

11. Allen J. M., Hyncik G. Localization of alkaline phosphatases in gel matrices following electrophoresis // J. Histochem. Cytochem. – 1963. – 11, N.2. – P. 169–175.
12. Gomori G. Preparation of buffers for use in enzyme studies // Meth. Enzymol. – 1955. – 1. – P. 138–146.
13. Edwards L.J., Patton R.L. Visualization of carbonic anhydrase activity in polyacrylamide gel // Stain Technol. – 41, n.6. – P. 333–334.
14. Ärvi S. J., Suorsa M., Paakkarinen V., Aro E.-M. Optimized native gel systems for separation of thylakoid protein complexes: novel super- and mega-complexes // Biochem. J. – 2011. – 439. – P. 207–214.
15. McCarty R. E. A plant biochemist's view of H⁺-ATPases and ATP synthases // J. Exp. Biol. – 1992. – 172. – P. 431–441.

УДК 547.854.2/.8

¹Баранова Т.О., ¹Суховсєв В.В., ²Янченко В.О., ³Демченко А.М.

¹Ніжинський державний університет імені М. Гоголя

²Чернігівський Національний педагогічний університет ім. Т.Г. Шевченка

³ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України»

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ТИМІНУ

У даній статті наведено синтез нових похідних тиміну, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: похідні тиміну, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье приведены синтез новых производных тимина, смоделирована фармакологическая активность полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: производные тимина, токсичность, фармакологическая активность.

This article presents the synthesis of new derivatives of thymine, the pharmacological activity of the derivatives is modeled and their acute toxicity is elucidated.

Key words: thymine derivatives, toxicity, pharmacological activity

Одним з пріоритетних напрямків у фармакології та біоорганічній хімії є пошук нових ефективних поліфункціональних лікарських засобів на основі природних об'єктів. Похідні піримідину входять до складу нуклеїнових кислот і тому їх аналоги можуть взаємодіяти з нуклеотидзв'язуючими зонами рецепторних поверхонь біомембран, що підвищуватиме фармакологічну безпеку зазначених лікарських засобів. Так, 6-метилурацил застосовується як імуномодуючий препарат [1], а аналог тимідину, противірусний препарат зидовудін, – для лікування СНІДу [2]. Піримідинове ядро також є складовою вітаміну В₁, ацикловіру, триметоприму, хлоридину, фторафуру та ін [3].

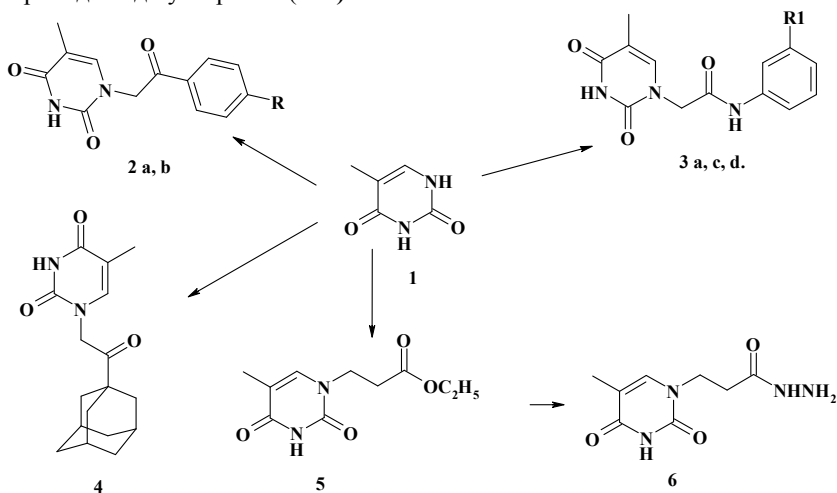
Останнім часом синтезовано ряд похідних піримідину з широким спектром біологічної активності серед яких антидепресанти [4], анксіолітики [5], імунодепресанти [6], фунгіциди [7]. Серед конденсованих похідних піримідину знайдено сполуки з протипухлинною [8], противірусною [9], гіпотонічною [10], ан-

тидіабетичною [11] активностями. Серед похідних тиміну знайдено також сполуки з протипухлинною [12] та протівірусною [13] активностями. Тому синтез нових похідних тиміну та дослідження їх фармакологічної активності є перспективним напрямком експериментальних досліджень.

Метою нашої роботи є синтез нових похідних тиміну та дослідження їх біологічної активності.

Об'єктом обрано тимін, який є вихідною речовиною для синтезу О-алкілованих похідних.

Нами показано, що тимін (**1**) легко алкілується як заміщеними фенацилбромідами, так і відповідними α -хлорацетанілідами з утворенням відповідних похідних за першим атомом Нітрогену гетероциклу. Реакція відбувається в присутності еквімоларних кількостей калій карбонату в сухому ацетонітрилі, що приводить до утворення (**2–4**):



де R = a) H, b) Cl, c) Br, d) Et.

