

А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.Р. Хузин
**СИНТЕЗ НОВЫХ ГИДРАЗОНОВ НА ОСНОВЕ 6-МЕТИЛ-1-(2-ОКСОПРОПИЛ)-3-(ТИЕТАН-3-ИЛ)ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА, ПРОЯВЛЯЮЩИХ
БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Лекарственные средства, в молекуле которых содержится фрагмент гидразона, нашли широкое применение в качестве антибактериальных, антиоксидантных средств. Производные пириимидина проявляют высокую активность при лечении болезни Альцгеймера, обладают антиоксидантной, противоопухолевой, противовирусной активностью. Поэтому перспективность синтеза неописанных ранее гидразонов 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пириимидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащих в роли фармакофорного фрагмента пириимидиновый цикл и остаток гидразона, представляет интерес для получения новых рядов потенциальных биологически активных веществ.

Цель. С целью получения новых производных метилурацила нами изучены алкилирование 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пириимидин-2,4(1H,3H)-диона с хлорацетоном и взаимодействие полученного 2-оксопропилпроизводного с производными гидразина.

Материал и методы. Структура впервые синтезированных веществ исследована методом спектроскопии ЯМР. Прогноз биологической активности и токсичности проводили с использованием онлайн ресурсов PASS и GUSAR. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием метода корреляционного анализа с помощью универсального программного пакета STATISTICA 8.0

Результаты и выводы. В итоге работы получен новый ряд соединений с потенциальной биологической активностью. Определена некоторая зависимость структура – активность. На основании полученных данных сформированы перспективные направления исследований, непосредственно охватывающие изучение предсказанных видов биологической активности.

Ключевые слова: 6-метилурацил, тиетан, алкилирование, биологическая активность, гидразоны.

A.S. Melnikov, S.A. Meshcheryakova, V.A. Kataev, D.R. Khuzin
SYNTHESIS OF NEW HYDRAZONES BASED ON 6-METHYL-1- (2-OXOPROPYL)-3-(THIETAN-3-IL) PYRIMIDIN-2,4(1H,3H)-DIONE HAVING BIOLOGICAL ACTIVITY

Medicines, the molecule of which contains a hydrazone fragment, are widely used as antibacterial and antioxidant agents. Pyrimidine derivatives show high activity in the treatment of Alzheimer's disease, have antioxidant, antitumor, antiviral activity. Therefore, the prospects for the synthesis of previously undescribed hydrazones 6-methyl-1- (2-oxopropyl) -3- (thietan-3-yl) pyrimidin-2,4 (1H, 3H) -dione containing a pyrimidine ring and a hydrazone residue as the pharmacophore fragment, is of interest for obtaining new series of potential biologically active substances.

Purpose: In order to obtain new methyluracil derivatives, we studied the alkylation of 6-methyl-3- (thietan-3-yl) pyrimidine-2,4 (1H, 3H) -dione with chloroacetone and the interaction of the resulting 2-oxopropyl derivative with hydrazine derivatives.

Material and methods: The structure of the newly synthesized substances was investigated by NMR spectroscopy. The prediction of biological activity and toxicity was carried out using the online resources PASS and GUSAR. Statistical processing of the results was carried out using the method of correlation analysis using the universal software package STATISTICA 8.0

Results and conclusions: As a result of the work, a new series of compounds with potential biological activity was obtained. Some structure-activity relationships have been identified. Based on the data obtained, promising areas of research have been formed that directly cover the study of predicted types of biological activity.

Key words: 6-methyluracil, thietane, alkylation, biological activity, hydrazones.

Одной из важнейших задач современной фармацевтической и медицинской химии является синтез новых биологически активных веществ, перспективных для создания препаратов для профилактики и лечения различных заболеваний [1,4]. В качестве базовой структуры для создания таких соединений можно выделить некоторые производные урацила со смешанным действием на организм. К ним относятся 6-метилурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил и их структурные аналоги, успешно применяемые в качестве иммуномодулирующих и иммуностимулирующих средств [3].

