

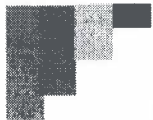


SCIENTIFIC CONFERENCE

INNOVATIONS AND PROSPECTS FOR
THE DEVELOPMENT OF SCIENCE AND
TECHNOLOGY IN THE 21ST CENTURY:
CHALLENGES OF THE FUTURE

 OPEN
ACCESS

ISBN: 868-326-4708-32-7



Poland, Lodz, STEFANA ŻEROMSKIEGO street 53, 90-625,
info@futuraity-publishing.com



Innovations and Prospects for the Development of Science and Technology in the 21st Century: Challenges of the Future



Materials

International scientific conference

(December 25, 2022, Poland)

*The collection includes materials of scientific works (abstracts, articles),
submitted in accordance with the requirements of the conference.*

*The papers are printed in the author's edition, in the original language.
The authors take full responsibility for the content of the submitted materials.
Claims to the organizers are not accepted.*



Poland, Lodz, STEFANA ŻEROMSKIEGO street 53, 90-625,
info@futuraity-publishing.com

 Futuraity
Publishing

Innowacje i perspektywy rozwoju nauki i techniki w XXI wieku: Wyzwania przyszłości



Materiały

Międzynarodowa konferencja naukowa

(25 grudnia 2022 r., Polska)

*Kolekcja zawiera materiały prac naukowych (abstrakty, artykuły),
złożone zgodnie z wymaganiami dotyczącymi konferencji.*

*Prace drukowane są w wydaniu autorskim, w oryginalnym języku.
Autorzy biorą pełną odpowiedzialność za treść nadesłanych materiałów.
Nie będą przyjmowane żadne roszczenia wobec organizatorów.*

CHAPTER 13. CHEMICAL SCIENCES.

Część 12. NAUKI CHEMICZNE

УДК 547.859

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ [2,3- d]ТІЄНОПІРИМИДИНІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ

Різак Г. В.

*Кандидатка фармацевтичних наук, Доцентка кафедри органічної хімії, Навчально-наукового інституту хімії та екології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет». 88000, Україна, Закарпатська обл., м. Ужгород, пл. Народна, 3, galina.rizak@uzhnu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-0230-2366*

Анотація: В роботі була проведена розробка препаративних методів синтезу похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d] піримидину, дослідження будови винайдених речовин і проведенні їх фармакологічного аналізу. Здійснено віртуальний скринінг синтезованих етил 4-R-5-R'-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-R-5-R'-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримидину, їх алкільних, ацильних та ціанетильних похідних і продуктів їх хімічних перетворень.

Ключові слова: похідні [2,3-d] тієнопіримидину, органічний синтез, віртуальний скринінг, QSAR-аналіз.

Актуальність. Важливим завданням фармацевтичної науки є створення та дослідження досі невідомих біологічно активних речовин (БАР) на основі новітніх ефективних лікарських препаратів. Одним із перспективних класом таких сполук є похідні тієно[2,3-d]піримидину. Метою даної роботи була розробка нових БАР – похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримидину; дослідження будови синтезованих речовин і проведення їх фармакологічного аналізу.

Результати та обговорення. Була проведена розробка препаративних методів синтезу похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримидинів. Створено препаративні методики синтезу уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофену, натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримидину, 2,4-діоксо- та

2-оксо-4-іміно-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримидину (Різак та ін, 2011a; Різак, та ін. 2011b, Різак та ін., 2012; Різак та ін., 2014). Виявлено, що досліджувані тієнопіримідини не вступають у перегрупування Дімрота та не взаємодіють з реактивами Гріньяра, на відміну від фууро- та бензопіримідинів. Встановлено, що алкілювання та ацилювання натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримидину алкіл- та ацилгалогенідами відбувається за екзоциклічним атомом Оксигену в положенні 2 з утворенням 2-алк(ацил)окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів.

При взаємодії 2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримидину з акрилонітрилом відбувається N-алкілювання за атомом Нітрогену в положенні 1 і утворюються нітрили 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанових кислот, гідролізом яких у кислому середовищі одержано 3-(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропанові кислоти, а взаємодією з гідроксиламіном – відповідні амідоксими (Торохтін, Різак, 2017).

Було здійснено віртуальний скринінг синтезованих етил 4-R-5-R'-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 4-R-5-R'-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримидину, їх алкільних, ацильних та ціанетильних похідних і продуктів їх хімічних перетворень (рис. 1).

Відповідно до отриманих результатів, проведено біологічні дослідження створених речовин щодо виявлення ними протимікробної, видільної, протизапальної активності та гострої токсичності. Проведено QSAR-аналіз для ряду синтезованих сполук (Торохтін, Різак, 2016).

