

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ
НАУКИ ТА ПРАКТИКИ**

**ЗБІРНИК НАУКОВИХ СТАТЕЙ
ВИПУСК XXII**

Том 2 (експериментальна медицина та фармація)

**ЗАПОРІЖЖЯ
ВИДАВНИЦТВО ЗДМУ
2009**

О.Т. Девіняк, Мар.В. Сливка, Мих.В. Сливка, В.М. Вайс, В.Г. Лендєл
**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПОШУКУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН
НА ОСНОВІ ТІЄНО[2,3-*D*]ПІРИМІДИН-2,4-ДІОНУ**

*Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»*

На даний момент ключовими проблемами медицини є пошук засобів для нефективної терапії та запобігання ВІЛ-інфекції та неоплазій. Сучасні досягнення в цій сфері не дають бажаних результатів: як антиретровірусна терапія, так і хіміотерапія злоякісних новоутворень є малоефективною і водночас має дуже серйозні побічні дії. Серед використовуваних при цьому препаратів великий клас становлять похідні піримідиніону: це фторурацил, флоксуридин, зидовудин та ставудин. Отже, важливою є розробка нових лікарських препаратів що містять дану фармакофорну групу. В цей же час в літературі обмаль даних щодо синтезу ненасичених похідних тієно[2,3-*d*]-піримідин-2,4-діону та відсутні дані щодо їх біологічних випробувань. Метою роботи був пошук перспективних лікарських засобів серед сполук цього класу.

На сучасному етапі розвитку хімії лікарських засобів пошук та дослідження нових біологічно активних речовин (майбутніх лікарських препаратів) здійснюється задовго до їх синтетичного отримання й випробувань шляхом математичного моделювання можливої активності для даної структури. Така методика щодо знаходження нових лікарських засобів довела свою ефективність, адже вона вимагає значно менших витрат часу, трудових та матеріальних ресурсів. Тому було поставлено завдання:

Дослідити спектри біологічної активності ненасичених похідних тієно[2,3-*d*]-піримідин-2,4-діону та виявити серед них лідерів

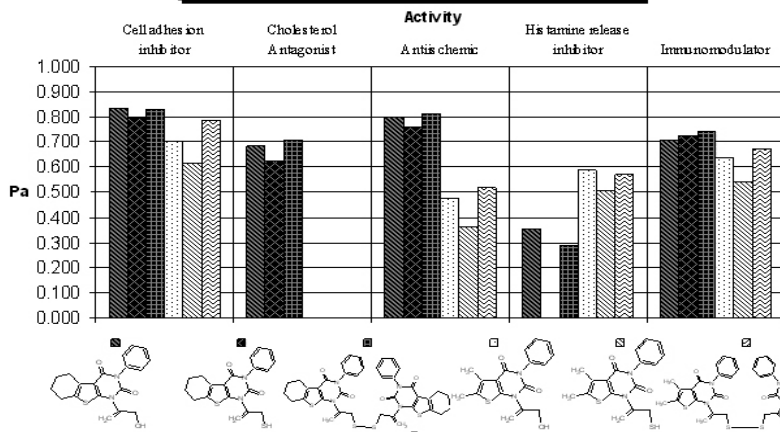
Синтезувати сполуки-лідери та розробити методику їх синтезу

Довести за допомогою інструментальних методів хімічну будову синтезованих сполук.

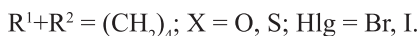
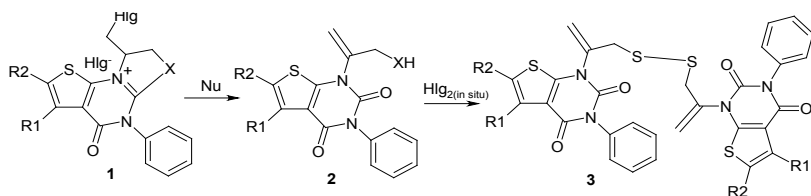
Для біоскрінінгу даних сполук було обрано доступну для вільного використання комп'ютерну програму PASS [1]. У результаті пошуку було виявлено, що *N*-вінільні похідні тієно[2,3-*d*]-піримідин-2,4-діону є перспективними для досліджень у якості інгібіторів клітинної адгезії. Клітинна адгезія – процес за допомогою якого клітини з'єднуються одна з одною, мігрують в напрямку специфічної для даного типу клітин цілі, а також локалізуються всередині міжклітинного матриксу. Було встановлено значно підвищені рівні молекул клітинної адгезії при ВІЛ-1 інфекції [2] і можливість використання інгібіторів клітинної адгезії у антиретровірусній терапії наразі досліджується. Крім того інгібування клітинної адгезії є перспективним напрямком розробки нових антинеопластичних агентів [3].

