Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

|  |
| --- |
| МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ  НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ |

**КОЛЕСНІКОВ ОЛЕКСІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

##### *УДК 547.834:547.853.7:547.859.1:615.214:615.771*

**CИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНТІОНУ,**

**ХІНАЗОЛІНТІОНУ ТА ПІРИМІДО[5,4-d]ПІРИМІДИНУ**

*15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія*

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків *–* 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор

**КОВАЛЕНКО Сергій Миколайович**

Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри управління якістю

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор

**БОЛОТОВ Валерій Васильович**

Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри аналітичної хімії

доктор фармацевтичних наук, професор

**ДЕМЧЕНКО Анатолій Михайлович**

*Інститут фармакології та токсикології*

*АМН України,*

*завідуючий відділом синтезу фізіологічно-*

*активних речовин*

Захист відбудеться “01” лютого 2008 року о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “26 ” грудня 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор біологічних наук, професор МАЛОШТАН Л.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Один із напрямків пошуку нових біологічно активних речовин (БАР) – це розширення класів сполук, що вже добре зарекомендували себе у сучасній медичній практиці як ефективні лікарські засоби. В цьому плані особливий інтерес викликає конструювання та синтез гетероциклічних сполук, що містять у своїй структурі фармакофори різної гетероциклічної природи. Враховуючи високий синтетичний та фармакологічний потенціал похідних піримідину, є вельми актуальним конструювання гетероциклічних систем які б містили у своєму складі різноманітні поєднання піримідинового ядра з іншими гетероциклічними системами. Завдяки можливостям варіації замісників або додаткових гетероциклічних фрагментів, вони здатні активно взаємодіяти з різноманітними білковими системами та проявляти широкий спектр фармакологічної активності. В цьому відношенні перспективними є гетероциклічні сполуки, що містять піримідиновий фрагмент, розробка їх методів синтезу, дослідження хімічних, та біологічних властивостей та проведення фа­р­макологічно­го скринінгу зазначених речовин є вельми актуальним.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертацію ви­ко­­нано згідно плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного уніве­рситету з проблеми МОЗ України “ Хімічний синтез та аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження” (номер державної реєстрації 0103 U 000475).

**Мета і задачі дослідження.** Метою даної роботи є синтез нових біологічно активних сполук, що містять піримідиновий фрагмент, дослідження їх реакційної здатності; вивчення будови синтезованих сполук фізико-хімічними методами; проведення комп'ютерного прогнозування фармакологічної активності зазначеного класу сполук та встановлення деяких закономірностей взаємозв'язку "будова — біологічна дія"; здійснення біологічного скринінгу на анальгетичну, антиексудативну, снодійну та діуретичну активності з метою відбору найбільш перспективної речовини для подальшого вивчення.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання:

1. здійснити синтез 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н-піримідинтіонів-2, 4-аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіонів-2 та алкілування отриманих продуктів;
2. здійснити синтез систематичного ряду 4-амінохіназолін-2-тіонів, дослідити та провести реакції їх алкілування;
3. здійснити синтез систематичного ряду 2,4,6,8-тетразаміщених піри-мідо[5,4-d]піримідинів;
4. вивчити взаємодію 2,4,6,8-тетрахлорпіримідо[5,4-d]піримідинів з N‑нуклеофільними реагентами;
5. за допомогою інструментальних методів (ІЧ-, УФ/Вид-, ЯМР 1Н-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії, рентгеноструктурного аналізу) довести хімічну будову синтезованих сполук;
6. здійснити комп’ютерне прогнозування фармакологічної дії синтезованих спо­лук за допомогою програмного пакету PASS;
7. провести фармакологічні дослідження одержаних сполук та визначити перспективну сполуку для поглибленого дослідження;
8. розробити проект аналітично нормативної документації на найбільш активну субстанцію.

*Об’єкти дослідження* – синтетичні похідні піримідинтіону, хіназолінтіону та піримідо[5,4-d]піримідину.

*Предмет досліджень* – хімічні, фізико-хімічні властивості, 4-аміно-5-арил-сульфоніл-1Н-піримідинтіони-2, 4-аміно-5-(2-тієніл­суль­фо­ніл)-1Н-піримідин­тіо­ни-2 та продукти їх алкілування; 4-амінохіназолін-2-тіони та умови реакції їх алкілування; реакці­йна здатність 2,4,6,8-тетрахлорпіримідо[5,4-d]піримідинів з N-нук­лео­фільними реагентами; прогнозування біологічної дії; біологічна активність синтезованих сполук, встановлення закономірності "будова – біологічна дія" синтезованих сполук.

*Методи досліджень* – методи синтезу сполук, що містять піримідиновий фрагмент; фізико-хімічні методи дослід­жен­ня: УФ/Вид-, ІЧ-спек­т­рофотометрія, спектроскопія ЯМР 1Н, хромато-мас-спе­к­т­рометрія, РСА та ВЕРХ; віртуальний скри­ні­нг сполук з використанням комп’ютерної програми PASS; фармакологічний скринінг; статистичні методи обробки даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В результаті проведених досліджень синтезовано сполуки, що не опи­са­ні в літературі, а їх будову підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР 1Н-спек­тро­с­копії та РСА.

Виявлено нові властивості та по­гли­блено відомості про реакційну здатність

4-амінохіназолін-2-тіонів, що сут­тєво збагачує уявлення про хімічну поведінку даного класу сполук. Вперше одержано 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н-піри-мідинтіони-2, 4-аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіони-2 та продукти їх алкілування, а також 2,4,6,8-тетразаміщенні піримідо[5,4-d]піримідини. На при­кладі 2,4,6,8-тетразаміщенних піримідо[5,4-d]піримідинів вивчено просторову будову про­ду­ктів зазначеної реакції методом РСА.

За допомогою комп’ютерної програми PASS про­веде­но віртуальний скринінг синтезованих речовин та вперше вста­новлено деякі закономірності зв’язку “будова – біологічна дія” для система­тич­них рядів дослід­жу­ваних сполук, що дозволило спланувати та провести біоло­гічний скринінг.

Вперше одержано дані про гостру токсичність, анальгетичну, антиексудативну, снодійну та діуретичну активності синтезованих сполук. Знайдено сполуки із значним рівнем анальгетичної активності та дії на ЦНС. Встановлено закономірності зв’язку “будова — біологічна дія” в ряду досліджених сполук.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та удосконале­но си­нтетичні методи одержання 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н-піримідинтіонів-2,

4-аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіонів-2, 4-амінохіназолін-2-тіонів і їх алкілованих похідних, а також 2,4,6,8-тетразаміщенних піримідо[5,4-d]піримідинів, що доз­во­ляє суттєво розширити можливості цілеспрямованого пошу­ку БАР серед зазначе­них класів сполук.

