

УДК 615,31:547.854.012.06:573.422.3

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ N-АРОМАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСОПИРИМИДИНА

Т.Ю. Арчинова, И.П. Кодониди, Е.А. Масловская

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ
Минздрава России, г. Пятигорск

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF SOME N-AROMATIC DERIVATIVES OF 4- OXOPYRIMIDINE

T.Yu. Archinova, I.P. Kodonidi, E.A. Maslovskaya

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical
University, Pyatigorsk

E-mail:Maslovskaya.EK@yandex.ru

Проведен предварительный прогноз возможной биологической активности некоторых соединений производных 4-оксопиримидина с помощью компьютерной программы PASS. Установлено, что они должны обладать противовоспалительной, бенздиазепиновой, анальгезирующей, гипотензивной, ноотропной активностью.

Метод молекулярного докинга (Autodock 4,0) позволил смоделировать взаимодействие производных 4-оксопиримидина с ГАМК, дофаминовым и бенздиазепиновыми рецепторами. На основании полученных данных спрогнозированы структуры N-ароматических производных 4-оксопиримидина. Производные 4-оксопиримидина получили реакцией циклоконденсации N-ацил- β -кетамидов с ароматическими аминами.

Синтезировано пять соединений. С помощью ИК-, УФ и ЯМР-Н'-спектров предположительно установлена их структура, а также некоторые физические и оптические параметры. Разработана методика количественного спектрофотометрического определения двух синтезированных соединений и проведена ее валидационная оценка.

Ключевые слова: производные 4-оксопиримидина, прогноз активности, спектрофотометрия, валидация.

We have carried out preliminary analysis of foreseeable biological activity of some compounds derivants of 4-oxopyrimidine with a use of PASS program. We have established that they should have anti-inflammatory, benzothiazepine, analgesic, hypotensive, nootropic activity. Molecular docking method (Autodock 4.0) allowed modeling of interaction of 4-oxopyrimidine derivatives with GABA, dopamine and benzothiazepine receptors. On the basis of the data received we forecasted structures of N-aromatic derivatives of 4-oxopyrimidine. The derivatives of 4-oxopyrimidine we received with a reaction of cyclocondensation of N-acyl- β -ketamides with aromatic amines.

We have synthesized five compounds. Using IR, UV and NMR spectrometry we have established its presumable structure as well as some physical and optical parameters. We have elaborated methods of quantitative spectrophotometric determination of two synthesized compounds and made its validation estimation.

Keywords: derivatives 4-oxopyrimidine, activity prognosis, spectrophotometry, validation.

В настоящее время существует логико-структурный подход к синтезу лекарственных веществ, который использует компьютерные программы PASS (Predictions of Activity Spectra for Substans) и Autodock 4,0 [3, 7, 8].

Целью настоящих исследований явилось получение некоторых производных 4-оксопиримидина с использованием программ PASS и Autodock 4,0, а также установление их некоторых физических, оптических параметров и разработка методики количественного спектрофотометрического определения двух наиболее активных вновь синтезированных соединений.

Использовались компьютерные программы PASS и Autodock 4,0 с целью прогнозирования структуры и фармакологического действия. Исходные вещества для синтеза: N-ацил-β-кетамиды и ароматические амины. Методы ЯМР-Н⁻; ИК-спектроскопии, спектрофотометрии и ТСХ.

В качестве главного фармакофора выбрана гетероциклическая система 1,3 – диазинона-4. Вторичным фармакофором служили первичные ароматические амины, которые, предположительно, усиливают липофильные свойства диазинонов, что приводит к увеличению биодоступности [13, 4]. Программа Autodock 4,0 спрогнозировала структуры N-ароматических производных 4-оксопиримидина, обладающие предположительно, противовоспалительной, анальгезирующей и ноотропной активностью [9].

Производные 4-оксопиримидина получали реакцией циклоконденсации N-ацил-β-кетамидов с ароматическими аминами. В результате было синтезировано пять близких по структуре соединений, в том числе:

– 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензойной кислоты гидрохлорид (соединение I);

– 2,6-диметил-5-фенил-1-о-томил-1Н-пиримидин-4-она гидрохлорид (соединение II).

– Структуру полученных соединений подтверждали с помощью ИК-; электронных и ЯМР-Н⁻ спектров.

Отсутствие посторонних примесей, полупродуктов и исходных продуктов синтеза устанавливали методом тонкослойной хроматографии.

Затем были рассчитаны уравнения градуировочных графиков, которые были использованы для определения количественного содержания действующих веществ в соединениях I и II. Установлено, что спиртовые растворы исследуемых соединений подчиняются закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 0,4 до 4,8 мг%.

Расчёт количественного содержания действующего вещества (X) в % проводили по уравнениям градуировочных графиков [2]:

1). $A_1=210,7 C_{x1}-0,0434$; 2). $A_2=403,2 C_{x2}+0,054$, где

A_1 и A_2 – оптические плотности соединений I и II соответственно;

C_{x1} и C_{x2} – искомые концентрации соединений I и II соответственно.

Относительная погрешность методики для 7 параллельных определений составила $\pm 1,01\%$.

С целью установления аналитической пригодности разработанной методики была проведена её валидационная оценка по параметрам: «Открываемость», «Линейность», «Прецизионность» и «Правильность». Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты валидационной оценки методики количественного спектрофотометрического определения соединений I и II

| Определяемый параметр | Соединения | | Нормы (НД) |
|-----------------------|------------|---------|------------|
| | I | II | |
| Открываемость(R%) | 99,31 | 99,93 | 100% |
| Правильность (t) | 1,63 | 0,82 | 2,45 |
| Линейность (r) | 0,9998 | 0,99960 | 1 |
| Прецизионность (SD) | 0,8 | 1,02 | - |

Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанная методика количественного определения

исследуемых веществ пригодна для аналитических целей.

Выводы

1. С помощью программ PASS и Autodock 4,0 спрогнозирована структура и фармакологическая активность некоторых производных 4-оксопиримидина.
2. Осуществлен синтез пяти производных 4 оксопиримидина
3. Установлена структура и некоторые физико-химические параметры синтезированных N-ароматических производных 4-оксопиримидина.
4. Разработана методика количественного спектрофотометрического определения соединений: 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил) – бензойной кислоты гидрохлорида и 2,6-диметил-5-фенил-1-о-толил-1Н-пиримидин-4-она гидрохлорида.
5. С помощью валидационной оценки установлена пригодность методики количественного спектрофотометрического определения для аналитических целей.

Библиографический список

1. Глушко, А.А. Изучение количественной связи структура-дофаминоблокирующая активность в ряду производных 4-оксопиримидина с использованием метода молекулярного докинга / А.А. Глушко, И.П. Кодониди // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 234-238.
2. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ, виртуальная хемогеномика [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://scipeople.ru/publication\(65745\)](http://scipeople.ru/publication(65745)).
3. Филимонов Д.А. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности соединений по их структурной формуле: система PASS // Эксперим. клинич. фармакология. – 1995. – Т.58, №2. – С. 56.
4. Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and Empirical Binding Tree Energy Function / G.M. Morris, D.S. Goodsell, R.S. Halliday et al. // G. Computational Chemistry. – 1998-V.19. – P. 1639-1662.

Арчинова Татьяна Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: синтез и анализ лекарственных средств.

Кодониди Иван Панайотович – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: молекулярное конструирование производных 1,3-дiazинона-4. E-mail:kodonidiir@mail.ru.

Масловская Екатерина Александровна – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: стандартизация мягких лекарственных форм, содержащих антиоксиданты. E-mail: Maslovskaya.EK@yandex.ru