

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 547.71.8 : 54.057 : 547.495.2 : 66.095.1 : 66.095.252
DOI

СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ 3-АМІНО-2-R-7-(R'-ФЕНІЛ)-3H-ТІЄНО[3,2-D]ПІРИМІДИН-4-ОНІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

© Ю. О. Овсяникова, К. М. Ситнік, Л. А. Шемчук, А. Л. Загайко, В. П. Филимоненко
Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у роботі описано синтез нових функціоналізованих похідних 3-аміно-2-R-7-(R'-феніл)-3H-тієно[2,3-d]піримідин-4-ону за аміногрупою в положенні 3. Зокрема, одержано продукти ацилювання хлороангідридами карбонових кислот, метансульфонамід, несиметричні сечовини, Шиффові основи та N-пірильне похідне. Серед синтезованих сполук знайдена речовина з антидіабетичною активністю, введення якої достовірно попереджало зростання рівня глюкози, рівня інсуліну, вмісту ліпідів порівняно з контрольною патологією.

Ключові слова: тієнопіримідин, реакційна здатність гетероциклів, антидіабетична активність.

Вступ. У попередній роботі [1] нами запропоновано ефективний метод синтезу нових гетероциклічних сполук – 3-аміно-2-R-7-(R'-феніл)-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-онів, який здійснювали взаємодією гідрозиду 3-аміно-4-(R-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти з аліфатичними карбоновими кислотами (схема 1). Синтез характеризується легкістю проведення та доступністю реагентів.

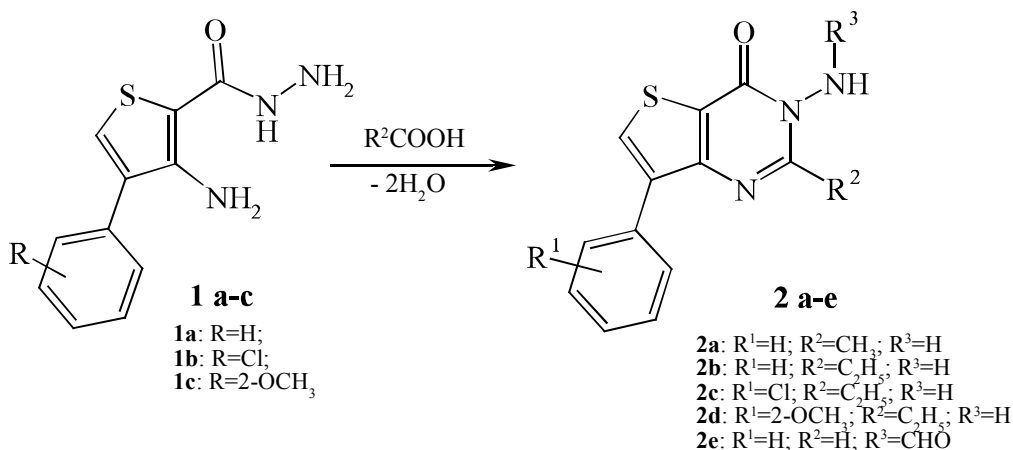
Варто зауважити, що подібні системи гетероконденсованих аналогів 3-аміно-піримідинону-4 були описані раніше. Проте для їх синтезу пропонувалися багатостадійні процеси на основі конденсації з гідразин гідратом із тривалим часом проведення [2, 3].

Крім того, знайдена нами реакція виявилася зручним і ефективним методом конструювання тієнопіримідинової системи з використанням доступ-

них реагентів в м'яких умовах, за рахунок того, що одержаний ряд сполук містить первинну аміногрупу в положенні 3. Традиційно для пошуку нових біологічно активних речовин використовують хімічну модифікацію. Таким чином, метою даної роботи було вивчення реакційної здатності 3-аміно-2-R-7-феніл-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону, дослідження хімічної модифікації аміногрупи в положенні 3 та проведення первинного фармакологічного скринінгу для одержаних сполук.

Методи дослідження. Температуру плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТП (М); показники термометра були перевірені за тест-речовинами з чіткими температурами плавлення. Спектри ПМП синтезованих сполук реєстрували на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота – 200МГц, розчинник – DMSO-D6, внутрішній стандарт

Схема 1



– ТМС. Елементний аналіз проводили на аналізаторі Carbo Erba CHNS-O EA 1108.

Загальна методика синтезу 3-N-ациламіно-2-R-7-(R'-феніл)-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-онів (3a – g)

1,29 г (0,005 Моль) 3-аміно-2-R-7-(R'-феніл)-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону розчиняли в мінімальній кількості (приблизно 10 мл) діоксану, додавали 0,0055 Моль відповідного хлороангідриду карбонової кислоти та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, виливали на воду. Утворений осад фільтрували, промивали водою на фільтрі та кристалізували із спирту. Виходи: 63–87 %.

Методика синтезу N-(2-метил-4-оксо-7-феніл-4H-тієно[3,2-d]піримідин-3-іл)-метансульфонаміду (4)

1,29 г (0,005 Моль) 3-аміно-2-R-7-(R'-феніл)-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону розчиняли у 5 мл диметилформаміду, додавали 1,59 г (0,015 Моль) прокаленого Na₂CO₃ та 0,43 мл (0,055 Моль) метансульфонілхлориду. Суміш нагрівали при перемішуванні протягом 30 хвилин при температурі 100 °С, після чого суміш охолоджували, виливали на воду. Утворений осад фільтрували, промивали водою на фільтрі та кристалізували із спирту. Вихід: 65 %.

