

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ГИДРАЗОНПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА, СОДЕРЖАЩИХ ОКСОТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ

А. С. Мельников, Ю. И. Виноградова, С. А. Мещерякова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Поступила в редакцию 25.01.2021 г.

Аннотация. Фармацевтические субстанции, в молекуле которых содержится гидразоновый фрагмент, достаточно широко известны в качестве антибактериальных, антиоксидантных средств. Известно, что широкий ряд антибактериальных, противовирусных, противоопухолевых, гипополидемических и других агентов имеют в своей структуре гетероциклические системы. Фрагмент урацила можно определить как часть важных в биохимическом, физико-химическом, и физиологическом отношении субстанций (нуклеозидов, нуклеотидов, витаминов, коферментов), которые бесспорно имеют ключевое значение в процессах жизнеобеспечения организма, а также в качестве исходных соединений, имеющих несколько реакционных центров, для синтеза биологически активных веществ, как обширно применяемых в медицинской практике в качестве лекарственных средств, так и потенциально способных проявлять определенные биологические эффекты. Некоторые производные урацила используются при лечении болезни Альцгеймера, обладают, противогрибковой, противовирусной, антиангинальной, противоэпидемической и другими видами активности. Поэтому перспективностью синтеза неизученных ранее гидразон производных 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащих в роли фармакофорных фрагментов как пиримидиновый цикл, так и остаток гидразона, представляет интерес с целью получения новых последовательностей потенциальных биологически активных соединений.

Для синтеза новых производных метилурацила нами изучено алкилирование 6-метил-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона с 1-хлорпропан-2-оном и взаимодействие полученного оксопропилпроизводного с различными гидразинпроизводными. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления. Структура впервые синтезированных веществ исследована методом спектроскопии ЯМР ¹H. Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ. Для синтезированных соединений определены количественные показатели: температура плавления, подвижность, с использованием в качестве подвижной фазы этилацетата. Предварительный анализ потенциально возможных видов биологической активности и токсичности проводили с использованием онлайн платформы Way2Drag. На основе полученных данных определены некоторые зависимости «структура-активность».

Для синтезированных веществ были выбраны и статистически обработаны 5 наиболее вероятных видов биологического влияния синтезированных соединений, исходя, из максимального значения вероятности проявлять активность и минимального значения вероятности инертности.

На основании полученных данных выявлены дальнейшие направления исследований.

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

Наиболее перспективным вектором научных исследований в области фармацевтической и медицинской химии является синтез новых гибридных субстанций, способных проявлять биологическую активность [1,2].

Базовой структурой для многих из вышеуказанных субстанций зачастую являются гетероциклические системы, среди которых можно выделить некоторые производные урацила, успешно применяемые в качестве иммуномодулирующих и иммуностимулирующих средств [3,4,5]. Современные методы терапии многих заболеваний подразумевают использование подобных средств,

которые обладают способностью стимулировать иммунные процессы, восстанавливать патологически настроенные функции иммунной системы, активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты), а также дополнительные факторы иммунитета [6,7,8], что в период пандемии XXI века является особенно актуальным.

Наряду с иммуномодулирующим и иммуностимулирующим действием производные метилурацила, содержащие фармакофорные фрагменты, в том числе – гетероциклические, имеют достаточно высокие показатели при лечении болезни Альцгеймера [9], для борьбы с гепатитом С [10] обладают антиоксидантной, противогрибковой [2], противовирусной [10], гипотензивной активностью [11], и др., с низкой токсичностью и наименьшими негативными побочными эффектами, лучшими фармакокинетическими характеристиками [12,13,14]

В связи с этим поиск новых производных урацила, обладающих высокой биологической активностью, является чрезвычайно актуальной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В науке известно значительное количество методов получения гидразонов [15] ароматических и гетероциклических соединений: использование кислотного катализа [15,16], микроволнового облучения [17], сплавления исходных веществ, при

определенных температурах [18], в том числе в ионизированной (ионной) жидкости [19]. Нами был выбран классический метод кипячения исходного 2-(оксопропил) производного в среде CH_3CN с соответствующим количеством гидразинов.