За результатами фармакологічного скринінгу синтезованих сполук знайде­но най­більш перспек­тивну біологічно активну речовину – 2-[4-аміно-5‑(тіо­фен-2-сульфоніл)-піримідин-2-ілсульфонил]-N-*o*-толілацетамід та для неї розроблено проект аналітичноі нормативноі документації (АНД); цю субстанцію запропоновано для подальших поглиблених фармакологічних досліджень, та впровадження в виробництво. Окремі фрагменти роботи впроваджено в науково-дослідний та навчальний процес ряду ВНЗ України. Встановлені закономірністі "будова — біологічна дія" можуть бути використані для подальшого цілеспрямованого пошуку БАР.

**Особистий внесок здобувача.** В наукових працях, опублікованих у співавторстві з Чернихом В.П., Коваленком С.М., Друшляком О.Г., Зарембою О.В., Русановою С.В. особисто автором виконано:

* аналіз літературних джерел з синтезу та біологічної дії похідних піримідинів;
* планування синтетичної частини роботи;
* розробка методик синтезу та одержання похідних 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н-піримідинтіонів-2, 4-аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідин-тіонів-2, їх алкілованих похідних;
* розробка та удосконалення методів одержання 4-амінохіназолін-2-тіонів і їх алкілованих похідних;
* синтез 2,4,6,8-тетразаміщенних піримідо[5,4-d]піримідинів;
* обробка, інтерпретація результатів синтетичних, фізико-хімічних, біологіч­них до­сліджень та комп’ютерних розрахунків; аналіз да­них і офор­­млення результатів.

Автор висловлює подяку чл.-кор. НАН України, д.ф.н., д.х.н., проф. Черниху В.П., д.х.н., проф. Коваленку С.М. за надання можливостей проведення нау­кових досліджень на сучасному рівні, за керування напрямком досліджень та обговорення ймовірних механізмів реакції; к.ф.н. Русановій С.В., к.х.н. Друшляку О.Г., Зарембі О.В. за співпрацю та обговорення літературного огляду; к.х.н. Баумеру В.М. за проведення РСА; д.ф.н., проф. Яковлєвій Л.В., к.б.н. Шаповал О.М. за про­ведення біологічних досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи викладено на XIX Українській конференції з органічної хімії (Львів, 2001); на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Фармація ХХІ століття” (Харків, 2002); на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії” (Харків, 2003); на III Міжнародної науково-практичної конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003); на міжнародній конференції “Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки та освіти” (Запоріжжя, 2004); на конференції присвяченій 120-річчю Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова (Харків, 2006); на XXI Українській конференції з органічної хімії (Чернігів, 2007); на X конференції “Молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України”( Одеса, 2007).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 8 статтях та 8 тезах доповідей.

**Структура дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку джерел літератури та додатків. Загальний об’єм дисертації складає 200 сторінок. Робота ілюстрована 15 схемами, 27 рисунками і 39 таблицями. Перелік використаних джерел літератури містить 219 найменувань.

Перший розділ містить огляд даних літератури з синтезу та практичного використання гетероциклічних систем з піримідиновим фрагментом.

Другий розділ присвячено синтезу 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н-піримі­динтіонів-2, 4-аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіонів-2, 4-амінохіна­золін-2-тіонів та їх алкілованих похідних, а також синтезу 2,4,6,8-тетразаміщен­них піримідо[5,4-d]піримідинів на основі перетворень похідних

2,4,6,8-тетра-хлорпіримідо[5,4-d]піримідинів; дослідженню їх будови сучас­ними інструментальними методами.

В третьому розділі наведено результати біологічного скринінгу отрима­них сполук та обговорено деякі закономірності зв’язку “будова – біологічна дія”.

# Четвертий розділ присвячено розробці проекту аналітичної нормативної документації (АНД) на найбільш перспективну біологічно активну речовину за результатами фармакологічного скринінгу – 2-[4-аміно-5-(тіофен-2-сульфо­ніл)-піримідин-2-іл-сульфонил]-N-*o*-толілацетамід.

В додатку наведено проект АНД на найбільш перспективну фармакологічно активну субстанцію 2-[4-аміно-5-(тіофен-2-сульфоніл)-піримідин-2-іл-сульфонил]-N-*o*-толілацетамід.

#### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

#### Синтез похідних 4-аміно-5-арил-(2-тієніл)-сульфоніл-1Н-піри­мі­дин­-тіонів-2 та їх алкілування

Сполуки **(1.03a-d)** одержували взаємодією 2-арилсульфоніл- або 2‑тієніл­суль­фонілацетонітрилу **(1.01a-d)** з ДМФ-ДМА при кімнатній температурі у хлористому метилені. Нагрівання одержаних сполук **(1.03a-d)** з тіосечовиною в розчині метилату натрію в метанолі приводить до 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н-піри­мідинтіонів-2, або 4-аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіонів-2 (**1.04a-d**) відповідно (Схема 1).

Схема 1



При взаємодії піримідинтіонів (**1.04a-d**) з анілідами хлороцтової кислоти (**1.02a-e**)у ДМФА у присутності еквімолярної кількості триетиламіну були одержані відповідні алкільовані продукти (**1.05a-t**) (схема 2).

Схема 2



В ЯМР-1Н-спектрах N-арилацетамідів 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н‑піримідинтіонів-2 та 4-аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіонів-2 (**1.05a-t**) спостерігаються сигнали протонів ароматичних замісників в області 6.8-8.3 м.ч. Протон в положенні 6 сполук (**1.04a-d**) та (**1.05a-t**) проявляється у вигляді синглета в області 8.0-8.65 м.ч. Протон тіосечовинного фрагменту піримідинтіону проявляється у вигляді уширеного синглета і знаходиться в області 12.8-13.0 м.ч. Слід відзначити, що в ЯМР 1Н-спектрах cполук (**1.04a-d**) і (**1.05a-t**) протони аміногрупи проявляються у вигляді двох уширених сигналів при 7.2 і 8.3 м.ч. Ми припускаємо, що така нееквівалентність протонів аміногрупи викликана наявністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку одного з протонів аміногрупи з сульфонільною групою молекули.