Методика синтезу 1-(2-метил-4-оксо-7-феніл-4H-тієно[3,2-d]піримідин-3-іл)-3-фенілсечовина (5)

1,29 г (0,005 Моль) 3-аміно-2-R-7-(R'-феніл)-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону розчиняли у 5 мл диметилформаміду, додавали 0,6 мл (0,0055 Моль) фенілізоціанату. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Охолоджували, виливали на воду. Утворений осад фільтрували, промивали на фільтрі водним розчином спирту та кристалізували із суміші диметилформамід – пропанол-2. Вихід: 85 %.

Методика синтезу 2-метил-7-феніл-3-(пірил-1-іламіно)-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону (6)

1,29 г (0,005 Моль) 3-аміно-2-R-7-(R'-феніл)-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону розчиняли у 10 мл льодяної оцтової кислоти, додавали 0,78 мл (0,006 Моль) 2,5-диметокситетрагідрофурану. Суміш нагрівали протягом 2 годин зі зворотним холодильником та охолоджували. Утворений осад фільтрували, промивали водним розчином спирту та кристалізували із пропанолу-2. Вихід: 79 %.

Методика синтезу 2-метил-3-[(4-нітробензиліден)-аміно]-7-феніл-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону (7a)

1,29 г (0,005 Моль) 3-аміно-2-R-7-(R'-феніл)-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону розчиняли в мінімальній кількості пропанолу-2 (приблизно 50 мл). Додавали 0,83 г (0,0055 Моль) *p*-нітробензальдегіду та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували. Утворений осад фільтрували, промивали на фільтрі пропанолом-2. Вихід: 35 %.

Методика синтезу 3-(бензиліден-аміно)-2-метил-7-феніл-4a, 7a-дигідро-3H-тієно[2,3-d]піримідин-4-ону (7b)

1,6 г (0,005 Моль) бензиліденгідразиду 3-аміно-4-феніл-тіофен-2-карбонової кислоти розчиняли у 20 мл льодяної оцтової кислоти, додавали 0,39 мл (0,0055 Моль) ацетилхлориду та 1,23 (0,015 Моль) безводного ацетату натрію. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Охолоджували, виливали на 100 мл води. Утворений осад фільтрували, промивали водним спиртом та кристалізували із пропанолу-2. Вихід: 78 %.

Методика синтезу 4-нітробензиліденгідрозид 3-аміно-4-феніл-тіофен-2-карбонової кислоти (8a)

1,16 г (0,005 Моль) гідрозиду 3-аміно-4-феніл-тіофен-2-карбонової кислоти розчиняли у 10 мл спирту. Окремо 0,83 г (0,0055 Моль) *p*-нітробензальдегід розчиняли в 10 мл спирту. Нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували. Утворений осад фільтрували, промивали на фільтрі спиртом. Вихід: 81 %.

Методика синтезу 3-аміно-4-феніл-тіофен-2-карбонової кислоти бензиліден гідрозид (8b)

1,16 г (0,005 Моль) гідрозиду 3-аміно-4-феніл-тіофен-2-карбонової кислоти розчиняли у 10 мл спирту, додавали 0,56 мл (0,0055 Моль) бензальдегіду. Нагрівали до кипіння та залишали на ніч при кімнатній температурі. На наступний день утворений осад фільтрували, промивали спиртом. Вихід: 70 %.

Дослідження антидіабетичної активності.

Цукровий діабет моделювали тривалим введенням низьких доз дексаметазону, як описано у роботі [4]. Експеримент проводили на самцях щурів лінії Wistar вагою 160–200 г. Дослідні тварини були розділені на 8 груп: 1) інтактні тварини, які утримувалися на стандартному раціоні віварію; 2) тварини, яким підшкірно щодня вводили дексаметазон у дозі 2 мг/100 г маси тіла протягом 6-ти тижнів; та 6 груп тварин, яким вводили дексаметазон протягом 4-х тижнів і ще 2 тижні на фоні дексаметазону внутрішньошлунково вводили суспензію досліджуваних синтезованих речовин.

Тварини були декапітовані під хлоразолоуретановим наркозом. Об'єктом дослідження була сироватка крові. Вміст глюкози, інсуліну та вільних жирних кислот (ВЖК) визначали з використанням стандартних наборів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна). Рівень триацилгліцеролів (ТАГ) визначали з використанням стандартних наборів фірми «Lachema» (Чехія). Концентрацію холестерину (ХС) визначали за допомогою стандартних ферментативних холестеролоксидазних наборів фірми Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica (Німеччина). Вміст ТБК-реактивних продуктів (ТБК-РАП) визначали спектрофотометрично за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою [5]. Стан антиоксидантної системи оцінювали шляхом визначення концентрації віднов-

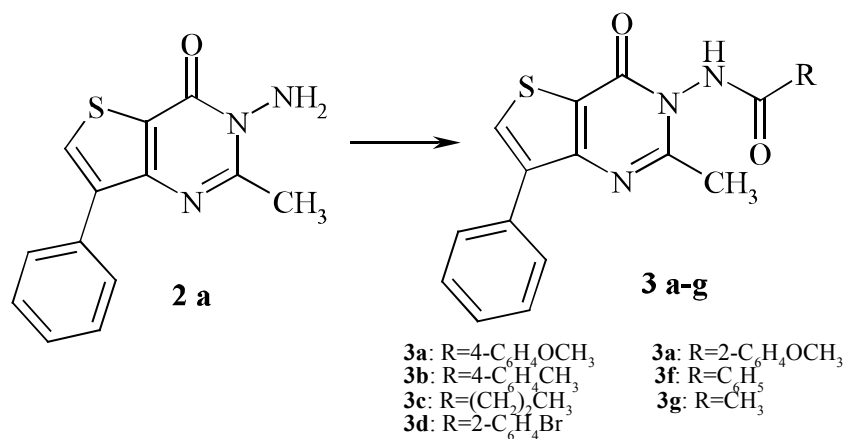
леного глутатіону [6]. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми STATISTICA (StatSoft Inc., США, версія 6.0). Значимість міжгрупових відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна-Уїтні.