Современные методы терапии многих заболеваний включают в себя применение иммуномодулирующих средств. К группе иммуномодуляторов относится ряд производных урацила, которые обладают способностью стимулировать иммунные процессы, восстанавливать патологически настроенные функции им-

мунной системы, активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты), а также дополнительные факторы иммунитета [2].

Иммуномодуляторы используются в комплексных методах лечения заболеваний, осложненных признаками вторичной иммунной недостаточности, которая часто сочетается с рецидивирующими вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями [5].

Производные метилурацила также имеют достаточно высокие показатели при лечении болезни Альцгеймера [8]. Они обладают антиоксидантной и противогрибковой активностью [7,10], кроме того, могут проявлять противовирусную активность [10], а также использоваться для борьбы с гепатитом С [8] и проявлять гипотензивную активность [7,10]. В связи с этим поиск новых производных урацила, обладающих высокой биологической активностью, является актуальной проблемой.

Материал и методы

В качестве исходного соединения использован 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, синтезированный по методике [9].

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на импульсном спектрометре Bruker Avance III 500 (Германия) с рабочей частотой 500 МГц при постоянной температуре образца 298 К, с растворителями – CDCl_3 , DMSO-d_6 . Температура плавления измерялась в капилляре на приборе ПТП-М (Россия). Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ЗАО «Сорбполимер», Краснодар) с использованием в качестве подвижной фазы этилацетата, проявление проводилось парами йода и в УФ-свете на УФС-254. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Nekatech Euro-EA (Германия). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным по молекулярным формулам значениям.

Используемые реагенты и растворители обезвожены и перегнаны непосредственно перед употреблением по классическим методикам. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы STATISTICA 8.0. Прогноз биологической активности и токсичности проводили с использованием онлайн ресурсов PASS и GUSAR.

Методика синтеза 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1). Смесь 9.9 г (50 ммоль) 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона и 8.97 г (65 ммоль) измельченного и прокаленного карбоната калия кипятили в течение 30 минут в 240 мл ацетона в круглодонной колбе с обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Затем охлаждали до прекращения кипения и добавляли 6.94 г (75 ммоль) 1-хлорпропан-2-она, растворенного в 60 мл ацетона. Полученную смесь кипятили 3 часа. Затем охлаждали до прекращения кипения, добавляли еще 0.93 г (10 ммоль) 1-хлорпропан-2-она и кипятили в течение 3 часов. Смесь фильтровали, фильтрат выпаривали под вакуумом, далее перекристаллизовывали из этанола. Полученный продукт был в виде светло-желтых кристаллов (Выход 69%, $T_{\text{пл}}=90-91^\circ\text{C}$, $R_f=0.475$).

Общая методика синтеза производных 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. К соединению 1 добавляли соответствующие гидразины в мольном соотношении 1:1.1 в среде этанола (гидразингидрат в двух мольных соотношениях 1:0.5 (соединение 13) и 1:4 (соединения 7, 8) (схема 1). Добавляли ледяную уксусную кислоту, кипятили в течение 3 часов. Затем охлаждали

до -5°C . Выпавший осадок отфильтровывали, затем перекристаллизовывали из пропанола.

Результаты и обсуждение

Гидразоны и семикарбазоны являются достаточно хорошо изученными соединениями, широко применяемы в медицине в качестве антибактериальных лекарственных препаратов. Поэтому в условиях пандемии коронавирусного заболевания (COVID-19) представляют интерес для исследования реакции 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащего противовирусный фармакофорный фрагмент с производными гидразина.

Основываясь на данных, полученных нами ранее при изучении алкилирования 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона различными алкилирующими агентами [7], можно сделать вывод, что наилучший выход целевых продуктов достигается при взаимодействии N-тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионов с низкорекреационными алкилхлоридами – 1-хлорпропан-2-он при проведении реакций в среде полярных растворителей в присутствии карбоната калия. Алкилирование 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона 1-хлорпропан-2-оном проводили при кипячении в ацетоне в присутствии 1,3-кратного мольного избытка карбоната калия. Отсутствие в спектре ЯМР ^1H уширенного синглета протона группы N^1H пиримидинового цикла и наличие синглетов при 2,29 м.д. интенсивностью 3H и при 4.64 м.д. интенсивностью 2H, соответствующих 2-оксопропильному фрагменту, свидетельствуют о N-алкилировании 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

Гидразоны синтезировали взаимодействием 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона с различными производными гидразинами в среде этанола в присутствии кислотного катализатора (см. схему).