1. **Синтез похідних 4-амінохіназолін-2-тіонів та їх алкілування**

Було вивчено два напрямки синтезу хіназолін-2-тіонів (**2.04a-e**). Спосіб **(А)** полягає у взаємодії 2-амінобензонітрилу (**2.01а**) з ізотіоціанатами (**2.02a-e**), спосіб **(Б)** полягає у взаємодії 2-ізотіоціанобензонітрилу (**2.02f**) з амінами (**2.01b-f**) (Схема 3).

Проведені дослідження показали, що більш зручним способом є взаємодія 2‑ізо­тіо­ціано­бензонітрилів з амінами (спосіб Б). Це пояснюється тим, що 2‑ізо­тіо­ціано­бензонітрил **(2.02f)** є більш реакційноздатним при взаємодії з нуклеофілами завдяки акцепторному впливу CN-групи в порівнянні з менш активною донорною NH2-групою молекули 2-амінобензонітрилу **(2.01а)**, послабленою акцепторним впливом CN-групи. Реакція взаємодії 2‑ізо­тіо­ціано­бензонітрилів з амінами крім того, дозволяє синтезувати 2‑ізо­тіо­ціано­бензонітрил **(2.02f)** та варіювати замісник завдяки використанню різних амінів, у той час як синтез за способом **(А)** з використанням ізотіоціанатів потребує значно більших зусиль та потребує одержання кожного ізотіоціанату **(2.02a-e)**. Крім того, вихід продуктів зменшується завдяки виділенню HCl при синтезі ізотіоціанатів **(2.02a-e)**: HCl утворює амонійні солі з високоосновними амінами, які переходять у водну фазу реакційного розчину.

Схема 3



Ще однією перевагою способу (Б) є можливість вводити в реакцію аміни, ізотіоціанати яких отримати неможливо (наприклад, α-амінокислоти та деякі інші біфункціональні сполуки).

При взаємодії 2‑ізо­тіо­ціано­бензо­ніт­ри­лу (**2.02f**) з амінами (**2.01b-f**) спочатку утворюються відповідні 3-R-4-іміно-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-2-тіони (**2.03а-e**), які перегруповуються у відповідні 4-R-амінохіназолін-2-тіони (**2.04а-e**) за умов реакції Дімрота. В нашому випадку перегрупування Дімрота відбувається в безводних умовах і обумовлено нестабільністю проміжних 3-R-4-іміно-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-2-тіонів (**2.03а-e**).

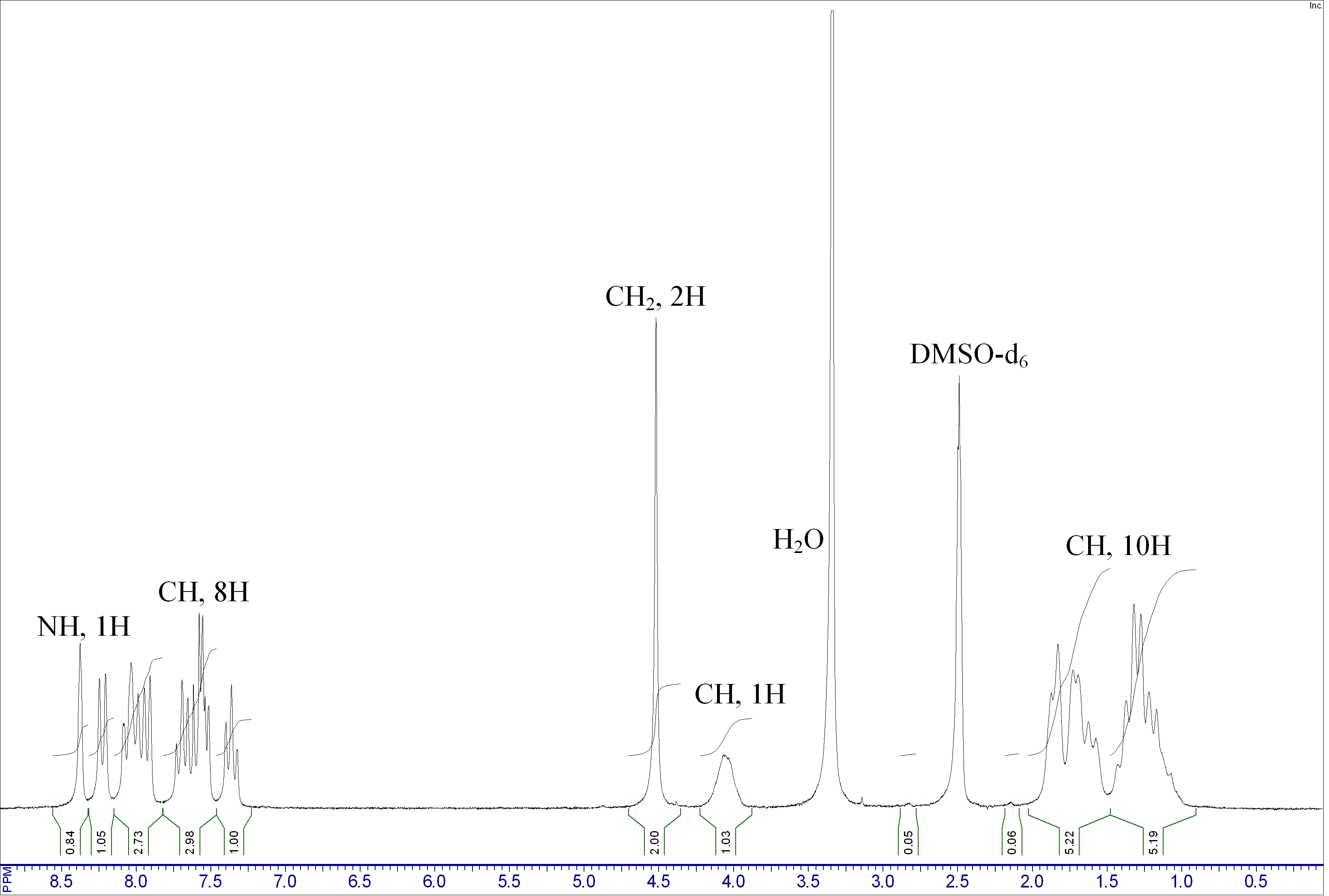
Ми дослідили взаємодію 2-ізотіоціанобензонітрилу **(2.02f)** з амінами (**2.01b-f**) та встановили, що первинні аміни загальної формули RCH2NH2, наприклад, бензиламіни, швидко утворюють відповідні 4-R-амінохіназолін-2-тіони **(2.04a-b)**. Реакція в CHCl3 відбувається за декілька хвилин при кімнатній температурі. При про­ве­денні реакції в киплячому CHCl3 протягом 1 години утворюється 4-R-амінохіназолін-2-тіон **(2.04c)**. Для доведення будови отриманих речовин використовували методи ІЧ-, УФ- та ЯМР 1Н-спектроскопії. Аналіз даних ЯМР 1Н- спектрів повністю підтвердив будову одержаних 4-R-амінохіназолін-2-тіонів. Положення сигналу 4-NH протона в спектрах ЯМР 1Н одержаних хіназолін-2-тіонів (**2.04a-e**) залежить від природи замісника R. Так, у спектрі 4-(циклогексиламіно)-2(1Н)-хіназолінтіону (**2.04c**) цей сигнал розташований при 8.20 м.ч., 4‑(бензіламіно)-2(1Н)-хіназолінтіонів (**2.04a-b**) – при 9,4 м.ч., а 4‑(феніламіно)-2(1Н)-хіназолінтіонів (**2.04d-e**) – при 9,8 – 10,0 м.ч. Така істотна залежність розташування сигналу NH протона від природи замісника узгоджується з будовою 4-амінохіназолін-2-тіонів (**2.04a-e**) і не підтверджує будову імінопохідних- 4-іміно-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-2-тіонів (**2.03a-e**). Крім того, сигнал NH протона у циклогексиламінохіназолін-2-тіоні (**2.04c**) проявляється у вигляді дублету, а не синглету, що є ще одним доказом існування зазначених сполук в аміноформі.