Результати й обговорення. Одним із розповсюджених методів модифікації аміногрупи є реакція *N*-ацилювання. Потенційний інтерес пошуку біологічно активних сполук – похідних амідів кислот зумовлено рядом причин. По-перше, аміди кислот достатньо стійкі до гідролізу, тому діють всередині живого організму в незмінному вигляді. По-друге, особливо цікавим є те, що аміди кислот різної будови іноді виявляють абсолютно різні види активності, наприклад кордіамін

(стимулятор ЦНС) та нікодин (жовчогінний та проти-запальний засіб). Традиційно для синтезу амідів використовували сильні ацилюючі реагенти – хлороангідриди карбонових кислот. Аміді **3a-g** були одержані аналогічно – обробкою аміну **2a** відповідними хлороангідридами в середовищі діоксану (схема 2).

Будову амідів **3a-g** підтверджували методом ¹H-ЯМР-спектроскопії. Спектри характеризувалися зменшенням інтенсивності сигналу протонів NH порівняно з вихідною сполукою та зсувом в слабкі поля. Сигнал протонів NH-групи спостерігається в області 11 м.ч. Спектри також характеризувалися наявністю сигналів протонів, які відповідають ацильним фрагментам (табл. 1).

Схема 2



Таблиця 1. Спектри ПМР синтезованих сполук

Шифр	Хімічний зсув δ, м. ч.			
	NH (1H; с)	H(аром)	CH ₃ (3H, с)	Інші протони
1	2	3	4	5
3a	11,58	7,12 (2H, д, 3',5'-C ₆ H ₄ OCH ₃) J=8.8 Гц 7,35–7,52 (3H, м, <i>m+p</i> -Ph) 7,9–8,02 (4H, м, <i>o</i> -Ph + 2',6'-C ₆ H ₄ OCH ₃)	2,48	3,84 (3H, с, OCH ₃) 8,45 (1H, с, тіофен)
3b	11,67	7,30–7,55 (5H, м, <i>m+p</i> -Ph + 3',5'-C ₆ H ₄ OCH ₃) 7,80–8,00 (4H, м, <i>o</i> -Ph + 2',6'-C ₆ H ₄ OCH ₃)	2,49	2,36 (3H, с, C ₆ H ₄ CH ₃) 8,45 (1H, с, тіофен)
3c	11,12	7,30–7,50 (3H, м, <i>m+p</i> -Ph) 7,92 (2H, д, <i>o</i> -Ph) J=6.6 Гц	2,35	0,87–1,02 (3H, т, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 1,54–1,73 (2H, секс, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 2,26–2,49 (2H, м, -CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 8,42 (1H, с, тіофен)
3d	11,81	7,33–7,60 (5H, м, <i>m+p</i> -Ph + 3',5'-C ₆ H ₄ Br) 7,65–7,80 (2H, д, 2',6'-C ₆ H ₄ Br) 7,85–8,00 (2H, д, <i>o</i> -Ph)	2,59	8,46 (1H, с, тіофен)
3e	11,07	7,10 (1H, т, 5'-C ₆ H ₄ OCH ₃) 7,25 (1H, д, 3'-C ₆ H ₄ OCH ₃) J=8.8 Гц 7,34–7,68 (4H, м, <i>m+p</i> -Ph + 4'-C ₆ H ₄ OCH ₃) 7,84 (1H, д, 6'-C ₆ H ₄ OCH ₃) J=7.5 Гц 7,95 (2H, д, <i>o</i> -Ph)	2,49	3,93 (3H, с, OCH ₃) 8,45 (1H, с, тіофен)
3f	11,76	7,35–7,70 (6H, м, <i>m+p</i> -Ph + 3',4',5'-C ₆ H ₅) 7,90–8,01 (4H, м, <i>o</i> -Ph + 2',6'-C ₆ H ₅)	2,49	8,46 (1H, с, тіофен)

1	2	3	4	5
3g	11,15	7,35-7,55 (3H, м, <i>m+p</i> -Ph) 7,92 (2H, д, <i>o</i> -Ph) J=8.2 Гц	2,45	2,40 (3H, с, COCH ₃) 8,52 (1H, с, тіофен)
4	11,17	7,32-7,50 (3H, м, <i>m+p</i> -Ph) 7,86-7,97 (2H, д, <i>o</i> -Ph)	2,60	3,27 (3H, с, SO ₂ CH ₃) 8,45 (1H, с, тіофен)
5	9,15 9,50	6,83-6,98 (3H, м, 3',4',5'-C ₆ H ₅) 7,09-7,30 (3H, м, <i>m+p</i> -Ph) 7,50 (2H, д, <i>o</i> -Ph) 7,97 (2H, с, 2',6'-C ₆ H ₅)	2,50	8,41 (1H, с, тіофен)
6	-	7,37-7,50 (3H, м, <i>m+p</i> -Ph) 7,90-8,00 (2H, д, <i>o</i> -Ph)	2,19	6,24 (2H, д, α-піррол) J=2.4 Гц 7,08 (2H, т, β-піррол) J=2.4 Гц 8,49 (1H, с, тіофен)
7a	-	7,35-7,52 (3H, м, <i>m+p</i> -Ph) 7,55-7,70 (3H, м, 3',4',5'-Ar) 7,82-7,90 (4H, м, <i>o</i> -Ph + 2',6'-Ar)	2,52	8,40 (1H, с, тіофен) 8,92 (1H, с, NCH)
7b	-	7,35-7,50 (3H, м, <i>m+p</i> -Ph) 7,95 (2H, д, <i>o</i> -Ph) 8,25 (2H, д, 2',6'-Ar) 8,40 (2H, д, 3',5'-Ar)	2,57	8,45 (1H, с, тіофен) 9,5 (1H, с, NCH)
8a	11,40	7,30-7,52 (8H, м, <i>m+p</i> -Ph + 2',3',4',5',6'-Ar) 7,77 (2H, д, <i>o</i> -Ph) J=6.2 Гц		6,78 (2H, с, NH ₂) 7,70 (1H, с, CH) 8,05 (1H, с, тіофен)
8b	11,69	7,40-7,53 (5H, м, Ph) 8,01 (2H, д, 2',6'-Ar) 8,34 (2H, д, 3',5'-Ar)		6,82 (2H, с, NH ₂) 7,71 (1H, с, CH) 8,28 (1H, с, тіофен)