Показано, що конденсація тиміну **1** з етиловим естером акрилової кислоти в умовах реакції *аза*-Міхаєля приводить до відповідного естеру **5**. Взаємодією останнього з надлишком гідразингідрату напрацьовано гідразид **6**.

Склад та будову синтезованих сполук (**2–6**) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ^1H -спектроскопії.

Прогнозування фармакологічної активності нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances (PASS) [14].

Експериментальна хімічна частина

Синтез 5-метил-1-(2-оксо-2-фенілетил)-3,4-дигідропіримідин-2,4-діону (2a). До суміші 0,01 моль тиміну (**1**) та 0,015 моль K_2CO_3 в 30 мл етанолу додали 0,01 моль фенацилброміду. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 6 годин. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з метанолу. Вихід 76%.

Синтез 5-метил-1-[2-оксо-2-(4-хлорофеніл)етил]піримідин-2,4-діону (2b) здійснено аналогічно до сполуки (2a). Вихід 78%.

Синтез 2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-N-феніл-ацетаміду (3a) здійснено аналогічно до сполуки (2a) з тиміну (1) та хлорацетаніліду. Вихід 81 %.

Синтез N-(4-бромофеніл)-2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетаміду (3c) здійснено аналогічно до сполуки (2a) з тиміну (1) та N-(4-бромофеніл)хлорацетаміду. Вихід 86 %.

Синтез N-(4-етилфеніл)-2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетаміду (3 d) здійснено аналогічно до сполуки (2a) з тиміну (1) та N-(4-етилфеніл)хлорацетаміду. Вихід 79 %.

Синтез 5-метил-1-[2-оксо-2-(4-хлорофеніл)етил]піримідин-2,4-діону (2b) здійснено аналогічно до сполуки (2a). Вихід 78%.

Синтез 1-[2-(1-адамантил)-2-оксоетил]-5-метил-1-3,4-дигідропіримідин-2,4-діону(4) здійснено аналогічно до сполуки (2a) з тиміну (1) та 1-(1-адамантил)-2-бромоетанону] Вихід 71 %.

Синтез етил-2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-пропаноату (5). Суміш 0,05 моль тиміну (1), 0,1 моль етилакрилату та 0,15 моль триетиламіну в 150 мл ДМФА нагрівали протягом 6 годин при 60°C на водяній бані. Після охолодження суміш виливали в 500 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушували. Вихід 71%.

Синтез гідразиду 2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-пропанової кислоти (6). Суміш 0,05 моль етил 2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-пропаноату (5) та 0,07 моль гідразину гідрату кип'ятили в 100 мл етанолу із зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з метанолу. Вихід 79%.

Експериментальна фармакологічна частина

Встановлено, що для сполук 2-6 імовірність прояву антиекземної активності знаходиться в межах 90,7–78,2%, Інгібітора НАДФ залежної тестостерон-17-бетадегідрогенази (Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor) в межах 75,6–44,2%, стимулятора ерітропоезу – 71,8–55,6 % а інгібітора птеріндеамінази – 68,7–41,1%.

Таблиця 1.

Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (2-6)

Фармакологічна активність, %	Імовірність активності (у %)							
	2a	2b	3a	3c	3d	4	5	6
Antieczematic	85,9	81,4	83,3	78,2	86,2	83,2	90,7	83,2
Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	75,6	62,5	61,8	44,2	65,5	75,3	62,2	59,3
Erythropoiesis stimulant	71,8	61,0	69,3	58,1	62,1	67,0	60,0	55,6
Pterin deaminase inhibitor	68,7	52,7	58,3	41,1	45,0	53,5	-	53,4

Таким чином, найбільш перспективною сполукою для вивчення протиекземної активності є етил-2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-пропаноат (5), однак решта сполук теж мають високий потенціал для подальшого дослідження в цьому напрямку.

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми CUSAR Online [15]. За допомогою комп'ютерного прогнозування встановлено (табл.2), що всі синтезовані сполуки в основному належать до 4 та 5 класу токсичності, що дає можливість продовжувати пошук нових похідних тиміну.