Для розширення класу отриманих сполук було проведено їх алкілування алкілгалогенідами (**2.05 a-h**). Тіоксогрупа в 2-тіоксохіназоліновій структурі може існувати в тіольній формі, тому можлива реакція алкілування за атомом сульфуру. В зв’язку з цим нами було розроблено методику алкілування базових структур (**2.04 а-е**) алкілгалогенідами (Схема 4).

Схема 4



Характерною ознакою ЯМР 1Н-спектрів алкілованих похідних (**2.06a-t**) є відсутність сигналу протону 1-NH в порівнянні з спектрами вихідних сполук (**2.04a-e**) (Рис.1).





*Рис.1.* ЯМР 1Н **-** спектр 2-[(4-нітробензил)сульфаніл]-N-(циклогексил)-4‑хіназолінаміну (**2.06i).**

Для остаточного доведення структури синтезованих сполук, напрямку алкілування та можливості проходження перегрупування Дімрота, було проведено рентгеноструктурне дослідження 2-[(4-нітробензил)сульфаніл]-N-(циклогексил)-4-хіназо-лінаміну (**2.06i**) (Рис. 2).

Зазначені дослідження показали, що кристал містить одну молекулу розчинника – етанолу на дві молекули речовини (**2.06i**) (Рис. 2).

|  |  |
| --- | --- |
|  | 21-1 |

*Рис.2.* Просторова будова молекули 2‑[(4‑нітро­бен­зил)су­льфа­ніл]-N-(циклогексил)-4-хіназолінаміну (**2.06i)**  за даними РСА.

Структуру розраховано прямим методом з використанням методу найменших квадратів в анізотропному приближенні (розупорядочені атоми молекули розчинника уточнено ізотропно з наложенням геометричних обмежень). Атоми гідрогену введено геометрично та уточнено приєднаними до відповідних негідрогенних атомів. Кінцеві значення показників достовірності: RF=0.0264, wR2=0.0456 за спостерігаємим відображенням та RF=0.0523 і wR2=0.0526 за всіма незалежними відображеннями, S=0.634.

Всі розрахунки та ілюстрації проведені за програмою SHELXTL PLUS.

Молекула сполуки (**2.06i)** містить хіназоліновий фрагмент (атоми N1, C2, N3, C4-C10), який є плоским з точністю 0.022Å. Атом Нітрогену аміногрупи N2 відхиляється від площини цього фрагменту на 0.030Å. Найбільше відхилення від середньоквадратичної площини, спостерігається для атому N3 (-0.037Å), що зумовлено, вірогідно, стеричним ускладненням атому N3 з третинним атомом Гідрогену Н18А (2.45Å) циклогексильної групи, що приєднана до атому N2 аміногрупи та має конформацію крісла. Стеричне ускладнення спостерігається також між атомами Гідрогену аміногрупи Н2а та Н6а (2.09Å).

Фенільне ядро в молекулі є плоским з точністю 0.005Å. Атом метиленової групи С11 відхиляється від його площини на –0.085Å, вірогідно, також внаслідок стеричного ускладнення між атомом Гідрогену Н11b й атомом N3 хіназолінового ядра (2.44Å). Атоми нітрогрупи N4, O1 і О2 відхиляються від площини фенільного кільця відповідно на –0.039, –0.010 та –0.207Å і не утворюють скорочених контактів з іншими атомами. Взаємне розташування хіназолінового та фенільних ядер характеризується торсіонними кутами C11–S1–C2–N1 177.6(1)º, C2–S1–C11–C12 –85.6(1)º, S1–C11–C12–C13 –49.4(2)º та кутом між площинами кілець 74.51(4)º (Рис.2).

Молекула етанолу (1/2 молекули на 1 молекулу речовини) є двічі розупорядоченою – по-перше, тому що вона займає положення поруч з центром симетрії та не має власного центру симетрії, а по-друге, тому що атом Оксигену О3 і метильний атом С25 можуть мінятися місцями відносно атому С24. В одному з цих положень атом О3 може утворювати водневий зв’язок з атомом N1, а в іншому – з атомом N2 аміногрупи сусідніх молекул.

Таким чином, на прикладі 2-[(4-нітробензил)сульфаніл]-N-(цикло-гексил)-4-хіназолінаміну **(2.06і),** завдякивикористанню комплексних інструментальних методів дослідження та рентгеноструктурного аналізу ми повністю підтвердили структуру отриманих сполук і довели, що відбувається перегрупування Дімрота та алкілування за атомом сульфуру.

**3**. **Постадійне перетворення 2,4,6,8-тетрахлоропіримідо­[5,4‑d]­піри­міди­ну**

**у 2,4,6,8-тетразаміщені піримідо­[5,4‑d]­піри­мі­дини**

Піримідо[5,4-d]піримідини – недостатньо вивчені гетероциклічні си­с­те­ми, які викликають інтерес в контексті можливості створення препаратів струк­турно подібних до пуринів. Останнім часом особливу зацікавленість ви­к­ликають інгібітори циклінзалежних кіназ (ЦЗК), наприклад, похідні 2-аміно-6-циклогексилметокси-пурину.