Іншим підходом до модифікації аміногрупи є взаємодія з метансульфохлоридом. Інтерес до продукту реакції зумовлений тим, що серед сульфонамідів існує багато відомих лікарських препаратів [7]. Реакцію проводили в середовищі диметилформаміду безпосередньою обробкою аміну **2a** метансульфонілхлоридом (схема 3).

Для зв'язування хлороводню, що виділяється, використовували натрію карбонат, який додавали безпосередньо до реакційної суміші. Цікаво зазначити, що за результатами роботи [8] при взаємодії аміну з метансульфохлоридом утворювався продукт біс-

взаємодії, лужним гідролізом якого отримували моносульфонамідну похідну з невеликим виходом.

Взаємодією амінів з ізоціанатами або ізотіоціанатами отримували відповідні сечовини або тіосечовини [9]. Подібним чином було здійснено синтез сполуки **5** (схема 4).

У реакції ізоціанат є більш активним, ніж його тіоаналог, тому нами було скорочено час реакції без використання триетиламіну як каталізатора.

Наступна модифікація аміногрупи в умовах реакції Паала-Кнорра призводила до утворення відповідного пірильного похідного **6**.

Схема 3

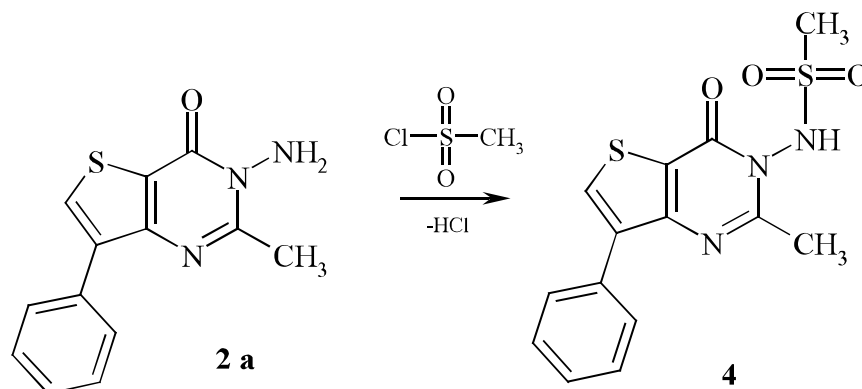


Схема 4

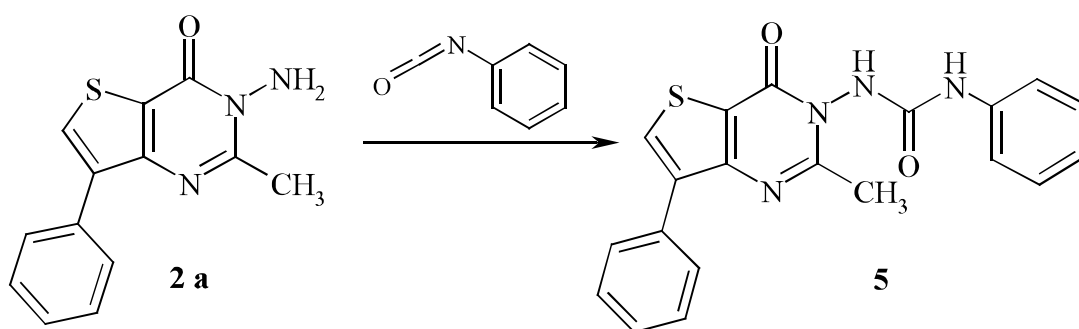
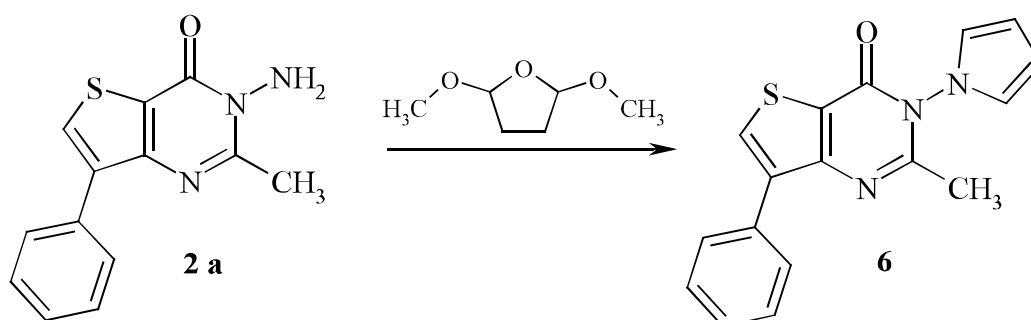


Схема 5



Дотримання синтетичного протоколу, а саме, нагрівання аміну **2a** з 2,5-диметокситетрагідрофураном в середовищі льодяної оцтової кислоти протягом 2 годин привело до бажаного результату. Модифікація амінопохідного **2a** в пірилзаміщеного **6** супроводжувалася появою характерних сигналів метинових протонів пірильного залишку замість сигналу аміногрупи – триплет (положення β) при 6,24 м.ч. та дублет (положення α) при 7,08 м.ч.

