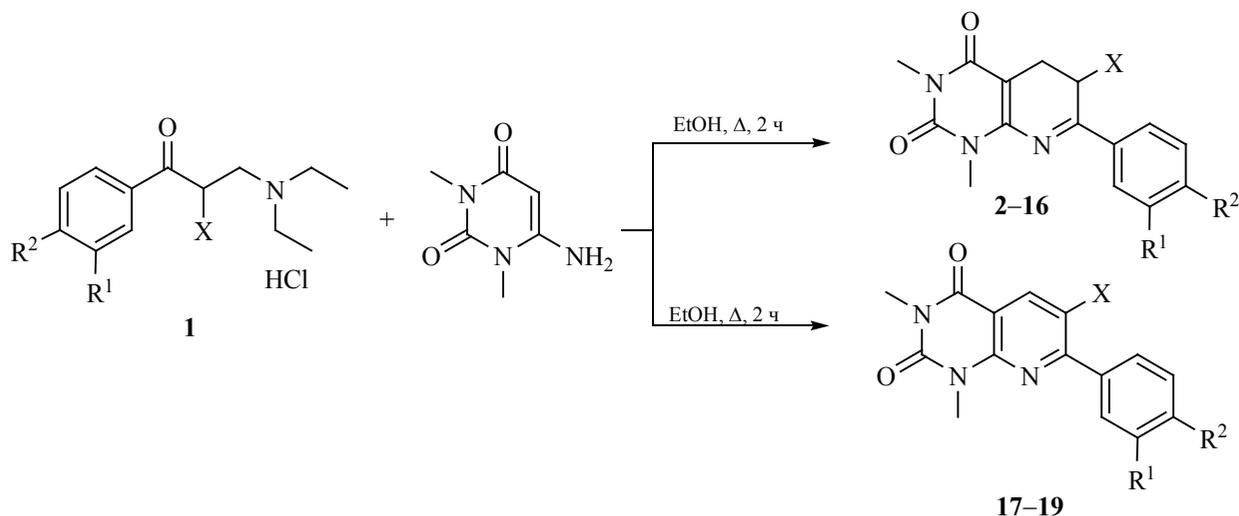
DOI: 10.31857/S0044460X23040042, **EDN:** ATMREL

Химия азотсодержащих гетероциклических соединений (пиримидинов, пиридинов, и др.) и их конденсированных систем, один из наиболее динамично развивающихся разделов современной органической и биоорганической химии. Выбор в качестве базовых объектов пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов основывался на широком диапазоне их реакционной способности и родстве с биогенными веществами живых организмов. Пиримидиновый цикл в качестве структурного фрагмента присутствует в молекулах многих природных биологически активных соединений, являясь обязательными компонентами всех живых организмов, в частности, в алкалоидах, витами-

нах, нуклеозидах, нуклеотидных коферментах, на их основе синтезируются новые противоопухолевые, противовирусные, иммуномодулирующие, гипотензивные, противомикробные, противогрибковые, снотворные, антиоксидантные и другие лекарственные вещества [1]. Известно, что некоторые производные пиридо[2,3-*d*]пиримидинов проявляют противоопухолевую активность [2, 3; Дашян Ш.Ш. и др., ЖОХ, 2022, т. 92, № 3, с. 432, doi 10.31857/S0044460X22030064; Dashyan S.S. et al., Russ. J. Gen. Chem., 2022, vol. 92, no. 3, p. 383, doi 10.1134/S1070363222030069).

Метилирование ДНК контролирует все генетические процессы. Профиль метилирования ДНК

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{X} = \text{H}$: $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (**2**), Me (**3**), OMe (**4**), OEt (**5**), O^iPr (**6**), OPr (**7**), OBu (**8**), OPent (**9**), OH (**10**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Ph}$: $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (**11**), Me (**12**); $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{X} = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{OMe}$ (**13**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{X} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$: $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (**14**), OMe (**15**), OEt (**16**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{F}$ (**17**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{X} = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{F}$ (**18**); $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{X} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{OMe}$ (**19**).