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP*	Rat IV*	Rat Oral*	Rat SC*
	LD ₅₀ , mg/kg Classification	LD ₅₀ , mg/kg Classification	LD ₅₀ , mg/kg Classification	LD ₅₀ , mg/kg Classification
2a	608,700	142,900	1325,000	1961,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
2b	336,200	196,200	2193,000	2298,000
	Class 4	Class 4	Class 5	Class 5
3a	657,600	250,600	3625,000	1834,000
	Class 5	Class 4	Class 5	Class 5
3c	800,100	564,000	1845,000	4921,000
	Class 5	Class 5	Class 4	Non Toxic
3d	723,100	201,900	913,900	2401,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
5	624,600	283,900	1572,000	681,500
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
6	547,900	429,400	669,500	392,300
	Class 5	Class 5	Class 4	Class 4

* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

За результатами проведених досліджень можна зробити наступні **висновки**:

1. Нами було показано, що тимін легко алкілується заміщеними феноцилбромідами, та α -хлорацетанілідами і конденсується з етиловим естером акрилової кислоти в умовах реакції *aza*-Міхаєля за першим атомом Нітрогену гетероциклу.
2. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин та встановлено що вони є перспективними для пошуку протиекземного препарату.
3. За допомогою комп'ютерної програми GUSAR розраховано гостру токсичність та визначено що всі сполуки належать переважно до 4 та 5 класу токсичності.

Література

1. Режим доступу: <http://cyberleninka.ru/article/n/antioksidantnye-svoystva-proizvodnyh-pirimidina>.
2. Зидовудин.Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D1%83%D0%B4%D0%B8%D0%BD>
3. Фармацевтическая химия. / Под ред. Т.В. Плетеновой. – М.:Издательский центр «Академия», 2004, 384 с.
4. Kojima, A.; Ishizumi, K.; Antoku, F.; Synthesis and anxiolytic activity of N-substituted cyclic imides (1R*,2S*,3R*,4S*)-N-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (tandospirone) and related compounds. Chem Pharm Bull 1991, 39, 9, 2288.

5. Merce-Vidal, R.; Frigola-Constansa, J.; Pares-Corominas, J. (Laboratorios del Dr. Esteve, SA); Process for the preparation of aryl (or heteroaryl) piperazinylbutylazole derivs. AU 9211429; CA 2062468; EP 0502786; ES 2036145; FR 2673628; JP 1993078313; NO 9200888; US 5227486; ZA 9201682.
6. Kejha, J.; et al.; Azo compounds of sulfonamides and hydroxy benzoic acids. Czech. Appl. 6722-87.
7. Ray, S.J.; Richardson, K. (Pfizer Inc.); Triazole antifungal agents. EP 0440372; JP 1992211078; JP 1997208583; US 5278175; US 5773443 .
8. Ohira, S.; Sawamoto, T.; Yamato, M.; Synthesis of (-)-neplanocin A via C-H insertion of alkylidenecarbene. Tetrahedron Lett 1995, 36, 9, 1537.
9. Smith, K.O.; Kennell, W.L.; Galloway, K.S.; Cheriyan, U.O.; Ogilvie, K.K.; Radatus, B.K.; Biologically active acylnucleoside analogues. II. The synthesis of 9-((2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl)guanine (BIOLF-62). Can J Chem 1982, 60, 3005.
10. Roteman, R. (Abbott Laboratories Inc.); 1-(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-tetrahydrofuroyl)piperazine hydrochloride dihydrate. CA 1081229; DE 2831112; FR 2399430; JP 54027588 .
11. Evans, B. (Glaxo Wellcome plc); Adenosine derivs.. AU 8827401; BE 1002167; CH 677495; DE 3843609; EP 0322242; FR 2663936; US 5032583.
12. Cooke, J.W.B.; et al.; Process research and development of a dihydropyrimidine dehydrogenase inactivator: Large-scale preparation of eniluracil using a Sonogashira coupling. Org Process Res Dev 2001, 5, 4, 383.
13. Glinski, R.P.; et al.; Nucleotide synthesis. IV. Phosphorylated 3'-amino-3'-deoxythymidine and 5'-amino-5'-deoxythymidine and derivatives. J Org Chem 1973, 38, 25, 4299.
14. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]: Назва з екрану. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>;
15. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану.

УДК 547.639+577.152.31

¹Булденко В.Л., ¹Кононець Л.А., ¹Мищенко І.М., ²Драпайло А.Б., ¹Вовк А.І.

¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

²Інститут органічної хімії НАН України

МАКРОЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ

НУКЛЕОТИДПІРОФОСФАТАЗИ/ФОСФОДІЕСТЕРИ 1

Встановлено, що фосфонові кислоти, ковалентно закріплені на макроциклічній платформі калікс[4]аренів, здатні інгібувати нуклеотидпірофосфатазу/ фосфодіестеразу 1 з Bothrox atrox. Показано, що калікс[4]арен-, тіакалікс[4]арен- і сульфонілкалікс[4]арен-тетракіс-метилфосфонові кислоти інгібують NPP/PDE1 з IC₅₀ в мікромолярному діапазоні значень. При цьому введення сульфонільної групи в структуру макроциклічної платформи забезпечило селективність інгібування NPP/PDE1 у порівнянні з неспецифічними лужними фосфатазами.