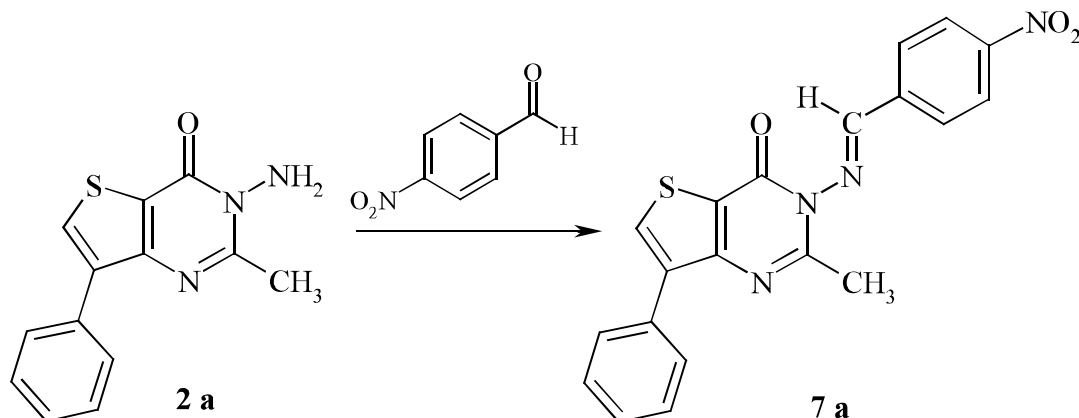
Положення в спектрі ЯМР¹H сигналу у вихідному 3-аміно-2-метил-7-феніл-3Н-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону при 5,90 м.ч. вказує на досить низьку електронну густину на аміногрупі, очевидно, за рахунок сполучення з електронноакцепторним тієнопіримідиновим

гетероциклом. Ймовірно, знижена електронна густина спричинила й зменшення активності в реакціях з електрофільними реагентами. Раніше ми досліджували 3-аміно-2-метил-7-феніл-3Н-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-он у реакціях із доволі активними електрофілами.

Нами була зроблена спроба перевірити активність досліджуваного аміну в реакціях з альдегідами. Виявилось, що при проведенні реакції аміну **2a** з ароматичними альдегідами з задовільним результатом було отримано продукт **7a** на прикладі 4-нітробензальдегіду (схема 6).

Цей факт можна пояснити активністю 4-нітробензальдегіду, що привело до утворення цілювального продукту, з одного боку, а з другого – віднос-

Схема 6



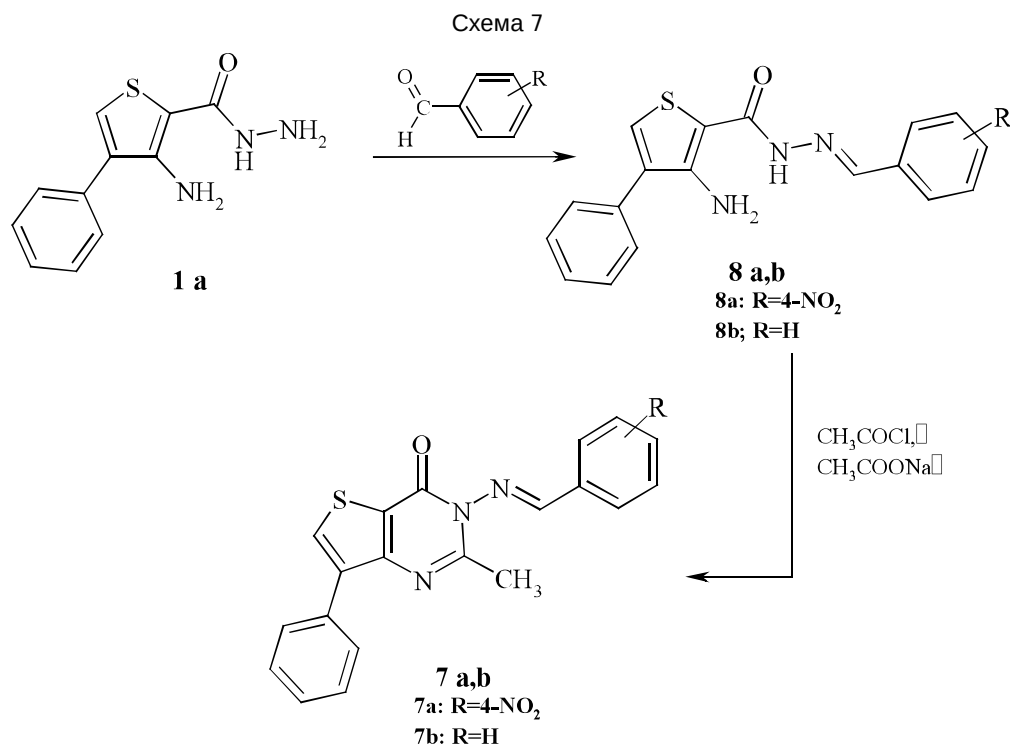
Синтез біологічно активних сполук
Synthesis of biologically active compounds

но невисокою нуклеофільністю аміногрупи та можливими стеричними перешкодами, які пов'язані з наявністю метильної групи в орто-положенні відносно до аміногрупи. З даних літератури відомо, що утворення основ Шиффа для подібних амінотієнопіримідинових систем проводили в різних умовах: з використанням основного каталізатора [10, 11], кислотного каталізатора [12, 13], а також з використанням кислоти Льюїса [14]. Синтетичні обмеження, тривалий час проведення реакції, використання каталізатора, змусили нас провести зустрічний синтез сполуки **7a**. Для цього нами було синтезовано основу Шиффа з гідразиду **7a**, а потім використовуючи її як базову структуру формували тієнопіримідинову систему (схема 7).