изменяется при канцерогенезе и служит надежным диагностическим признаком разных форм рака уже на ранних этапах канцерогенеза. Ферментативное метилирование ДНК является эпигенетическим механизмом регуляции гена и нарушения определенного статуса метилирования генома организма могут привести к образованию ряда эпигенетических заболеваний, в том числе злокачественных новообразований. Метилирование ДНК, являясь стабильным, но в то же время обратимым процессом в жизнедеятельности клетки, может быть использовано как мишень для создания новых противоопухолевых средств [4, 5]. В настоящее время в клинике для лечения миелодисплазии (прелейкемический синдром) используются деметилирующие агенты [5].

Настоящая работа является продолжением ранее начатых исследований [6] по поиску потенциальных биологически активных средств среди производных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов. В статье также приведены данные биологических исследований некоторых соединений, описанных в работе [6]. Взаимодействием гидрохлоридов замещенных 3-диэтиламино-1-фенилпропан-1-онов **1** с 6-ами-

но-1,3-диметилурацилом получены продукты гетероциклизации – 1,3-диметил-7-арил-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **2–10**. Для введения в положение 6 замещенных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов фенильного или 4-галогенофенильного заместителей, в качестве исходных β-аминокетон-ов были использованы гидрохлориды замещенных 3-диэтиламино-1,2-дифенилпропан-1-онов **1**. Взаимодействие последних с 6-амино-1,3-диметилурацилом привело к 1,3-диметил-7-арил-6-фенил(4-галогенофенил)-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионам **11–16**. В некоторых случаях продуктами реакции являются 1,3-диметил-7-арил-6-фенил(4-галогенофенил)-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **17–19** (схема 1).

Все синтезированные производные пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **2–19** представляют собой кристаллические вещества ярко-желтого цвета. Строение вышеуказанных соединений доказано методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, чистота подтверждена данными ТСХ и элементного анализа.

Таблица 1. Уровень метилирования опухолевой ДНК соединениями **2–15, 18, 19** в условиях *in vitro*^a

| Соединение | Содержание оснований в ДНК, мол% | | Ингибирование уровня метилирования, % ^b |
|------------------|----------------------------------|----------|--|
| | 5-МЦ±ζ | Г+Ц+5-МЦ | |
| Контроль (С-180) | 1.51±0.02 | 42.50 | – |
| 7 | 0.86±0.01 | 43.08 | 43.0 |
| 9 | 0.45±0.03 | 44.56 | 70.2 |
| 11 | 0.80±0.03 | 43.80 | 47.0 |
| 12 | 0.40±0.02 | 43.50 | 73.5 |
| 14 | 0.76±0.05 | 42.96 | 50.0 |
| 19 | 0.79±0.02 | 43.66 | 50.0 |

^a В таблице приведены данные для соединений, проявивших активность; число экспериментов $n = 7$.

^b $P < 0.05$.

Исследовано действие производных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-диона **2–15, 18, 19** на уровень метилирования опухолевой (саркома 180) ДНК в условиях *in vitro*. Большинство соединений ингибирует уровень метилирования опухолевой ДНК. Как видно из табл. 1, умеренную деметилирующую активность (43–50%) проявляют соединения, содержащие в структуре группы 7-(4-пропоксифенил) (**7**), 6-фенил-7-(4-хлорфенил) (**11**), 6,7-бис(4-хлорфенил) (**14**), 7-(3-фтор-4-метокси-фенил) (**19**). Наибольшей активностью обладают соединения, содержащие в структуре группы 7-(4-пентилюксифенил) (**9**) и 6-фенил-7-(4-толил) - (**12**), которые ингибируют содержание 5-МЦ опухолевой ДНК на 70.2 и 73.5% (табл. 1). Введение ароматического заместителя в положение 6 соединений **11, 12** и **14** привело к повышению активности по сравнению с соединениями **2** и **3**, которые не проявляют деметилирующую активность. Деметилирование генов-супрессоров опухолей с их последующей реактивацией представляется разумным подходом к лечению злокачественных новообразований [7], а известные деметилирующие агенты используются в клинике для лечения лейкозов [8].

Таким образом, деметилирующая активность соединений меняется в зависимости от заместителей в положениях 6 и 7 замещенных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего углубленного изучения активных соединений в условиях *in vivo*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Mercury-300 Varian (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆-CCl₄, внутренний стандарт – ТМС. Чистота соединений доказана с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе этилацетат–хлороформ (1:1); проявитель – пары иода. Температуры плавления определены на приборе Voetius.

Гидрохлориды исходных аминокетонатов **1** синтезированы по методу, описанному в работе [9].