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

Спектры ЯМР ^1H записаны на импульсном спектрометре Bruker Avance III 500 (Германия) с рабочей частотой 500 МГц, при постоянной температуре образца 298 К, растворитель $\text{DMSO}-d_6$ (табл. 1). Температура плавления измерена в капилляре на приборе ПТП-М (Россия) (табл. 2). Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ЗАО «Сорбполимер», Краснодар) с использованием в качестве подвижной фазы этилацетата, проявление парами йода и в УФ-свете на УФС-254 (табл. 2). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Nekatech Euro-EA (Германия), данные элементного анализа соответствуют вычисленным по молекулярным формулам значениям (табл. 1).

Используемые реагенты и растворители обезвожены и перегнаны непосредственно перед употреблением по классическим методикам. Статистическая обработка данных проводилась с использованием корреляционного анализа, с помо-

Таблица 1

Данные ЯМР ^1H и элементного анализа синтезированных соединений

Идентификатор соединения	ЯМР ^1H , $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д, J Гц	CHNS-анализ, %
1	2.05 с (3H), 2.20 с (3H), 3.31-3.33 м (2H, S(CH) ₂), 3.36-3.38 м (2H, S(CH) ₂), 3.86-3.90 м (1H, N-CH), 4.77 с (2H), 4.79 с (2H), 5.67 с (1H), 5.70 с (1H).	C₁₁H₁₄N₂O₄S C – 48.90; H – 5.20; N – 10.30; S – 11.90.
3a,b	2.05 с (3H, N=C-CH ₃ , E), 2.15 с (3H, N=C-CH ₃ , Z), 2.20 с (3H,6-CH ₃), 3.31-3.33 м (2H, S(CH) ₂), 3.36-3.38 м (2H, S(CH) ₂), 3.86-3.90 м (1H), 4.77 с (2H), 4.79 с (2H), 5.67 с (1H), 5.70 с (1H), 5.95 с (2H, NH ₂ , Z), 5.98 с (2H, NH ₂ , E).	C₁₁H₁₆N₄O₃S C – 45.50; H – 5.70; N – 19.70; S – 11.30.
3с	2.05 с (3H), 2.20 с (3H), 3.31-3.33 м (2H, S(CH) ₂), 3.36-3.38 м (2H, S(CH) ₂), 3.86-3.90 м (1H), 4.77 с (2H), 4.79 с (2H), 5.67 с (1H), 5.70 с (1H), 6.66 д (2Наром, J 7.2), 6.84 д (2Наром, J 7.8), 7.06-7.11 т (1Наром), 11.3 уш. с (1H, NH).	C₁₇H₂₀N₄O₂S C – 56.70; H – 5.60; N – 15.50; S – 8.90.
3d	2.05 с (3H), 2.20 с (3H), 3.31-3.33 м (2H, S(CH) ₂), 3.36-3.38 м (2H, S(CH) ₂), 3.86-3.90 м (1H), 4.77 с (2H), 4.79 с (2H), 5.67 с (1H), 5.70 с (1H), 7.06-7.11 т (1Наром), 7.89 д (1H _{аром} , J 7.5), 8.59 с (1H _{аром}), 10.79 уш. с (1H, NH).	C₁₇H₁₈N₆O₇S C – 45.30; H – 4.00; N – 18.70; S – 7.10.
3e	2.05 с (3H), 2.20 с (3H), 3.31-3.33 м (2H, S(CH) ₂), 3.36-3.38 м (2H, S(CH) ₂), 3.86-3.90 м (1H, N-CH), 4.77 с (2H), 4.79 с (2H), 5.67 с (1H), 5.70 с (1H), 7.55 с (2H, C-NH), 11.35 уш. с (1H, NH).	C₁₂H₁₇N₅O₃S₂ C – 42.00; H – 5.00; N – 20.40; S – 18.70.
3f	2.05 с (3H), 2.20 с (3H), 3.31-3.33 м (2H, S(CH) ₂), 3.36-3.38 м (2H, S(CH) ₂), 3.86-3.90 м (1H), 4.77 с (2H), 4.79 с (2H), 5.67 с (1H), 5.70 с (1H), 7.89 д (2Наром, J 7.2), 8.59 д (2Наром, J 7.8), 11.35 уш. с (1H, NH).	C₁₇H₁₉N₅O₄S C – 52.40; H – 4.90; N – 18.00; S – 8.20.
3g	2.05 с (6H), 2.20 с (6H), 3.31-3.33 м (4H, S(CH) ₂), 3.36-3.38 м (4H, S(CH) ₂), 3.86-3.90 м (2H, N-CH), 4.77 с (4H), 4.79 с (4H), 5.67 с (2H), 5.70 с (2H).	C₂₂H₂₈N₆O₆S₂ C – 49.20; H – 5.30; N – 15.70; S – 11.90.