Таким чином, нам вдалося синтезувати нові похідні, які не були отримані прямою взаємодією бензальдегіду та 3-аміно-2-метил-7-феніл-3Н-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону (R=H), а для продукту (R=NO₂) спектральні характеристики виявилися ідентичними продукту прямої взаємодії аміну **2a** з 4-нітробензальдегідом. Змішана проба речовин, яку одержали двома різними способами, не давала депресії температури плавлення.

Таким чином, використовуючи зустрічний синтез нам вдалося дещо розширити ряд похідних та додатково підтвердити будову продукту **7a** (R=NO₂).

Будову синтезованих сполук додатково було доведено даними елементного аналізу (табл. 2).



Таблиця 2. Фізичні показники синтезованих сполук

Сполука	Т.пл., °C	Бруто-формула	Молекулярна маса	Аналіз, % Знайдено вираховано			Вихід, %
				C	H	N	
1	2	3	4	5	6	7	8
3a	190-200	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	391	64,42 64,44	4,39 4,38	10,74 10,73	75
3b	190-195	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	375	67,08 67,18	4,58 4,56	11,20 11,19	63
3c	78-80	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	327	62,39 62,37	5,21 5,23	12,80 12,83	68
3d	240-245	C ₂₀ H ₁₄ BrN ₃ O ₂ S	440	54,54 54,56	3,25 3,20	9,52 9,54	79
3e	210-215	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	391	64,46 64,44	4,39 4,38	10,69 10,73	87

1	2	3	4	5	6	7	8
3f	170-175	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	361	<u>66,44</u> 66,47	<u>4,22</u> 4,18	<u>11,62</u> 11,63	75
3g	140-145	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	299	<u>50,15</u> 60,19	<u>4,40</u> 4,38	<u>14,08</u> 14,04	83
4	130	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂	335	<u>50,13</u> 50,14	<u>3,95</u> 3,91	<u>12,49</u> 12,53	65
5	>210	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	376	<u>63,35</u> 63,31	<u>4,30</u> 4,28	<u>14,83</u> 14,88	85
6	185-190	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ OS	307	<u>66,41</u> 66,43	<u>4,23</u> 4,26	<u>13,69</u> 13,67	79
7a	>205	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	390	<u>61,57</u> 61,53	<u>3,58</u> 3,61	<u>14,33</u> 14,35	35
7b	110-120	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ OS	345	<u>69,50</u> 69,54	<u>4,35</u> 4,38	<u>12,19</u> 12,16	78
8a	>240	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	366	<u>59,00</u> 59,01	<u>2,83</u> 2,85	<u>15,31</u> 15,29	81
8b	195-200	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS	321	<u>67,30</u> 67,27	<u>4,67</u> 4,70	<u>13,05</u> 13,07	70

Раніше інформувалося [1], що тієно[2,3-d] піримідин-4-он проявляє широкий спектр біологічної активності. Крім того, літературні дані останніх років свідчать про потенційну антидіабетичну активність досліджуваних нами сполук тієнопіримідинового ряду [15, 16], що стало причиною вивчення даного виду активності.

Тривале введення низьких доз дексаметазону викликає майже дворазове підвищення вмісту глюкози в сироватці крові (табл. 3). Це, ймовірно, пов'язане зі зниженням утилізації глюкози периферичними тканинами. Відомо, що даний синтетичний глюкокортикоїд пригнічує експресію транспортерів глюкози GLUT1 та GLUT4 [17] та знижує реакцію на підшкірне введення інсуліну, тобто спричиняє нечутливість клітин до інсуліну [18]. Інсулінорезистентність підтверджується нашими спостереженнями гіперінсулінемії на тлі гіперглікемії (табл. 3). Здатність глюкокортикоїдів пригнічу-

вати системну чутливість до інсуліну пов'язують з посиленою продукцією тканинного інгібітора активатора плазміногену, який є одним з найважливіших факторів патогенезу ожиріння та інсулінорезистентності [19]. Зростання концентрації ВЖК і ТАГ (табл. 3), що також спостерігається через 4 тижні експерименту, є наслідком мобілізації жиру з жирової тканини і посилення синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності печінкою через ослаблення інгібуючої дії інсуліну на ліполіз [20]. Крім того, дексаметазон як глюкокортикоїд здатний пригнічувати β-окиснення жирних кислот, що також робить внесок в зростання рівня ВЖК та синтезу ТАГ, а також холестерину (табл. 3).

Підвищення ВЖК в крові і посилене їх надходження в клітини різних тканин провокувало подальші порушення метаболізму, посилюючи гіперглікемію і гіперінсулінемію. Встановлено, що одним з механізмів токсичності ВЖК є посилене утворення активних

Таблиця 3. Вміст глюкози, інсуліну, ТАГ, ВЖК та ХС у сироватці крові щурів при введенні дексаметазону (Декс) та досліджених речовин (M ± m, n = 6)

	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, пмоль/л	ТАГ, ммоль/л	ВЖК, ммоль/л	ХС, ммоль/л
Інтакт	5,8±0,2	92,5±4,2	1,95±0,19	0,45±0,07	1,15±0,3
Декс	11,2±0,5*	138,3±8,4*	3,68±0,26*	1,44±0,08*	1,53±0,07*
Декс+ сполука 2a	11,5±0,4*	139,3±6,8*	3,65±0,23*	1,48±0,6*	1,52±0,05*
Декс+сполука 2b	11,3±0,4*	137,5±7,4*	3,67±0,36*	1,48±0,09*	1,58±0,03*
Декс+сполука 2c	10,1±0,6*	133,2±5,6*	3,52±0,28*	1,37±0,06*	1,64±0,04*
Декс+ сполука 2d	8,94±0,7*#	118,9±6,3*#	3,08±0,32*#	1,28±0,07*#	1,36±0,08*#
Декс+ сполука 2e	12,7±0,2*	145,3±9,2*	3,94±0,29*	1,53±0,09*	1,67±0,06*
Декс+ сполука 6	10,5±0,2*	135,5±7,3*	3,42±0,35*	1,41±0,07*	1,46±0,05*

Примітки: * – відхилення достовірне щодо інтакту (p≤0,05),
– відхилення достовірне щодо «Дексаметазону» (p≤0,05).