Формування симетричних тризаміщених піримідо[5,4-d]піримідинів з замісниками в положеннях 4 та 8 сполуки **(3.02а-b)**, відбувається при взаємодії 2,4,6,8-те-трахлоропіримідо[5,4-d]піримідину (TCPP) (**3.01**) з двократним надлишком нуклеофілу. При обробці сполук **(3.02а-b)** двократним надлишком 2-етаноламіну утворюється продукт **(3.03а-b)**.

Як інтермедіати зазначеної реакції можливо утворюються тризаміщенні похідні **(3.04а-b)** (ТСХ-контроль), при обробці яких2-етаноламіном утворюються речовини **(3.03а-b)** (схема 5).

Також було вивчено, послідовна взаємодія ТССР (**3.01**) з еквімолярними кількостями різних амінів, та отримано сполуки **(3.05а-с)**,при каталітичному відновленні яких було отримано, триамінопохідні **(3.06а-с)** (схема 6).

Для доведення напрямку заміщення атому галогену в 2,6-дихлор-4,8-R1,R2-диамінопіримідо[5,4-d]піримідинах, було проведено рентгеноструктурне дослідження продукту реакції сполуки 2-(4-бензиламіно-8-метиламіно-піримідо[5,4-d]піри-мідин)-етаноламіну-2 **(3.06с)** (Рис.3).

###### Схема 5



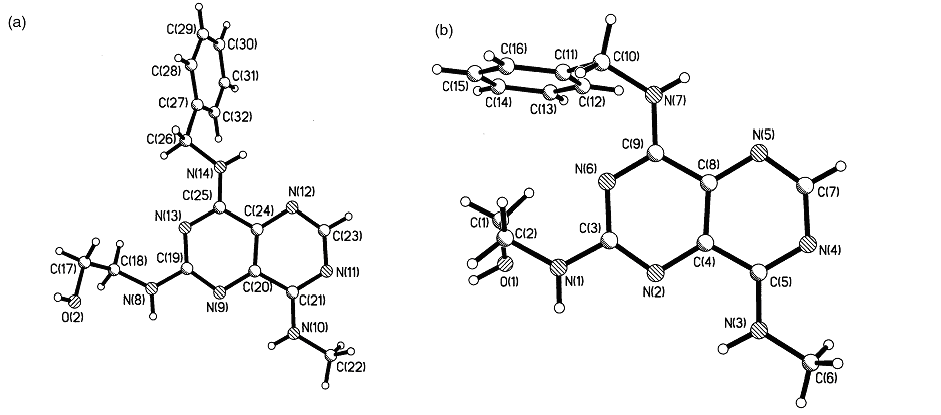
Схема 6



Регіоселективність, що спостерігається, стосується здатності де­ло­ка­лі­зо­вувати негативний заряд, що з’являється внаслідок нуклеофільної атаки на C-2/C-6 та C‑4/C-8. Атака на C-4/C-8 дає різновид, в якому негативний заряд на нітрогені (наприклад N-3) може бути делокалізований на сусідньому CN‑зв’яз­ку, тоді як атака на C-2/C-6 не приводить до стабілізації взаємодії. При взаємодії з нуклеофільними реагентами, утворюються здебільшого продукти -заміщення. Переважний напрям заміщення в -положення зумовлений тим, що, по-перше, в -положенні TCPP електронна густина нижче, ніж у -положенні (статичний фактор), а по-друге, при атаці нуклеофілу в -положення утворюється стабільніший, а тому енергетично більш вигідний для молекули -комплекс, ніж при атаці в -положення (динамічний фактор). Тому при нуклеофільному заміщенні в -положенні утворюється -ком-плекс, в якому негативний заряд може бути делокалізований без порушення ароматичної системи сусіднього кільця, тоді як у -комплексі, що утворює­ться при заміщенні в -положенні, делокалізація негативного заряду можлива тільки за рахунок порушення ароматичної систе­ми сусіднього кільця, що спричиняє додаткову витрату енергії.

Для остаточного доведення напрямку синтезу, та структури синтезованих сполук, було проведено рентгеноструктурний аналіз 2-(4-бензиламіно-8-метиламіно-піримідо[5,4-d]піримідин)-етаноламін-2 **(C-2)** ізомеру (рис. 3). Виходячи з кристалографічних даних існують два конфомери: *анти-* та *гош-* відносно зв’зків N14-C26 і

N7-C10 (рис. 2). Вони зв'язані разом системою водневих зв'язків, що залучає усі вісім донорів O-H і N-H з N атомами систем піримідо[5,4-d]піримідину як акцепторів. Відстані О…N і N…N мають значення в межах від 2.72 до 3.17 Å. Існує також приблизно паралельне укладання піримідо[5,4-d]піримідину і фенільних кілець в різних напрямках у кристалічній структурі. Ця комбінація взаємодії атомів молекули через водневий зв’язок і гідрофобних взаємодій укладання в кристалічній комірці, що може пояснити слабку розчинність похідних піримідо[5,4-d]піримідину. Усі екзоциклічні C-N зв'язки, пов'язані з кільцем піримідо[5,4-d]піримідину, відносно короткі [1.34 Å: N14-C25 (1.333), N10-C21 (1.333), N8-C19 (1.355); нумерація атомів згідно з позначенням кристалічної структури], і приблизно та ж сама довжина як подвійний зв'язок вуглець-вуглець в молекулі етену (1.33 Å), що обумовлює частковий подвійний характер зв'язку. Відповідні дані для C-алкіл-N зв'язків, порівняно, великі [0.1 Å: N14-C26 (1.464), N10-C22 (1.464), N8-C18 (1.450)], що характерно для некон'югованого одинарного зв'язку вуглець-нітроген (Рис. 3).



*Рис.3.* *Анти-* (a) і *гош-* (b) конформери, що спостерігаються у кристалічній структурі 2-(4-бензиламіно-8-метиламіно-піримідо[5,4-d]піримідин)-етаноламіну-2 **(3.06с)**.

1. **Комп’ютерне прогнозування та дослідження біологічної дії**

**синтезованих сполук**

Для прогнозу спектру біологічної активності по структурній формулі хімічної сполуки була використана комп’ютерна програма PASS (Prediction of Activity Spec­t­ra for Substances), яка дає можливість оцінювати фармакологічні ефекти, механізми дії та специфічну токсичність сполуки та забезпечує прогнозування всього спектру ак­тивності сполуки, включаючи як основну дію, так і можливі побічні ефекти.