Замещенные пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионы (2–19). Смесь 3.2 ммоль гидрохлорида замещенного β-диэтиламинопропиофенона **1**, 0.5 г (3.2 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила, 10 мл этанола и 10 мл воды кипятили 2 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси этанол–диметилформамид (3:1). Синтез соединений **2–6, 13, 19** описан в работе [6].

1,3-Диметил-7-(4-пропоксифенил)-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион (7). Выход 62%, т. пл. 174–176°C, R_f 0.64. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1685, 1635 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.07 т (3H, CH₃, J 7.4 Гц), 1.76–1.92 м (2H, CH₂CH₃), 2.51–2.59 м (2H, CH₂), 2.86–2.93 м (2H, CH₂), 3.26 с (3H, NCH₃), 3.56 с (3H, NCH₃), 4.02 т (2H, OCH₂, J 6.5 Гц), 6.94–6.99 м (2H, C₆H₄), 8.04–8.09 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 10.4 (CH₃), 16.4 (CH₂), 22.2 (CH₂),

23.0 (CH₂), 27.5 (CH₃), 31.7 (CH₃), 69.1 (OCH₂), 96.9, 111.9 (2CH), 127.1 (2CH), 129.7, 149.4, 155.8, 161.9, 162.3, 173.0. Найдено, %: С 66.08; Н 6.40; N 12.69. C₁₈H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: С 66.04; Н 6.47; N 12.84.

7-(4-Бутоксифенил)-1,3-диметил-5,6-дигидро-1H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (8). Выход 82%, т. пл. 141–142°C, R_f 0.71. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1682, 1645 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.01 т (3H, CH₃, J 7.4 Гц), 1.46–1.59 м (2H, CH₂CH₂CH₃), 1.74–1.84 м (2H, CH₂), 2.55 т (2H, CH₂, J 9.0 Гц), 2.89 т (2H, CH₂, J 9.0 Гц), 3.26 с (3H, NCH₃), 3.56 с (3H, NCH₃), 4.06 т (2H, OCH₂, J 6.4 Гц), 6.93–6.98 м (2H, C₆H₄), 8.04–8.09 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.8 (CH₃), 16.5 (CH₂), 19.1 (CH₂), 23.0 (CH₂), 27.5 (CH₃), 31.1 (CH₂), 31.7 (CH₃), 67.6 (OCH₂), 96.9, 111.9 (2CH), 127.1 (2CH), 130.5, 149.4, 155.8, 160.4, 162.3, 173.0. Найдено, %: С 66.78; Н 6.84; N 12.39. C₁₉H₂₃N₃O₃. Вычислено, %: С 66.84; Н 6.79; N 12.31.

1,3-Диметил-7-(4-пентилоксифенил)-5,6-дигидро-1H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (9). Выход 50%, т. пл. 144–145°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1685, 1641 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.96 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.35–1.53 м (4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.76–1.86 м (2H, OCH₂CH₂C₃H₇), 2.52–2.59 м (2H, CH₂), 2.86–2.92 м (2H, CH₂), 3.27 с (3H, NCH₃), 3.57 с (3H, NCH₃), 4.05 т (2H, OCH₂, J 6.4 Гц), 6.92–6.97 м (2H, C₆H₄), 8.04–8.09 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.5 (CH₃), 15.8 (CH₂), 21.8 (CH₂), 23.2 (CH₂), 27.2 (CH₃), 27.5 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.0 (CH₃), 67.5 (OCH₂), 92.6, 113.9 (2CH), 128.5 (2CH), 129.8, 148.9, 150.9, 161.4, 162.3, 173.0. Найдено, %: С 67.65; Н 7.02; N 11.86. C₂₀H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: С 67.58; Н 7.09; N 11.82.

7-(4-Гидроксифенил)-1,3-диметил-5,6-дигидро-1H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (10). Выход 80%, т. пл. 355–357°C, R_f 0.5. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3350 (OH), 1683, 1624 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.48–2.54 м (2H, CH₂), 2.83–2.90 м (2H, CH₂), 3.24 с (3H, NCH₃), 3.54 с (3H, NCH₃), 6.83–6.88 м (2H, C₆H₄), 7.97–8.02 м (2H, C₆H₄), 10.18 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 16.5 (CH₂), 23.0 (CH₂), 27.5 (CH₃), 31.7 (CH₃), 96.9, 116.4 (2CH), 129.6, 131.4 (2CH), 149.4, 155.8, 161.1, 162.3, 173.0. Найдено,

%: С 63.22; Н 5.24; N 14.79. C₁₅H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 14.73.