щью пакета программы STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc, США). Проверку достоверности корреляционного анализа проводили, используя критерий Стьюдента. Критический уровень значимости для статистических критериев принимали равным 0.05. Прогноз биологической активности и токсичности проводили с использованием онлайн ресурсов PASS и GUSAR.

Методика синтеза 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1). Смесь 10.7 г (50 ммоль) 6-метил-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона и 8.97 г (65 ммоль) измельченного и прокаленного карбоната калия кипятят в течение 30 минут в 240 мл CH_3CN в круглодонной колбе с обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Затем охлаждают до прекращения кипения и добавляют 6.94 г (75 ммоль) 1-хлорпропан-2-она, растворенного в 60 мл CH_3CN (схема 1). Полученную смесь кипятят 3 часа. Затем охлаждают до прекращения кипения, добавляют еще 0.93 г (10 ммоль) 1-хлорпропан-2-она и кипятят в течение 3 часов. Фильтруют, фильтрат выпаривают под вакуумом. Перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Продукт в виде желтоватых кристаллов (Выход 54.5%, $T_{\text{пл}} = 177-178^\circ\text{C}$, $R_f = 0.12$).

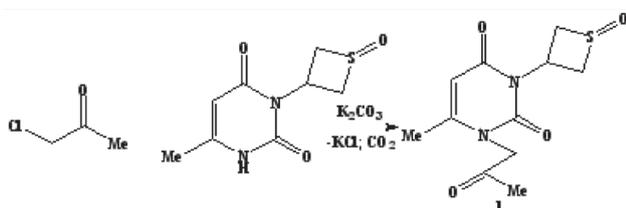


Схема 1. Синтез 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Общая методика синтеза производных 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. К соединению **1** добавляли соответствующие гидразины в мольном соотношении 1:1.1 в среде CH_3CN (гидразингидрат в двух мольных соотношениях 1:0.5 (соединение **3g**) и 1:4 (соединения **3a,b**) (схема 2). Катализировали процесс с помощью ледяной уксусной кислоты ($\text{CH}_3\text{COOH} - 98.5\%$), кипятят в течение 3 часов. Затем охлаждают до -5°C . Выпавший осадок отфильтровывали. Перекристаллизовывали из PrOH.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гидразоны и семикарбазоны являются достаточно хорошо изученными соединениями [15].

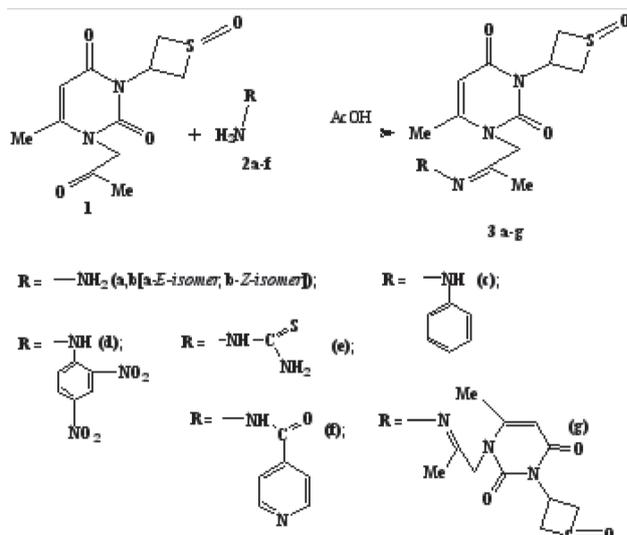


Схема 2. Синтез производных 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Кроме того, среди них известно много широко применяемых в медицине лекарственных средств, поэтому исследование реакции 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона с производными гидразина, представляет интерес с точки зрения качественного и количественного скрининга биологической активности новых гидразон производных.