Для проведення PASS-прогнозу нами обрано синтезовані сполуки, для яких було обчислено біологічні властивості за допомогою програми PASS з метою визначення напрямку практичних біологічних досліджень. Аналіз результатів з використанням PASS-пакету виявив ймовірну біологічну дію сполук, похідних піримідинтіону, хіназолінтіону та піримідо[5,4-d]піримідину та дозволив спланувати цілеспрямова­ний по­шук серед синтезованих сполук речовин з дією на ЦНС, діуретичною, протизапальною та анальгетичною дією.

Тестування синтезованих сполук на анальгетичну, антиексудативну, діуретичну дію та дію на ЦНС було проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлєвої.

Вивчення анальгетичної активностісинтезованих сполук похідних піримідинтіону, хіназолінтіону та піримідо[5,4-d]піримідину, вив­чали на моделі оцтово-кислих корчів у щурів. Вплив сполук на розвиток ноцицеп­тивної реакції оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі щурів у порівнянні з контрольною. Найбільшу ефективність виявила речовина 2-[4-аміно-5-(тіофен-2‑сульфоніл)-пірімідин-2-ілсульфаніл]-N-*о*-толілацетамід, його ЕД50 дорівнює 0,51 мг/кг та переважає ЕД50 інших сполук у 1,2- 4,4 рази, а препарат порівняння вольтарен (5 мг/кг) – у 9,8 рази.

У деяких сполук, похідних піримідинтіону, хіназолінтіону та піримідо[5,4-d]піримі-дину, також встановлено рі­зна за ступенем вираженості дія на ЦНС, так наприклад 2-[4-аміно-5-(тіофен-2-сульфоніл)-пірімідин-2-ілсульфаніл]-N-*о*-толілацетамід потенціює дію барбітуратів, подовжуючи етаміналовий сон у 24,4 рази.

Вивчення гострої токсичності найбільш активних похідних 2-[4-аміно-5-(тіофен-2-сульфоніл)-пірімідин-2-ілсульфаніл]-N-*о*-толілацетамід з використанням двох методів за Т.В.Пастушенко та за В.Б.Прозоровським при одноразовому пероральному введенні мишам дозволило вста­новити, що всі речовини відносяться до групи практично та відносно нешкідливих за класифі­ка­цією К.К.Сидорова (їх ЛД50 складає більше за 15000 мг/кг).

За результатами досліджень найбільш перспективну субстанцію, яка виявила значну анальгетичну активність – 2-[4-аміно-5-(тіофен-2-сульфоніл)-пірімідин-2-ілсульфаніл]-N-*о*-толілацетамід запропоновано для поглибленого фармакологічного вивчення. На зазначену субстанцію розроблено проект АНД.

**В И С Н О В К И**

1. Синтезовано нова група біологічно активних сполук, що містять піримідиновий фрагмент. Будову синтезованих речовин підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР 1Н -спек­тро­с­копії, РСА.
2. Синтезовано мало вивчені 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н-піримідинтіони-2 та 4-аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіони-2, та продукти їх алкілування з метою пошуку нових біологічно активних сполук.
3. Встановлено що для синтезу похідних 4-амінохіназолін-2-тіонів, препаративним методом є взаємодія 2-ізотіоціанобензонітрилу з амінами, в умовах реакції перегрупування Дімрота, а також проведено та досліджено реакції алкілування 4-амінохіназолін-2-тіонів.
4. Направлення алкілування вивчалося за допомогою методів РСА та ЯМР 1Н -спек­тро­с­копії, доведено що при взаємодії 4-амінохіназолін-2-тіонів з алкілуючими агентами, утворюються S-алкіловані похідні.
5. Для раціонального синтезу 2,4,6,8-тетразаміщених піримідо[5,4‑d]пі­ра­міди-нів, потенційних міметиків пурину, було вивчено послідовні реакції нуклеофільного заміщення 2,4,6,8-тетрахлорпіримідо[5,4-d]піримідину.
6. З використанням програми PASS було спрогнозовано вірогідну біологічну дію 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н-піримідинтіонів-2, 4-аміно-5‑(2‑тіє­ніл-сульфоніл)-1Н-піримідинтіонів-2 та продуктів їх алкілування, а також 4‑R-амінохіназолін-тіонів-2 та продуктів їх алкілування. Знайдено, що для них найбільш вірогідна є анальгетична, про­ти­ві­русна, антитоксоплазмозна дія та дія на ЦНС.
7. За результатами проведеного фармакологічного скринінгу виявлено, що 4-амі-но-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіон-2-N-*о*-толілацетамід є нетоксичним (“відносно нешкідливим” за класифікацією К.К.Сидорова), та проявляє до­сить високий рівень анальгетичної дії, та дії на ЦНС.
8. 4-Аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіон-2-N-*о*-толілоцетамід запропоновано для поглибленого фармакологічного дослідження. На зазначену субстанцію розроблено проект АНД.
9. Встановлено закономірності залежності для сентизованих сполук в зв’язку "будова — біологічна дія".