форм кисню і активація вільнорадикального окислення, що вносить істотний внесок у розвиток інсулінорезистентності [20]. Наші результати свідчать про порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги – спостерігається значне накопичення (у 3,7 раза) продуктів вільнорадикального окислення (ТБК-РАП) та зниження (на 40 %) рівня відновленого глутатіону (табл. 4). Літературні дані також вказують на здатність дексаметазону викликати оксидативний стрес [21].

Введення п'яти з шести досліджених синтетичних речовин (сполук *2a*, *2b*, *2c*, *2e* та сполуки *6*) достовірно не впливало на гіперглікемію, гіперінсулінемію та гіперліпідемію, викликані дексаметазоном (табл. 3). Введення ж сполуки *2d* дещо попереджало зростання даних досліджених показників: рівень глюкози знижувався у 1,25 раза порівняно з контрольною патологією, рівень інсуліну – у 1,13 раза, вміст ліпідів – у 1,13–1,19 раза (див. табл. 3). Введення сполуки *2d*

приводило також до нормалізуючого впливу на зміни у вмісті ТБК-АП (зниження на 26 % щодо контрольної патології) та відновленого глутатіону (підвищення на 20 % щодо контрольної патології) за дексаметазонової інсулінорезистентності (табл. 4).

Таким чином, введення дексаметазону викликало гіперглікемію, гіперінсулінемію, накопичення ТАГ, ВЖК, ХС, які супроводжувалися розвитком оксидативного стресу, тобто було причиною розвитку основних компонентів метаболічного синдрому – інсулінорезистентності та атерогенної дисліпідемії. Досліджена синтетична сполука 3-аміно-2-етил-7-(2-метокси-феніл)-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он (*2d*) певною мірою попереджала встановлені зміни, тобто виявляла захисні властивості щодо діабету. Високий рівень досліджуваної активності можна пов'язати з наявністю метоксигрупи в орто-положенні фенільного фрагменту та можливим порушенням планарності молекули.

Таблиця 4. Вміст ТБК-АП і GSH у сироватці крові щурів при введенні дексаметазону (Декс) та досліджених речовин ($M \pm m$, $n = 6$)

	ТБК-АП, ммоль/г	GSH, ммоль/г
Інтакт	0,96±0,27	0,25±0,01
Декс	3,56±0,41*	0,15±0,02*
Декс + сполука <i>2a</i>	3,68±0,36*	0,14±0,06*
Декс + сполука <i>2b</i>	3,49±0,56*	0,16±0,03*
Декс + сполука <i>2c</i>	3,38±0,35*	0,17±0,05*
Декс + сполука <i>2d</i>	2,65±0,48*#	0,20±0,04*#
Декс + сполука <i>2e</i>	3,87±0,49*	0,13±0,05*
Декс + сполука <i>6</i>	3,42±0,29*	0,16±0,02*

Примітки: * – відхилення достовірне щодо інтакту ($p \leq 0,05$),
– відхилення достовірне щодо «Дексаметазону» ($p \leq 0,05$).

Висновки. 1. Шляхом хімічної модифікації аміногрупи в положенні 3 гетероциклу було синтезовано похідні 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону. Зроблено висновки щодо реакційної здатності аміногрупи.

2. Будову синтезованих сполук доведено Н¹ЯМР-спектроскопією, елементним аналізом, а в деяких випадках зустрічним синтезом.

3. Дослідження антидіабетичної активності на моделі цукрового діабету тривалим введенням низьких доз дексаметазону показало, що синтетична сполука 3-аміно-2-етил-7-(2-метокси-феніл)-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-он (*2d*) зменшувала зміни усіх досліджених показників: рівень глюкози, рівень інсуліну, вміст ліпідів. Виявлені антидіабетичні властивості можуть бути застосовані в розробці нових засобів корекції інсулінорезистентності.

Список літератури

1. Простой метод синтеза 3-амино-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3Н-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онов / Ю. А. Овсяникова, К. М. Сытник, В. П. Черных [и др.] // Фармация Казахстана. – 2015. – № 5. – С. 39–45.
2. Deeb Ali. Pyridazine derivatives and related compounds. part 11: 1synthesis of some pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridazines / Deeb Ali, Kotb Mahmoud, El-Abbasy Mohamed // Phosphorus, Sulfur and silicon and the related Elements. – 2004. – Vol. 179, № 11. – P. 2245–2252.
3. Bakhite Etify Abdel-Ghafar. Synthesis of New

- Pyrazolo[3,4-*b*]quinolines, Thieno[2,3-*b*]quinolines and Related Condensed Heterocyclic Systems / Bakhite Etify Abdel-Ghafar // Journal of the Chinese Chemical Society (Taipei, Taiwan) / – 2001. – Vol. 48, № 6. – P. 1175 – 1184.
4. Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance / C. Severino, P. Brizzi, A. Solinas [et al.] // Am J Physiology – 2012. – Vol. 283, № 2. – P. 367–373.
5. Строев Е. А. Практикум по биологической химии / Е. А. Строев, В. Г. Макарова. – М. : Высшая школа, 1986. – 231 с.