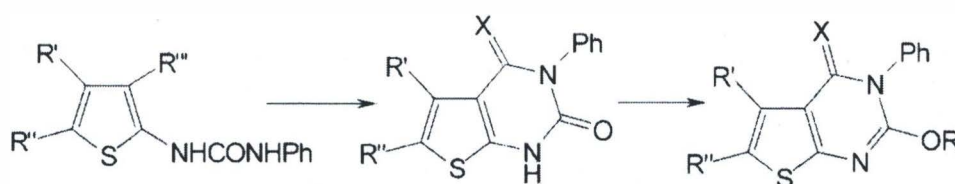


Рис. 1. Загальні формули досліджуваних сполук для віртуального скринінгу

Серед досліджуваних сполук були виявлені ті, які показали високий рівень діуретичної активності, а також проявили протизапальну дію. При переході від нециклічних похідних тіофену до циклічних тієно[2,3-d]піримидину спостерігалось підвищення рівня видільної активності. При цьому, алкілювання та ацилювання тієно[2,3-d]піримидину сприяло прояву діуретичного та протизапального ефектів. В таблиці приведені деякі характеристики залежності структури (функціональних груп) від біологічних показників (табл. 1).

Діуретична активність деяких похідних тісно[2,3-d]піримидину з групою -COOEt

Структура R' + R'' (R', R'')	Доза, мг/кг	Об'єм введеної рідини, мл	Об'єм сечі, мл
(-CH ₂) ₄	34,40	6,40	3,87
(-CH ₂) ₃	33,04	6,15	6,50
-CH ₃ -	31,84	7,05	7,33

Було проведено мікробіологічне дослідження синтезованих сполук на *Staphylococcus aureus* ATCC 26923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCC 6633 та *Proteus vulgaris* ATCC 4636. Встановлено, що найактивнішими досліджуваними сполуками були такі, які містили функціональні групи (аміно-, карбетокси- або ціано-), безпосередньо зв'язані з тіофеновим ядром (Різак, 2016).

Висновок. Таким чином, для сполуки 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтісно[2,3-d]піримидину було встановлено високу діуретичну та протизапальну активності, низьку токсичність. Крім того, показано, що метод синтезу 2-ацетилокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтісно[2,3-d]піримидину є відносно доступним. Тому її рекомендовано для поглиблених фармакологічних досліджень. На досліджену сполуку розроблено проект МКЯ, отримано патент на винахід, а також патент на корисну модель.

Список використаних джерел

1. Різак, Г. В., Тимчук, Н. Ф., Щербак, А. А., Левашов, Д. В., Арзуманов, П. С., & Шемчук, Л. А. (2011). Діуретична та антиексудативна активність похідних тісно [2, 3-d] піримідинів. *Вісник фармації*, 3(67), 74-77.
2. Різак, Г. В., Шемчук, Л. А., Левашов, Д. В., Євсюкова, В. Ю., & Криський, О. С. (2011). Синтез 2-ацетилокси-4-оксо (іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тісно [2, 3-d] піримідинів та амідоксидів β-(2, 4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тісно [2, 3-d] піримідин-1-іл) пропіонових кислот та їх антимікробна активність. *Вісник фармації*, 4(68), 39-41.
3. Різак, Г. В., Тимчук, Н. Ф., Щербак, О. А., Шемчук, Л. А., Левашов, Д. В. (2012). Патент України на корисну модель UA 72647 U, C07D 417/00, A61K 31/505, A61P 7/10. Київ: База патентів України.

4. Різак, Г. В., Тимчук, Н. Ф., Щербак, О. А., Шемчук, Л. А., Левашов, Д. В. (2014). Патент України UA 104197 МПК С2. Київ: База патентів України.
5. Різак, Г. В., Левашов, Д. В., Чорних, В. П., Шемчук, Л. А. (2020) *Дослідження реакції ацилювання похідних тісно[2,3-d] піримідинів, які містять атом Оксигену в положенні 2*. Матеріали VII нац. з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє». Харків: Збірник наукових праць.
6. Торохтін, О. М., Різак, Г. В. (2017). *Використання похідних тіофену та піримідину в медичній практиці*. X Міжнар. міждисциплінарна наук.-практ. конф. Ужгород: Збірник наукових праць.
7. Торохтін, О. М., Різак, Г. В. (2016). Обґрунтування використання фармакологічних засобів (похідних тіофену та піримідину) в комплексному відновлювальному лікуванні. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*, 4(88), 24-28.
8. Різак, Г. В. (2016). *Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тісно[2,3-D]піримідинів*. Київ: Наукова думка.