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Синтез 2-R1-6-R2-4,8-біс-(4-метоксианіліно)піримідо[5,4-d]піримідинів / О.В. Колесніков, В.П. Черних, С.В. Русанова, С.М. Коваленко //Фармацевтичний часопис.– 2007.– №3.–С.27–31. (*Особистий вне­сок* – виконання експерименту, обробка та аналіз експериментальних даних)
2. Колесніков О.В., Черних В.П., Русанова С.В. Постадійне перетворення 2,4,6,8‑тетрахлоропіримідо[5,4‑d]піримідину у 2,4,6,8‑тетразаміщені піримідо[5,4‑d]пі­римідини // Запорожский медецинский журнал. – 2007. – № 4(43). – С. 158–160. (*Особистий внесок* – планування та здійснення експерименту, аналіз та оформлення результатів синтетичних фізико-хімічних та біологічних досліджень)
3. Алкілування похідних 4-амінохіназолін-2-тіонів / О.В. Колесніков, С.М. Коваленко, В.П. Черних, О.Г. Друшляк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – №3(19). – С. 22–27. (*Особистий внесок* –обробка та аналіз результатів літературного пошуку, експериментальних даних)
4. Синтез 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионов-2 и продуктов их алкилирования / А.В. Колесников, С.Н. Коваленко, В.П. Черных, О.В. Заремба // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – №1(17). – С.55–60. (*Особистий внесок* – виконання експерименту, обробка та аналіз даних біологічних доліджень)
5. Синтез и виртуальный скрининг производных 4-аминохиназолин-2-тионов / А.В. Колесников, С.Н. Коваленко, В.П. Черных, А.Г. Друшляк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2006. – №4(16). – С. 41–44. (*Особистий внесок* – аналіз огляда літературних джерел, виконання експерименту, обробка та аналіз експериментальних даних)
6. Колесніков О.В., Шемчук Л.А., Черних В.П. Синтез нових потенційно біологічно активних сполук на основі 5-гідразинооротової кислоти та їх хімічні перетворення // Вісник фармації. – 2003. – №3(35). – С. 3–6. (*Особистий внесок* – здійснення експерименту, обробка та аналіз експериментальних даних)
7. Синтез конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4,6-триаміно-1,2-дигідро-2-піримідинтіону / О.В. Колесніков, Л.А. Шемчук, В.П Черних., Х.М. Канаан // Вісник фармації. – 2002. – №4(32). – С. 3–6. (*Особистий внесок* – вико­нання експерименту, участь при обробці та аналізі експериментальних даних)
8. Колесніков О.В., Шемчук Л.А., Черних В.П. Синтез нових гетероциклічних сполук на основі 7-R-6-метил-1,7-дигідропі-римідо[5,4-d]піримідин-2,4,8-(3Н)-тріону // Вісник фармації. – 2002. – №1(29). – С. 10–13. (*Особистий внесок* – здійснення синтезу об’єктів дослідження, обговорення результатів)
9. Колесніков О.В. Синтез 2-R1-6-R2-4,8-біс-(4-метоксианілі-но)піримідо[5,4-d]піримідинів // Тези доповідей X конференції “Молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України”. – Одеса, 2007. – С. 22.
10. Алкілування похідних 4-амінохіназолін-2-тіонів / О.В. Колесніков, С.М. Коваленко, В.П. Черних, О.Г. Друшляк // Тези доповідей ХХІ укр. конф. з органічної хімії. – Чернігів, 2007. – С.194.
11. Синтез 4-амино-5-(арил(тиенил)сульфонил)-1Н-пиримидинтионов-2 и продуктов их алкилирования / А.В. Колесников, С.Н. Коваленко, В.П. Черных, О.В. Заремба, Казмірчук В.В. // Тези доповідей на конференції присвяченій 120-річчю Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова “Пошук та розробка нових профілактичних і лікувальних протимікробних засобів, антисептиків, дезінфектантів та пробіотиків”– Харків, 2006. – С.111–112.
12. Колесніков О.В., Шемчук Л.А., Черних В.П. PASS-скринінг похідних піримідину //Тези доповідей на конференції Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики “Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки та освіти” – Запоріжжя, 2004 – С.193–199.
13. Колесников А.В., Шемчук Л.А., Черних В.П. Синтез нових гетероциклических соединений на основе оротовой кислоты// Тези доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”. – Харків, 2003. – С. 160–161.
14. Колесников А.В., Шемчук Л.А., Черних В.П. Синтез нових гетероциклических соединений на основе 5-аминооротовой кислоты// Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції “Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії”. – Харків, 2003. – С. 44.
15. Колесніков О.В., Шемчук Л.А., Черних В.П. Синтез біциклічних та трициклічних сполук на основі 1,4,6-тріаміно-1,2-дигідро-2-піримідинтіону // Тези доповідей Всеукр. науково-практичної конф. “Фармація ХХІ століття”. – Харків, 2002. – С. 17-18.
16. Колесніков О.В., Шемчук Л.А., Черних В.П. Синтез і хімічні перетврення 6-аміно-1-ацил-2,4-діоксо-(2-тіо-4-оксопіримідинів) // Тези доповідей ХІХ укр. конф. з органічної хімії. – Львів, 2001. – С. 230.

#### Анотація

**Колесніков О.В.** “**Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність похідних піримідинтіону, хіназолінтіону та піримідо[5,4-d]піримідину**”. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спе­ціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фарма­цевтичний університет, Харків, 2007.

Синтезовано мало вивчені 4-аміно-5-арилсульфоніл-1Н-піримідинтіони-2 та

4-аміно-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіони-2, та продукти їх алкілування.

Встановлено що для синтезу похідних 4-амінохіназолін-2-тіонів, препаративним методом є взаємодія 2-ізотіоціанобензонітрилів з амінами. Утворення 4-амі-нохіназолін-2-тіонів відбувається за умов реакції Дімрота. Для розширення класу отриманих сполук було проведено їх алкілування алкілгалогенідами. Для остаточного доведення структури синтезованих сполук, напрямку алкілування та можливості проходження перегрупування Дімрота, було проведено рентгеноструктурне дослідження 2-[(4-нітробензіл)сульфаніл]-N-(циклогексил)-4-хіназолінаміну.

Для раціонального синтезу 2,4,6,8-тетразаміщених піримідо[5,4‑d]пі­ри­мідинів, потенційних міметиків пурину, було вивчено послідовні реакції нуклеофільного заміщення (ТСРР) 2,4,6,8-тетрахлорпіримідо[5,4-d]піримідину.

Завдякивикористанню комплексних інструментальних методів дослідження та рентгеноструктурного аналізу ми повністю підтвердили структуру отриманих сполук і довели, що відбувається перегрупування Дімрота та алкілування за атомом сульфуру.

Структуру синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ, УФ/Вид, ЯМР 1Н-спектроскопії, хромато-мас-спе­к­­т­ро­мет­рії та рентгеноструктурним дослідженням.

Вірогідну біологічну активність похідних 4-аміно-5-арил-(2-тієніл)-сульфоніл-1Н-піри­мі­дин­тионов-2 та продуктів їх алкілування, похідних 4-амінохіназолін-2-ті-онів та продуктів їх алкілування та похідних 2,4,6,8-тетра-заміщених піримідо­[5,4‑d]­піри­мі­динів було спро­гно­зова­но за допомогою розрахункової програми PASS.

За результатами проведеного фармакологічного скринінгу виявлено, що 4-амі-но-5-(2-тієнілсульфоніл)-1Н-піримідинтіон-2-N-*о*-толілацетамід є відносно не­ток­сичним, та проявляє високий рівень анальгетичної дії яка перевершує анальгетичну активність вольтарена у 9,8 рази та дії на ЦНС. Цю речовину запропоновано для поглибленого фармакологічного до­слідження. На вказану субстанцію розроблено проект АНД.

