

6. Fan L., Sebe A., Peterfi Z. [et al.]. Cell contact-depended regulation of epithelial-mesenchymal transition via the Rho-Rho kinase – phosphomyosin pathway / L. Fan [et al.] // Mol. Biol. Cell. – 2007. – Vol. 18. – P.1083-1097.
7. Ferguson E.L., Evaluation of the physical and biological properties of hyaluronan and hyaluronan fragments // Int. J. Pharm. – 2011. – Vol. 420, № 1. – P.84-92.
8. Firth, S.M. Cellular action of the insulin-like growth factor binding proteins / S.M. Firth, R.C. Baxter // Endocrin.Rev. – 2000. – Vol. 23. – P.824-840.
9. Gompets, B.N. Fibrocytes in lung diseases / B.N. Gompets, R.M. Strieter // J. Lenkoc. Biol. – 2007. – Vol. 82, № 3. – P.449-456.
10. Hong, K.M. Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by transforming growth factor –  $\beta$  and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  / K.M. Hong, J.A. Belperlo, M.P. Keano // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, № 31. – P.22910-22920.
11. Monzani R., Cohen P. IGFs and IGF-BPs: role in health and disease // Best.Pract.Res.Clin.Endocrin.Litab. – 2002. Vol. 16. – P.433-447.
12. Planque N. Nuclear trafficking of secreted factors and cell-surface receptors: new pathways to regulate cell proliferation and differentiation, and involvement in cancers // Cell Commun.signal. – 2006. – Vol. 4. – P.7.
13. Rifkin D.B. Latent transforming growth factor –  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) binding proteins: orchestration of TGF-  $\beta$  availability // J.Biol.Chem. – 2004. – Vol. 280, № 9. – P.7409-7412.
14. Stern, S. Hyaluronan in skin: aspects of aging and pharmacologic modulation / S. Stern, H.I. Maibach // Clinics in Dermatology. – 2008. – Vol. 26, № 2. – P.1006-1022.
15. Tedeschi, A. Mesotherapy with an intradermal hyaluronic acid formulation for skin rejuvenation: an inpatient, placebo-controlled, long-term trial using high-frequency ultrasound / A. Tedeschi, F. Accarubba, G. Micall // Aesthetic Plast.Surg. – 2015. – Vol. 33(1). – P.129-133.
16. Aproximal activator of transcription in epithelial – mesenchymal transition / C.D. Venkov [et al.] // J.Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 2. – P.482-491.
17. Fibrocytes from burn patients regulate the activities of fibroblasts / J.F. Wang [et al.] // Wound Repair.Regen. – 2007. – Vol.15, № 1. – P.113-121.

УДК 547.853.1/718

© А.В. Шумадалова, 2017

А.В. Шумадалова

## СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТИЭТАНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОПИРИМИДИНА

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, г. Уфа*

В результате данного исследования осуществлены синтез и прогнозирование биологической активности и токсичности новых *O*-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления. Установление структуры и возможных изомеров полученных соединений осуществлено методом спектроскопии ЯМР.

Исследовано взаимодействие этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с гидразингидратом, разработана методика получения гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты. Согласно данным спектров ЯМР наличие двух сигналов протонов фрагмента тиацетогидразида свидетельствует о наличии характерной для гидразидов *E,Z*-изомерии за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной связи N-C.

На основе гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты получены соответствующие гидразоны реакцией с карбонильными соединениями при кипячении в среде этанола без применения кислотных катализаторов.

Осуществлен предварительный прогноз возможных видов биологической активности впервые синтезированных *O*-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина с использованием компьютерных программ PASS и GUSAR.

Согласно прогнозу синтезированные соединения относятся к малотоксичным веществам и могут проявлять противомикробную, противовирусную, ноотропную активности, быть ингибиторами реакции Мейларда, ингибиторами тирозовых протеаз и стимулировать лейкопоэз.

**Ключевые слова:** тиопиримидин, тиетан, биологическая активность.

A.V. Shumadalova

## SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE THIETHANE CONTAINING DERIVATIVES OF THIOPYRIMIDINE

As a result of this research, synthesis, prediction of biological activity, toxicity of new *O*-thiethane containing derivatives of 2-thiopyrimidine was carried out.

The individuality of the synthesized compounds was confirmed by thin-layer chromatography and the determination of the melting point, the determination of the structure and possible isomers of the obtained compounds was made using the NMR spectroscopy method.

The interaction of ethyl-2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetate with hydrazine hydrate was studied, a method of the preparation of 2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetic acid was developed. According to the NMR spectra, the presence of two proton signals of the thioacetohydrazide fragment indicates *E,Z*-isomerism characteristic for hydrazides due to inhibited rotation around the hydrazide N-C bond.

Based on 2-[6-methyl-4-(thiethan-3-yloxy)pyrimidinylthio]acetic acid hydrazide, the corresponding hydrazones were prepared by reaction with carbonyl compounds by boiling in ethanol without the use of acid catalysts.