Полученные соединения представляют собой порошкообразные вещества от светло-желтого до темно-желтого цвета.

Строение полученных соединений подтверждено спектроскопией ЯМР ^1H и данными элементного анализа (табл. 1). Спектры ЯМР ^1H соединений 7-13 свидетельствуют о сохранении тиетанового цикла: наблюдаются характерные два псевдотриплета в интервалах 3.07-3.14 и 4.12-4.21 м.д. и мультиплет в интервале 6.02-6.12 м.д., принадлежащие протонам групп $2\text{S}(\text{CH})_2$ и NCH соответственно. В то же время появление в спектрах четкого уширенного синглета NH - группы в области 11.3 м.д. для соединений 9-13, или синглета NH_2 -группы для гидразингидрата соединений 7-8 указывает на наличие гидрозоновой системы.



Физико-химические характеристика синтезированных соединений

№	Выход, %	T _{пл} , °C	Rf/CH ₃ COOEt	ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆ , δ, м.д.):	Элементный анализ
1	69	90-91	0,475	(CDCl ₃ , м.д.): 2,04 c (3H, H ₃ C-C=O), 2.11 c (3H, 6-CH ₃ , E), 3.04-3.09 м (2H, S(CH) ₂), 4.14-4.21 м (2H, S(CH) ₂), 4.45 c (2H, CH ₂ C=N), 5.42 c (1H, H ^δ), 5.98-6.06 м (1H, NCH).	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃ S Найдено, %: C 49.92; H 5.10; N 20.87; S 11.95. Вычислено, %: C 49.99; H 5.03; N 11.66; S 13.34.
7-8	66,5	191-193	0,77	1.67 c (3H, N=C-CH ₃ , E), 1.99 c (3H, N=C-CH ₃ , Z), 2.11 c (3H, 6-CH ₃), 3.04-3.09 м (2H, S(CH) ₂), 4.14-4.21 м (2H, S(CH) ₂), 4.45 c (2H, CH ₂ C=N), 5.42 c (1H, H ^δ), 5.57 c (2H, NH ₂ , E), 5.86 c (2H, NH ₂ , Z), 5.98-6.06 м (1H, NCH).	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₄ S Найдено, %: C 49.22; H 6.03; N 20.88; S 11.96. Вычислено, %: C 49.24; H 6.01; N 20.88; S 11.95.
9	50,5	158-159	0,7	2.01 c (3H, 6-CH ₃), 2.18 c (3H, N=C-CH ₃), 3.04-3.09 м (2H, S(CH) ₂), 3.29 c (2H, CH ₂ C=N), 4.14-4.21 м (2H, S(CH) ₂), 5.42 c (1H, H ^δ), 5.98-6.06 м (1H, NCH), 6.66 д (2H _{аром} , J 7.2 Гц), 6.84 д (2H _{аром} , J 7.8 Гц), 7.06-7.11 т (2H _{аром} , J 7.75 Гц), 11.3 уш. c (1H, NH).	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₄ S Найдено, %: C 59.29; H 5.84; N 16.27; S 9.31. Вычислено, %: C 59.28; H 5.85; N 16.27; S 9.31.
10	91	159-160	0,425	2.01 c (3H, 6-CH ₃), 2.18 c (3H, N=C-CH ₃), 3.04-3.09 м (2H, S(CH) ₂), 3.29 c (2H, CH ₂ C=N), 4.14-4.21 м (2H, S(CH) ₂), 5.42 c (1H, H ^δ), 5.98-6.06 м (1H, NCH), 7.06 д (1H _{аром} , J 7.1), 7.89 д (1H _{аром} , J 7.5), 8.59 c (1H _{аром}), 10.79 уш. c (1H, NH)	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₆ S Найдено, %: C 47.00; H 4.18; N 19.35; S 7.38. Вычислено, %: C 47.00; H 4.18; N 19.35; S 7.38.
11	96,1	179-180	0,45	1.67 c (3H, N=C-CH ₃), 2.11 (3H, 6-CH ₃), 3.04-3.09 м (2H, S(CH) ₂), 4.14-4.21 м (2H, S(CH) ₂), 4.45 c (2H, CH ₂ C=N), 5.42 c (1H, H ^δ), 5.98-6.06 м (1H, NCH), 7.55 c (2H, C-NH ₂) 11.35 уш. c (1H, NH)	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₆ S. Найдено, %: C 47.00; H 4.18; N 19.35; S 7.38. Вычислено, %: C 47.00; H 4.18; N 19.35; S 7.38.
12	72,1	115-116	0,3	2.01 c (3H, 6-CH ₃), 2.18 c (3H, N=C-CH ₃), 3.04-3.09 м (2H, S(CH) ₂), 3.29 c (2H, CH ₂ C=N), 4.14-4.21 м (2H, S(CH) ₂), 5.42 c (1H, H ^δ), 5.98-6.06 м (1H, NCH), 7.06 д (2H _{пиридин} , J 7.1 Гц), 7.89 д (2H _{пиридин} , J 7.5 Гц), 10.79 уш. c (1H, NH).	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S. Найдено, %: C, 54.68; H, 5.12; N, 18.76; O, 12.85; S, 8.59. Вычислено, %: C, 54.68; H, 5.13; N, 18.75; O, 12.85; S, 8.59.
13	17,5	189-190	0,4	2.11 c (6H, 6-CH ₃), 2.97 c (6H, N=C-CH ₃), 3.04-3.09 м (4H, S(CH) ₂), 4.14-4.21 м (4H, S(CH) ₂), 4.45 c (2H, CH ₂ C=N), 5.43 c (2H, H ^δ), 5.98-6.06 м (2H, NCH).	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ O ₄ S ₂ . Найдено, %: C, 52.39; H, 5.59; N, 16.62; O, 12.69; S, 12.70. Вычислено, %: C, 52.36; H, 5.59; N, 16.65; O, 12.68; S, 12.71