**Ключові слова:** синтез, піримідинтіони, хіназолінтіони, рециклізація, піримідо[5,4-d]піримідин, прогнозування, біологічна активність, анальгетик, перегрупування Дімрота.

#### Анотация

**Колесников А.В.** “**Синтез, химические превращения и биологическая активность производных пиримидинтиона, хиназолинтиона и пиримидо[5,4-d]пиримидина**”. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2007.

Диссертация посвящена поиску новых биологически активных соединений среди производных пиримидинтиона, хиназолинтиона и пиримидо[5,4-d]пиримидина.

Синтезированы, мало изученые 4-амино-5-арилсульфонил-1Н-пирими-динтионы-2 та 4-амино-5-(2-тиенилсульфонил)-1Н-пиримидинтионы-2 и продукты их алкилирования.

Установленно что для синтеза производных 4-аминохиназолин-2-тионов, препаративным методом является взаемодействие 2-изотиоцианобензонитрилов с аминами. Образование 4-аминохиназолин-2-тионов происходит в условиях реакции Димрота. Синтез 4-аминохиназолин-2-тионов по этому пути, имеет свои плюсы, появляеться возможность вводить в реакцию амины, изотиоцианаты которых получить невозможно (например, α-аминокислоты и другие бифункциональные соединения).

Для окончательного подтверждения структуры синтезированых соединений, направления алкилирования и возможности прохождения перегрупировки Димрота, было проведено рентгеноструктурное исследование 2-[(4-нитробензил)сульфанил]-N-(циклогексил)-4-хиназолинамина.

Для рационального синтеза 2,4,6,8-тетразамещеных пиримидо[5,4‑d]пи­ри­мидинов, потенциальных миметиков пурина, были изучены последовательные реакции нуклеофильного замещения (ТСРР) 2,4,6,8-тетрахлорпиримидо[5,4-d]пири-мидина.

Строение синтезированных веществ подтверждено данными элементного анали­за, ИК, УФ/Вид, ЯМР 1Н-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Структура 2-[(4-нитробензил)сульфанил]-N-(циклогексил)-4-хиназолинамина и2-(4-бен-зиламино-8-метиламино-пиримидо[5,4-d]пиримидин)-этаноламина-2 **(С-2)** изомера была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа кристаллов 2-(4-бензиламино-8-метиламино-пиримидо[5,4-d]пиримидин)-этанолмина-2 **(С-2)** соответственно.

Использование расчетной программы PASS позволило спрогнозировать био­логическую активность производных 4-амино-5-арил-(2-тиенил)-сульфонил-1Н-пири­ми­дин­тионов-2 и продуктов их алкилирования, производных 4-амино-хиназолин-2-тионов и продуктов их алкилирования и производных 2,4,6,8-тетра-замещённых пиримидо­[5,4‑d]­пири­ми­динов как возможных анальгетических средств а также лекарственных средств действующих на ЦНС.

По результатам проведенного фармакологического скрининга установлено, что 4-амино-5-(2-тиенилсульфонил)-1Н-пиримидинтион-2-N-*о*-толилоцетамид относительно безвреден и проявляет высокий уровень анальге­тического действия и действия на ЦНС, по анальгетической активности это соединение превосходит вольтарен в 9,8 раз. Поэтому 4-амино-5-(2-тиенилсульфонил)-1Н-пиримидинтион-2-N-*о*-толилоцетамид был предложен для углу­бленного фармакологического исследования. На указанное вещество разработан про­ект аналитической и нормативной документации.

**Ключевые слова:** синтез, пиримидинтионы, хиназолинтионы, рециклизация, пиримидо[5,4-d]пиримидины, прогнозирование, биологическая активность, ана­ль­гетик, перегруппировка Димрота.

**Summary**

**Kolesnikov A.V.** “Derivatives of a pyrimidinthiones, quinazolinethiones and pyrimido[5,4-d]pyrimidine synthesis, chemical transformation and biological activity”. – Manuscript.

Thesis for the Ph.D. in Pharmacy in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2007.

Less studied 4-amino-5-arylsulfonyl-1H-pyrimidinethiones-2 and 4-amino-5-(2-thienylsulfonyl)-1H-pyrimidinthiones-2 and products of their alkylation were synthesized.

It has been found that for the synthesis of 4-aminoquinazoline-2-thiones derivatives interaction of 2-isothiocyanobenzonitriles with amines can be used. Formation of an 4-aminoquinazoline-2-thiones takes place under Dymrot’s reaction conditions. For expansion of class of the got connections it was conducted them alkilation. For the final leading to of structure of the synthesized connections, direction of alkilations and possibility of passing regrouping of Dymrot’s, X-ray analysis. For the rational synthesis of an 2,4,6,8-tetrasubstituted pyrimido[5,4-d]pyrimidines which are potential purine mimetics, subsequent nucleophilic substitution reactions of an 2,4,6,8-tetrasubstituted pyrimido[5,4-d]pyrimidines (TCPP) has been studied.

The structure of obtained compounds has been confirmed by data of IR-, UV/Vis-, NMR-, chromato-mass-spectra characteristics and X-ray analysis.

Possible biological action of an 4-amino-5-(2-thienylsulfonyl)-1H-pyrimidinthiones-2 derivatives and products of their alkylation, 4-aminoquinazoline-2-thiones derivatives and products of their alkylation and 2,4,6,8-tetrasubstituted pyrimido[5,4-d]pyrimidines derivatives has been predicted by PASS software. Virtual screening program PASS of the synthesized compounds was carried out, taking into account its results, pharmacological researches were carried out.

According to the results of the pharmacological screening was observed that 4-amino-5-(2-thienylsulfofnyl)-1H-pyrimidinethione-2-N-*o*-tolylacetamide is com-parative non-toxic and possess high level analgesic and action on the CNS. This substance is recommended for the further pharmacological studying and project of an analytical and technical documentation for this substance has been developed.

**Key words:** synthesis, pyimidithiones, quinazolinethiones, recyclization, pyrimido[5,4-d]pyrimidine, PASS prediction, biological action, analgesic, Dymrot’s rearrangement.

Підписано до друку 11.12.2007 р. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографія.

Умов. друк. арк. 1,1. Тираж 100 прим. Замов. №125

Надруковано ФОП "Азамаєва В.П."

Свідоцтво про державну реєстрацію В02 № 229277 від 06.06.2001 р.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру

видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

Серія ХЛ № 134 від 23.02.05 р.

м. Харків, вул. Познанська 6, к. 84 тел. 362-01-52

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>