1,3-Диметил-6-фенил-7-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-1H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (11). Выход 56%, т. пл. 207–209°C, R_f 0.70. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1687, 1651 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.84 д. д (1H, CH₂, J 17.5, 8.6 Гц), 3.01 д. д (1H, CH₂, J 17.5, 1.5 Гц), 3.22 с (3H, NCH₃), 3.68 с (3H, NCH₃), 4.78 д. д (1H, CH, J 8.6, 1.5 Гц), 7.06–7.12 м (2H, C₆H₅), 7.16–7.28 м (3H, C₆H₅), 7.40–7.45 м (2H, C₆H₄), 8.05–8.10 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 24.5 (CH₂), 27.5 (CH₃), 31.7 (CH₃), 36.8 (CH), 96.01, 125.1 (2CH), 125.2 (CH), 127.8 (2CH), 128.4 (2CH), 128.8 (2CH), 133.5, 134.3, 134.4, 149.4, 155.6, 165.2, 175.9. Найдено, %: С 66.51; Н 4.72; N 11.10. C₂₁H₁₈ClN₃O₂. Вычислено, %: С 66.40; Н 4.78; N 11.06.

1,3-Диметил-6-фенил-7-(4-толил)-5,6-дигидро-1H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (12). Выход 41%, т. пл. 212–213°C, R_f 0.69. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1691, 1638 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.41 с (3H, CH₃), 2.81 д. д (1H, CH₂, J 17.4, 8.3 Гц), 3.02 д. д (1H, CH₂, J 17.4, 1.3 Гц), 3.21 с (3H, NCH₃), 3.68 с (3H, NCH₃), 4.74 д. д (1H, CH, J 8.3, 1.3 Гц), 7.07–7.27 м (7H, H_{Ar}), 7.94–7.99 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 21.6 (CH₃), 24.5 (CH₂), 27.3 (CH₃), 31.6 (CH₃), 36.8 (CH), 95.9, 125.1 (2CH), 125.2 (CH), 127.2 (2CH), 127.5 (2CH), 128.4 (2CH), 133.1, 134.3, 143.2, 149.4, 155.6, 165.2, 175.9. Найдено, %: С 73.45; Н 5.82; N 11.61. C₂₂H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: С 73.52; Н 5.89; N 11.69.

6,7-Бис(4-хлорфенил)-1,3-диметил-5,6-дигидро-1H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (14). Выход 47 %, т. пл. 238–240°C, R_f 0.73. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1685, 1648 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.82 д. д (1H, CH₂, J 17.6, 8.4 Гц), 2.98 д. д (1H, CH₂, J 17.6, 1.5 Гц), 3.22 с (3H, NCH₃), 3.66 с (3H, NCH₃), 4.82 д. д (1H, CH, J 8.4, 1.5 Гц), 7.07–7.12 м (2H, C₆H₄), 7.20–7.25 м (2H, C₆H₄), 7.41–7.46 м (2H, C₆H₄), 8.05–8.10 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 24.5 (CH₂), 27.5 (CH₃), 31.7 (CH₃), 36.8 (CH), 95.9, 125.9 (2CH), 127.8 (2CH), 128.3 (2CH), 128.8 (2CH), 131.9, 132.1, 133.5, 134.4, 149.4, 155.6, 165.2, 175.8. Найдено, %: С 60.79; Н 5.00; N 10.18. C₂₁H₁₇Cl₂N₃O₂. Вычислено, %: С 60.88; Н 4.14; N 10.14.