A preliminary prediction of possible types of biological activity for the new synthesized *O*-thiethane containing derivatives of 2-thiopyrimidine was carried out using computer programs PASS and GUSAR.

According to the prediction, the synthesized compounds belong to low-toxic substances and can exhibit antimicrobial, antiviral, nootropic activity, be Maillard reaction inhibitor, thiol protease inhibitor and stimulate leukopoiesis.

**Key words:** thiopyrimidine, thiethane, biological activity.

Одной из актуальных задач фармацевтической химии являются поиск и создание новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств.

Согласно литературным данным фрагмент тиопиримидина входит в структуру многих биологически активных веществ, обладающих антигиперлипидным [1], противомикробным [5], противовирусным [2], антиоксидантным [3] действием. Поэтому перспективным является создание новых лекарственных средств на основе 2-тиопиримидина.

Известно, что производные тиетана обладают противовоспалительными и седативными свойствами [4] и представляют интерес в качестве синтонов для синтеза новых биологически активных веществ.

В связи с этим синтез структур, сочетающих тиопиримидиновый и тиетановый фрагменты, изучение их физико-химических и биологических свойств являются перспективными и актуальными.

Цель исследования – синтез и изучение биологической активности новых О-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина.

#### Материал и методы

В качестве исходного соединения был использован этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетат, получен-

ный взаимодействием этил-2-(6-метил-4-оксо-3,5-дигидропиримидин-2-илтио)ацетата с 2-хлорметилтираном.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления, а строение доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборах Bruker AMX-300 (Германия) с рабочей частотой 300 МГц и Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 500 МГц.

Предварительный прогноз возможных видов биологической активности, впервые синтезированных О-тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина, был осуществлен с использованием компьютерных программ PASS и GUSAR.

#### Результаты и обсуждение

Нами было исследовано взаимодействие этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата (соединение 1) с гидразингидратом. Наилучший выход (67%) гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты (соединение 2) был достигнут при использовании 3-кратного мольного избытка 85% гидразингидрата при проведении реакции при комнатной температуре в этаноле в течение 4 ч (рис. 1).

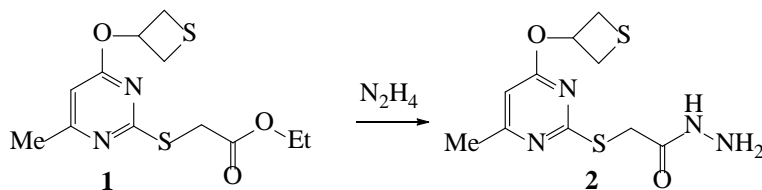


Рис. 1. Схема взаимодействия этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с гидразингидратом

Строение подтверждено данными ЯМР спектров. Наличие двух сигналов протонов фрагмента тиоацетогидразида свидетельствует о присутствии характерной для гидразидов *E,Z*-изомерии за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной связи N-C. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (соединения 2) наблюдаются сигналы протонов метильной группы в виде синглета при 2,30 м.д., протонов тиетанового цикла:  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$  – в виде мультиплета в области 3,42–3,49 м.д., OCH – в виде мультиплета в области 5,76–5,82 м.д., протона при атоме углерода  $\text{C}^6$  пиримидинового цикла при 6,50 м.д. (*Z*-изомер) и 6,48 м.д. (*E*-изомер) протонов группы  $\text{SCH}_2\text{CO}$  в виде синглета при 3,78 м.д. (*Z*-изомер) и 4,18 м.д. (*E*-изомер), протонов  $\text{NH}_2$  группы в виде уширенного синглета при 4,30 м.д. (*Z*-изомер) и 4,54 м.д. (*E*-изомер), NH-группы в виде уширенного синглета при 9,31 м.д. (*Z*-изомер) и 8,61 м.д. (*E*-изомер).

Взаимодействием гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты с карбонильными соединениями при кипячении в среде этанола без применения кислотных катализаторов получены соответствующие гидразоны (2-9) (рис. 2).

Полученные гидразоны представляют собой белые с различными оттенками порошки, легко растворимые в диметилсульфоксиде (ДМСО) и диметилформамиде (ДМФА). Индивидуальность полученных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления, а строение доказано методом ЯМР-спектроскопии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  гидразонов регистрируются сигналы протонов 6-метил-2-тиопиримидинового фрагмента, тиетанового цикла и остатков соответствующих карбонильных соединений.