Також у всіх досліджуваних сполук виявлено тенденцію щодо прояву антишемічної дії, що можна використати для запобігання ускладнень при

Ймовірності прояву біологічної активності



ішемічній хворобі серця, а також при ішемії головного мозку (при інсульті та деяких інших гострих станах). З високою ймовірністю передбачається попередньо відкрита для деяких насичених аналогів тієнопіримідиніону імуномодуляторна активність [4-6], що може свідчити про достатню точність прогнозування для *N*-вінільних похідних. Загалом отримані результати дозволяють виділити ненасичені похідні тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-діону з конденсованим циклогексеновим кільцем як більш перспективні в плані подальшого дослідження на предмет біологічної активності та можливості лікарського застосування. Це можна пояснити більшою ліпофільністю, а отже і кращою проникністю через біологічні мембрани клітин. Для синтезу вказаних сполук-лідерів було обрано солі оксазоліно(тіазоліно)-тієнопіримідиніону **1**, а саме, було використано активний електрофільний центр, що міститься на вузловому атомі Карбону.



Варіюванням умовами проведення синтезу та природою нуклеофільного реагенту розроблено препаративні методики [7] розщеплення оксазоліно(тіазоліно)тієнопіримідиній галогенідів **1**. Нуклеофільне розщеплення проводили при дії карбонату чи гідроксиду натрію на солі **1**. У випадку використання в якості вихідних солей поліїодидів чи полібромідів

– утворюється сполука **3** – це може бути пояснено присутністю вільної молекули галогену в реакційному середовищі, яка виступає в якості окисника утвореної аліфатичної тіольної групи у дисульфід.

Для одержання вихідних оксазоліно(тіазоліно-)тієнопіримідиній галогенідів **1** було використано відомі методики їх синтезу із відповідних алілових (тіо-)етерів тієно[2,3-*d*]піримідину [8].

Склад та будову отриманих оксазоліно(тіазоліно-)тієнопіримідиній галогенідів **1** та *N*-вінільних похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-діону **2**, **3** було підтверджено елементним аналізом, ІЧ спектрами та спектрами ПМР.

В результаті проведеної роботи було здійснено *in silico* біоскрінінг ряду похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-діону, в результаті чого виокремлено та синтезовано три сполуки-лідери із високим потенціалом щодо прояву лікувальних властивостей, структуру синтезованих сполук доведено за допомогою інструментальних методів.

Подальші дослідження в цьому напрямку є важливими, оскільки можуть призвести до створення нового лікарського засобу ефективного в терапії ВІЛ-інфекцій чи онкозахворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. PASS: Computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances / D.A.Filimonov, V.V.Poroikov. // *Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use* - BIOS Scientific Publishers, Oxford, 1996 - P.47-56.

2. Changes in Circulating Levels of Soluble Cell Adhesion Molecules Following Highly Active Antiretroviral Treatment of HIV-1-Infected Patients / *Claudio M. Mastroianni, Miriam Lichtner, Fabio Mengoni, Claudia D'Agostino, Gabriella d'Ettore, Gabriele Forcina, Paola Santopadre, Anna P. Massetti and Vincenzo Vullo* // *Clinical Immunology* - Volume 95, Issue 3, June 2000 – P. 212-217.

3. Discovery of Inhibitors of MCF-7 Tumor Cell Adhesion to Endothelial Cells and Investigation on their Mode of Action / *Thomas Bild, Joachim Jose, Rolf W. Hartmann* // *Archiv der Pharmazie* - **volume 337 issue 12, Nov. 2004 – P. 687-694**

4. Thienopyrimidinediones and their use in the modulation of autoimmune disease / *Reynolds RH et al* // *Patent US 2008/0207642*.

5. Thienopyrimidinediones and their use in the modulation of autoimmune disease / *Guile SD* // *Patent US 2008/0214579*.

6. Thienopyrimidinediones and their use in the modulation of autoimmune disease / *Guile SD* // *Patent US 2008/0221131*.

7. Патент 07474 У (Україна) № 37721, МПК C07 B 41|00, C07 B 43|00, C07 D 513|00, C07 D 249|00. Спосіб одержання вінільних функціональних похідних гетероциклів. / *М.В. Сливка, М.В. Сливка, Р.М. Усенко, В.Г. Лендел*/ Заявл. 30.05.2008. Заявлено 30.05.2008. Опубліковано 10.12.2008, Бюл. № 3, 10с.

8. Синтез и реакционная способность 1-бромметил-5-оксо-4-фенил-1,2,4,5,6,7,8,9-октагидробензо[4,5]тиєно[3,2-*e*][1,3]оксазоло[3,2-*a*]пирими-дин-11-ий бромидов / *Хрипак С.М., Плеша М.В., Сливка М.В., Якубец В.И., Кривовяз А.А.* // *ЖОРХ* - 2004. - т. 40, В.11. - С. 1749-1750.