1,3-Диметил-6-(4-хлорфенил)-7-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (15). Выход 49 %, т. пл. 233–235°C, R_f 0.68. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1691, 1638 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.78 д. д (1*H*, CH_2 , J 17.4, 8.2 Гц), 2.98 д. д (1*H*, CH_2 , J 17.4, 1.2 Гц), 3.21 с (3*H*, NCH_3), 3.66 с (3*H*, NCH_3), 3.86 с (3*H*, OCH_3), 4.76 д. д (1*H*, CH , J 8.2, 1.2 Гц), 6.92–6.97 м (2*H*, C_6H_4), 7.07–7.12 м (2*H*, C_6H_4), 7.19–7.24 м (2*H*, C_6H_4), 8.03–8.08 м (2*H*, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.5 (CH_2), 27.5 (CH_3), 31.7 (CH_3), 36.8 (CH), 55.5 (CH_3), 95.9, 110.0 (2*CH*), 126.0 (2*CH*), 128.3 (2*CH*), 129.6, 130.0 (2*CH*), 131.9, 132.1, 149.4, 155.6, 163.1, 165.2, 175.9. Найдено, %: С 64.59; Н 4.87; N 10.28. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.47; Н 4.92; N 10.25.

1,3-Диметил-6-(4-хлорфенил)-7-(4-этоксифенил)-5,6-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (16). Выход 37 %, т. пл. 229–230°C, R_f 0.65. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1685, 1648 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.42 т (3*H*, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.77 д. д (1*H*, CH_2 , J 17.5, 8.2 Гц), 2.97 д. д (1*H*, CH_2 , J 17.5, 1.2 Гц), 3.21 с (3*H*, NCH_3), 3.66 с (3*H*, NCH_3), 4.10 к (2*H*, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.76 д. д (1*H*, CH , J 8.2, 1.2 Гц), 6.89–6.94 м (2*H*, C_6H_4), 7.07–7.12 м (2*H*, C_6H_4), 7.19–7.24 м (2*H*, C_6H_4), 8.02–8.07 м (2*H*, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.1 (CH_3), 24.5 (CH_2), 27.6 (CH_3), 31.8 (CH_3), 36.8 (CH), 67.1 (OCH_2), 96.0, 112.2 (2*CH*), 125.9 (2*CH*), 128.3 (2*CH*), 129.5, 129.6 (2*CH*), 131.9, 132.1, 149.4, 155.6, 164.0, 165.2, 175.8. Найдено, %: С 65.25; Н 5.17; N 9.97. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 65.17; Н 5.23; N 9.91.

1,3-Диметил-6-фенил-7-(4-фторфенил)-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (17). Выход 82 %, т. пл. 205–207°C, R_f 0.69. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1688, 1640 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.41 с (3*H*, NCH_3), 3.72 с (3*H*, NCH_3), 6.94–7.02 м (2*H*, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.18–7.22 м (2*H*, C_6H_5), 7.29–7.34 м (3*H*, C_6H_5), 7.38–7.45 м (2*H*, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8.32 с (1*H*, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 27.6 (CH_3), 28.7 (CH_3), 108.5, 114.3 д (3,3'- CH , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 21.6 Гц), 127.0 (4- CH , C_6H_5), 128.1 (2,2'- CH , C_6H_5), 128.9 (3,3'- CH , C_6H_5), 130.4, 131.6 д (2,2'- CH , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 8.4 Гц), 134.3 д (C^1 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 3.2 Гц), 137.9, 139.1 (CH , Py), 148.9, 150.3, 158.7, 159.8, 162.3 д (4- CF , $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 249.6 Гц). Найдено,

%: С 69.92; Н 4.49; N 11.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.80; Н 4.46; N 11.63

6,7-Бис(4-фторфенил)-1,3-диметил-1*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (18). Выход 65%, т. пл. 177–179°C, R_f 0.71. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1685, 1646 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.41 с (3*H*, NCH_3), 3.71 с (3*H*, NCH_3), 6.97–7.09 м (4*H*, H_{Ar}), 7.18–7.25 м (2*H*, H_{Ar}), 7.38–7.45 м (2*H*, H_{Ar}), 8.31 с (1*H*, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 27.7 (CH_3), 28.8 (CH_3), 108.6, 114.5 д (2*CH*, J_{CF} 21.7 Гц), 115.2 д (2*CH*, J_{CF} 21.6 Гц), 129.4, 130.8 д (2*CH*, J_{CF} 8.1 Гц), 131.6 д (2*CH*, J_{CF} 8.5 Гц), 133.9 д (J_{CF} 3.2 Гц), 134.3 д (J_{CF} 3.2 Гц), 139.1 (CH), 149.0, 150.4, 158.9, 159.9, 161.5 д (J_{CF} 248.1 Гц), 162.3 д (J_{CF} 249.2 Гц). Найдено, %: С 66.37; Н 4.17; N 11.01. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.49; Н 3.99; N 11.08.