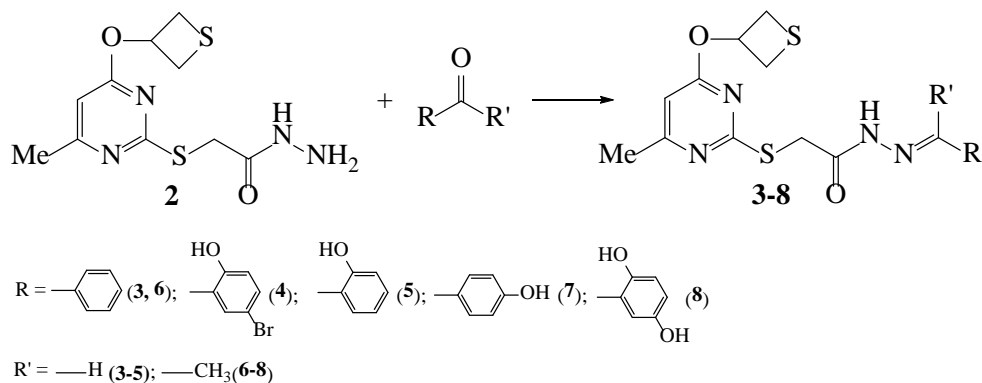


Рис. 2. Взаимодействие гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты с карбонильными соединениями

Таблица

Потенциальные активности по результатам прогноза в PASS		
Вид биологической активности	Pa	Pi
Противомикробная	0,730-0,519	0,011-0,003
Ноотропная	0,419-0,325	0,197-0,091
Ингибиторы реакции Мейларда	0,552-0,235	0,116-0,004
Стимулирование лейкопоза	0,408-0,272	0,217-0,087
Противовирусная	0,345-0,316	0,031-0,022
Ингибиторы тиоловых протеаз	0,636-0,387	0,025-0,005

Прогноз биологической активности синтезированных соединений в программе PASS представляет упорядоченный перечень видов возможных активностей с указанием вероятности наличия активности (Pa) и вероятности отсутствия активности (Pi). Из полученных данных были выбраны виды активностей, у которых показатель Pa максимальный, а показатель Pi минимальный (см. таблицу).

Для полученных соединений характерны противомикробная активность с вероятностью 0,730-0,519, ноотропная с вероятностью 0,419-0,325, противовирусная с вероятностью 0,345-0,316, стимулирование лейкопоза с вероятностью 0,408-0,272, ингибирование реакции Мейларда с вероятностью 0,552-0,235, ингибирование тиоловых протеаз с вероятностью 0,636-0,387. При этом максимальная вероятность проявления противомикробной, противовирусной активности, ингибирования тиоловых протеаз прогнозируется для соединений, полученных взаимодействием гидразида 2 с ариальдегидами; ноотропной активности и ингибирования реакции Мейларда – для гидразида 2; стимулирования лейкопоза – для соединений, полученных взаимодействием гидразида 2 с ацетофенонами.

По данным программы GUSAR исследуемые соединения 1-8 относятся к малотоксичным

веществам. О-тиетансодержащие производные 2-тиопиримидина не обладают мутагенностью и тератогенностью, вероятность проявления нежелательных эффектов выражена слабо.

### Выводы

1. Изучено взаимодействие этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с гидразингидратом, разработана методика получения гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]уксусной кислоты.

2. Впервые синтезированы N-ацилгидразоны 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты взаимодействием гидразида 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидинилтио]уксусной кислоты с карбонильными соединениями при кипячении в среде этанола без применения кислотных катализаторов, установлена их структура методом ЯМР-спектроскопии.

3. Проведено прогнозирование биологической активности и токсичности синтезированных соединений в программах PASS и GUSAR. Согласно прогнозу синтезированные соединения относятся к малотоксичным веществам и могут обладать противомикробной, противовирусной, ноотропной активностями, быть ингибиторами реакции Мейларда, тиоловых протеаз и стимулировать лейкопоз.

### Сведения об авторе статьи:

Шумадалова Алина Викторовна – аспирант кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shumadalova@yandex.ru

---

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Черновьянц, М.С. Хроматографическое определение 6-замещенных 2-тиоурацилов, препаратов тиреостатического действия / М.С. Черновьянц, А.О. Долинкин, И.В. Браславская // Журнал аналитической химии. – 2008. – Т. 63, № 9. – С. 930-934.
2. Синтез и биологическая активность производных пиримидина / А.Р. Гимадиева [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2007. – Т. 14, №3. – С. 5-20.
3. Синтез новых серосодержащих ацилпроизводных пиримидина и исследование их влияния на генерацию активных форм кислорода и процессы перекисного окисления липидов *in vitro* / И.Я. Фаттахова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С.136-140.
4. Синтез, изомерия и гипотензивная активность тиазано-содержащих гидразонов урацилилукусусной кислоты / С.А. Мещерякова [и др.] // Биоорганическая химия. – 2014. – Т. 40, № 3. – С. 327.
5. Fathalla, O.A. Synthesis of new 2-thiouracil-5-sulphonamide derivatives with antibacterial and antifungal activity / O.A. Fathalla, S.M. Awad, M.S. Mohamed // Archives of pharmacal research. – 2005. – Vol. 28, № 11. – P. 1205-1212.