Таблица 2

Вид биологической активности	Pa	Pi
Стимуляция лейкопоза	0,589±0,06	0,026±0,03
Противовирусная (риновирус)	0,459±0,06	0,037±0,03
Антиоксидантная	0,336±0,03	0,019±0,01
Противомикробная	0,294±0,09	0,093±0,04

Фрагмент гидразона обуславливает высокую вероятность проявления противовирусной и антиоксидантной активности, при этом про-

тивовирусная активность у замещенных гидразинов уменьшается. По данным прогноза можно утверждать, что фрагмент тиосемикарбозона как и бензольного ядра в структуре молекулы увеличивает вероятность стимулирования лейкопоза, однако введение электроноакцепторных заместителей в бензольное ядро приводит к уменьшению этого вида активности.

Заключение

Получен перспективный синтон – 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион для синтеза новых рядов биологически активных соединений.

Изучено взаимодействие 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона с гидразингидратом с производными гидразина и разработана методика синтеза неизвестных ранее гидразинопроизводных.

Определены физико-химические характеристики и спектральными методами установлено строение синтезированных соединений.

Прогноз биологической активности и токсичности соединений проведен с использованием онлайн ресурсов PASS и GUSAR. Согласно прогнозу синтезированные вещества относятся к малотоксичным и могут быть стимуляторами лейкопоза и с высокой вероятностью будут проявлять противовирусную, противомикробную и антиоксидантную активность.

Дальнейшие исследования целесообразно проводить для направления определения показателей, характеризующих противовирусную, антиоксидантную и противомикробную активность.

Сведения об авторах статьи:

Мельников Александр Сергеевич – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс 8(347)272-02-22. E-mail: melnikus@yandex.ru.

Мещерякова Светлана Алексеевна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetlanama@mail.ru.

Катаев Валерий Алексеевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: farmkaf@mail.ru.