Определение уровня метилирования опухолевой ДНК. К опухолевому гомогенату добавляли 3×10^{-6} М. раствор исследуемого соединения (12.5 мл раствора на 10 г опухоли), предварительно растворенного в карбоксиметилцеллюлозе. После инкубации в термостате при 37°C в течение 24 ч экстрагировали ДНК фенольно-хлороформным методом [10]. Осуществляли кислотный гидролиз ДНК до азотистых оснований, разделяли азотистые основания: гуанин (Г), цитозин (Ц), 5-метилцитозин (5-МЦ), аденин (А), тимин (Т). С помощью тонкослойной хроматографии в растворителе *n*-бутанол–вода–аммиак (60:10:0.1) проводили спектрофотометрию элюатов всех оснований. Данные статистически обрабатывали по методу Стьюдента–Фишера. Выделенные ДНК принадлежали к АТ-типу. Количество (Г+Ц+5-МЦ) в них составляло 42.24–44.56 мол% (табл. 1). Нуклеотидный состав ДНК соответствует правилам Чаргаффа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арутюнян Артур Арменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0641-5453>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мещерякова С.А. Дисс. ... докт. фарм. наук. Уфа, 2015.
2. Fares M., Abou-Seri S.M., Abdel-Aziz H.A., Abbas S.E., Youssef M.M., Eladwy R.A. // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 83. P. 155. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.027
3. Abadi A.H., Hany M.S., Elsharif S.A., Eissa A.A., Gary B.D., Tinsley H.N., Piazza G.A. // Chem. Pharm. Bull. 2013. Vol. 61. N 4. P. 405. doi 10.1248/cpb.c12-00993
4. Vanyushin B.F. // JSM Genet. Genomics. 2016. Vol. 3. N 1. P. 1010.
5. Azad N., Zahnow C.A., Rudin C.M., Baylin S.B. // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2013. Vol. 10. N 5. P 256. doi 10.1038/nrclinonc.2013.42
6. Геворгян Г.А., Авакян А.П., Агабабян А.Г., Акопян Н.З., Маркарян Т.А., Паносян Г.А. // Хим. ж. Армении. 2013. Т. 66. № 4. С. 597.
7. Baylin S.B., Herman J.G. // Trends Genetics. 2000. Vol. 16. N 4. P. 168.
8. Howell P.M., Jr, Liu Z., Khong H.T. // Pharmaceuticals. 2010. Vol. 3. N 7. P. 2022. doi 10.3390/ph3072022
9. Геворгян Г.А., Авакян А.П., Гаспарян Н.К., Паносян Г.А. // ЖОрХ. 2009. Т. 45. С. 1854; Gevorgyan G.A., Avakyan A.P., Gasparyan N.K., Panosyan G.A. // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. P. 1853. doi 10.1134/S1070428009120173
10. Vanyushin B.F., Masin A.L., Vasiliev V.K., Belozersky A.N. // Biochim. Biophys. Acta. 1973. Vol. 299. N 3. P. 397. doi 10.1016/0005-2787(73)90264-5

Synthesis and Effect of Substituted Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones on *In Vitro* Tumor DNA Methylation

A. U. Isakhanyan^{a,*}, N. Z. Hakobyan^a, Z. A. Hovasyan^a, L. E. Nersesyan^a, A. S. Aharonyan^a,
I. S. Danielyan^a, H. A. Panosyan^a, and A. A. Harutyunyan^a

^a Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences
of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Received January 19, 2023; revised March 13, 2023; accepted March 14, 2023

Reaction of 3-diethylamino-1-aryl-, 3-diethylamino-1-aryl-2-phenyl(4-halophenyl)propane-1-ones hydrochlorides with 6-amino-1,3-dimethyluracil results in heterocyclization products, namely 1,3-dimethyl-7-aryl-5,6-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones, 1,3-dimethyl-7-aryl-6-phenyl(4-halophenyl)-5,6-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones and 1,3-dimethyl-7-aryl-6-phenyl-(4-halophenyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones. The effect of the synthesized compounds *in vitro* tumor DNA methylation was studied.

Keywords: 6-amino-1,3-dimethyluracil, heterocyclization, substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, heterocyclization, tumor DNA