6. Путилина Ф. Е. Определение содержания восстановленного глутатиона в тканях / Ф. Е. Путилина / Методы биохимических исследований; под ред. М. И. Прохоровой – Л. : Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – С. 183–185.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский – Новая Волна : Умеренков, 2007. – 1206 с.
8. Copper-Catalyzed Coupling Reaction of 2-Thioxo-4-quinazolinone and Thieno[3,2-d]pyrimidin-4-one Methane Sulfonamide with Aryl Iodides: Preparation of Potential COX-2 Selective Inhibitors / Perdicaro Antonio, Granata Giuseppe, Marrazzo Agostino [et al.] // Synthetic Communications. – 2008. – Vol. 38, № 5. – P. 723 – 737.
9. Abdull Mohamed M. Anti-inflammatory activity of heterocyclic systems using abietic acid as starting material / M. Abdull Mohamed // Monatshefte fur Chemie. – 2008. – Vol. 139, № 6. – P. 697–705.
10. Amr Abd El-Galil E. Synthesis, Reactions, and Anti-inflammatory Activity of Heterocyclic Systems Fused to a Thiophene Moiety Using Citrazinic Acid As Synthone / E. Amr Abd El-Galil, M. Sabry Nermien, M. Abdulla Mohamed // Monatshefte fur Chemie. – 2007. – Vol. 138, № 7. – P. 699–707.
11. Synthesis of some pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-b]quinolines and related heterocycles / A. A. Hafez. Abdel, A. El-Dean Kamal, A. A. Hassan [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1996. – Vol. 33, № 2. – P. 431–438.
12. Ho Yuh-Wen. Synthesis of Some New Pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-ones and Pyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine Derivatives / Ho Yuh-Wen // Journal of the Chinese Chemical Society (Taipei, Taiwan). – 2001. – Vol. 48, № 6B. – P. 1163–1174.
13. Synthesis and reactivity of 3-amino-9-methoxymethyl-7-methyl-3,4-dihydropyrido-[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ones / E. S. Kostenko, M. M. Lipunov, E. A. Kaigorodova [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, United States). – 2007. – Vol. 43, № 11. – P. 1466–1476.
14. El-Telbany Farag. Synthesis of a novel series of 3-substituted [1]benzothieno[3,2-d]pyrimidine derivatives / El-Telbany Farag, Robert O. Hutchins // Journal of Heterocyclic Chemistry – 1985. – Vol. 22, № 2. – P. 401–403.
15. Discovery of diethyl 2,5-diaminothiophene-3,4-dicarboxylate derivatives as potent anticancer and antimicrobial agents and screening of anti-diabetic activity: Synthesis and in vitro biological evaluation. Part 1 / Khurshed Bozorov, Hai-Rong Ma, Jiang-Yu Zhao [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 84, № 12. – P. 739–745.
16. The highly potent and selective dipeptidyl peptidase IV inhibitors bearing a thienopyrimidine scaffold effectively treat type 2 diabetes / Jifeng Deng, Li Peng, Guicheng Zhang [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 46, Issue 1. – P. 71–76.
17. Buren J. Dexamethasone decreases GLUT 1 and GLUT 4 content in primary cultured rat adipocytes / J. Buren, J. Ereksson // Diabetologia – 1999. – Vol. 42, № 1. – P. 170.
18. Вавилова Л. Л. Моделирование инсулинорезистентности та комплексу супутніх метаболічних порушень за допомогою дексаметазону / Л. Л. Вавилова, Т. А. Крячок, Т. В. Талаева // Фізіологічна журнал. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 75–80.
19. Modulation of adipose tissue development by pharmacological inhibition of PAI-1 / D. L. Grandall, E. M. QUINET, S. El Ayachi [et al.] // Arterioscler Thromb Vascular Biol. – 2006. – № 26. – P. 2209–2218.
20. Загайко А. Л. Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії : монографія / А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, К. В. Стрельченко. – Х. : Вид-во НфаУ: Золоті сторінки, 2007. – 216 с.
21. Glucocorticoids and tumor necrosis factor increase oxidative stress and suppress wnt protein signaling in osteoblasts / M. Almeida, L. Han, E. Ambrogini [et al.] // The J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 52. – P. 44326–44335.

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНО-2-Р-7-(Р'-ФЕНИЛ)-3Н-ТИЕНО[2,3-D]ПИРИМИДИН-4-ОНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Ю. А. Овсяникова, К. М. Сытник, Л. А. Шемчук, А. Л. Загайко, В. П. Филимоненко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в работе описан синтез новых функционализированных производных 3-амино-2-Р-7-(Р'-фенил)-3Н-тиено[2,3-d]пиримидин-4-она путем модификации аминогруппы в положении 3. Получены продукты ацилирования хлорангидридами карбоновых кислот, метансульфонамид, несимметрические мочевины, основания Шиффа и N-пирильное производное. Среди синтезированных соединений найдено вещество с антидиабетической активностью, на фоне введения которого достоверно предупреждалось увеличение уровня глюкозы, уровня инсулина, содержания липидов сравнительно с контрольной патологией.

Ключевые слова: тиенопиримидин, реакционная способность гетероциклов, антидиабетическая активность.

SYNTHESIS OF FUNCTIONAL DERIVATIVES OF 3-AMINO-2-R-7-(R'-PHENYL)-3H-THIENO[2,3-D]PYRIMIDINE-4-ONES AND STUDY OF THEIR ANTI-DIABETIC ACTIVITY

Yu. O. Ovsianykova, K. M. Sytnik, L. A. Shemchuk, A. L. Zahayko, V. P. Fylymonenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: this article describes the synthesis of new functional derivatives of 3-amino-2-R-7-(R'-phenyl)-3H-thieno[2,3-d]pyrimidine-4-one by the modification of the amino group in 3 position. Namely, the products of acylation with anhydrides of carboxylic acids, methanesulfonamide, assymetrical urea, Schiff bases and N-pyrryl derivative were obtained. Among the synthesized compounds, the substance with antidiabetic activity was found, which presence reliably prevented the increase of glucose level, insulin level, lipid contents compared with control pathology.

Key words: thienopyrimidine, reactivity of heterocycles, anti-diabetic activity.

Отримано 15.02.2016