Хузин Динислам Радикович – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spickett, G. Oxford handbook of clinical immunology and allergy/ Gavin Spickett //Oxford University Press. 2006.- 627 p.
2. Elson, C. O. Genes, microbes, and T cells – new therapeutic targets in Crohn's disease // N Engl J Med.- 2002.- Vol. 346, No 8. – P. 614-616.
3. Masihi, K. N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections // Antimicrobial Agent. -2000.- Vol. 14, No 3. -P. 181-191.
4. Афиногенова, В.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов/ В.П. Афиногенова // Лечащий врач. – 2010. – № 4. – С. 9-14.
5. Воробьев, А.А. Иммуномодуляторы: принципы классификации и стратегия применения в медицине/ А.А. Воробьев // Вестник РАМН. – 2002. – №4. – С. 3-6.
6. Macrocytic derivatives of 6-methyluracil as ligands of the peripheral anionic site of acetylcholine esterase // MedChemComm.- 2014.- Vol. 5. № 11. -P.1729-1735.
7. Синтез, изомерия и гипотензивная активность тиетансодержащих гидразонов урацилдиуксусной кислоты / С.А. Мещерякова [и др.]// Биоорганическая химия. – 2014. – Т.40, №3. – P. 327.
8. Discovery and Characterization of Potent Pan-Genotypic HCV NS5A Inhibitors Containing Novel Tricyclic Central Core Leading to Clinical Candidate //Journal of Medicinal Chemistry. -2019.-V. 62 (23). -P. 10563-10582. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01562.
9. Синтез тиетанилзамещенных пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов / В.А. Катаев [и др.]//Журнал органической химии. – 2013. – Т.49.– №5. – С.760-762.
10. Биологические свойства новых производных урацила / И.В. Петрова [и др.]//Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т.8, №6. – С.163-165.
11. Practical procedures for the preparation of N-tert-butyl dimethylsilylhydrazones and their use in modified Wolff-Kishner reduction and in the synthesis of vinyl halides and gem-dihalides // J. Am. Chem. Soc. -2004. -V. 126. - P. 5438-5446.

REFERENCES

1. Spickett, G. Oxford handbook of clinical immunology and allergy. Gavin Spickett. Oxford University Press, 2006, 627 p.
2. Elson, C. O. Genes, microbes, and T cells – new therapeutic targets in Crohn's disease // N Engl J Med. 2002. Vol. 346, No 8. pp. 614-616.
3. Masihi, K. N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections // Antimicrobial Agent. 2000. Vol. 14, No 3. pp. 181-191.
4. Afinogenova V.P. Immunoterapija: mehanizm dejstvija i klinicheskoe primenenie immunokorregirujushhih preparatov // Lechashhij vrach. 2010. № 4. S. 9–14. (In Russ.).
5. Vorob'ev A.A. Immunomodulatory: principy klassifikacii i strategija primenenija v medicine // Vestnik RAMN. 2002. №4. S. 3–6. (In Russ.).
6. Macrocytic derivatives of 6-methyluracil as ligands of the peripheral anionic site of acetylcholine esterase // MedChemComm. 2014. Vol. 5. № 11. S. 1729-1735.
7. Sintez, izomerija i gipotenzivnaja aktivnost' tietsansoderzhashhih gidrazonov uracililuksusnoj kisloty / Meshherjakova S.A. [i dr.]// Bioorganicheskaja himija. 2014. T. 40, № 3. C. 327. (In Russ.).
8. Discovery and Characterization of Potent Pan-Genotypic HCV NS5A Inhibitors Containing Novel Tricyclic Central Core Leading to Clinical Candidate //Journal of Medicinal Chemistry. 2019. 62(23). S. 10563-10582. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01562.
9. Sintez tietanilzameshennyyh pirimidin-2,4(1H,3H)-dionov / Kataev V.A. [i dr.]//Zhurnal organicheskoy himii. 2013. T.49. Vyp.5. S.760-762. (In Russ.).
10. Biologicheskie svoystva novyyh proizvodnyh uracila / I.V. Petrova [i dr.]//Medicinskij vestnik Bashkortostana. -2013. -T.8, №6. - s.163-165. (In Russ.).
11. Practical procedures for the preparation of N-tert-butyl dimethylsilylhydrazones and their use in modified Wolff-Kishner reduction and in the synthesis of vinyl halides and gem-dihalides // J. Am. Chem. Soc. 2004. V. 126. P. 5438-5446.