Основываясь на данных, полученных в более ранних исследованиях по изучению реакций алкилирования 6-метил-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона различными алкилирующими агентами [11], можно сделать вывод, что наилучшие выходы целевых продуктов достигнуты при взаимодействии N-оксотиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионов с алкилхлоридами, низкой реакционной способности, к которым относится и 1-хлорпропан-2-он, при проведении реакций в среде полярных апротонных растворителей в присутствии дегидрированного карбоната калия. Реакцию алкилирования 6-метил-3-(1-оксидотиетан-3-ил)урацила хлорацетоном проводили при кипячении в CH_3CN в присутствии 1.3-кратного мольного избытка прокаленного $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{т})$ (схема 1).

Отсутствие в спектре ЯМР ^1H уширенного синглета протона группы N¹H пиримидинового цикла [1] и наличие синглетов при 2.05 м.д. интенсивностью 3H и при 4.78 м.д. (2H), характеризующих оксопропильный фрагмент, свидетельствует об N-алкилировании 6-метил-3-(1-диоксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (табл. 1).

Гидразоны синтезированы взаимодействием 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с различными производными гидразинами в среде CH_3CN в присутствии кислотного катализатора (схема 2).

Полученные соединения стабильные во внешней среде порошкообразные вещества от светло-желтого до темно-оранжевого цвета.

Строение полученных соединений подтверждено спектроскопией ЯМР ^1H и данными элементного анализа (табл. 1).

Наличие уширенных синглетов в области 10.79 и 11.35 м.д. для соединений **3d** и **3e-f** соответственно, свидетельствует о формировании гидразоновой системы.

Следует отметить, что спектры ЯМР ^1H соединений (**1**, **3a-g**) подтверждают сохранение оксоетианового цикла: наличие характерных двух псевдо-триплетов в интервалах 3.31-3.33 и 3.36-3.38 м.д. и мультиплета в интервале 3.86-3.90 м.д., которые соответствуют протонам групп $2S-(\text{CH})_2$ и $N-\text{CH}$.

В синтезированных соединениях **3a,b** удвоение синглетов в области 5.95 и 5.98 м.д., соответствующие $C-\text{NH}_2$ группе, и синглетов в области 2.05, 2.15 м.д., соответствующие трем протонам метильной группы в сочетании $N=C-\text{CH}_3$, позволяет утверждать, что соединения являются *E*- и *Z*-стереоизомерными структурами, а учитывая интегральную интенсивность данных синглетов, можно определить, что соотношение данных изомеров равно 75:25 соответственно.

По данным программы GUSAR синтезированные вещества **1**, **3a-g** относятся к малотоксичным соединениям, не обладают мутагенностью и тера-

тогенностью, имеют низкую вероятность проявления отрицательно направленных эффектов.

Полученные соединения были проанализированы с использованием онлайн ресурса *Prediction of Activity Spectra for Substances*, выявлены наиболее вероятные виды биологической активности, сформулированы определенные типы отношения «структура-активность». Нами были выбраны и статистически обработаны 5 наиболее вероятных типов биологического воздействия, полученных веществ, исходя из максимального значения P_a (вероятности быть активным) и минимального P_i (вероятности быть неактивным) (таблица 3).

Исходя из критического анализа полученных данных, можно отметить, что появление в фармакофорном фрагменте ароматической системы как фенильной, так и пиридиновой природы резко снижает проявление антиоксидантной активности по отношению к соединению **1**, которое является базовой структурой для гидразонопроизводных. Остальные типы биологической активности, для полученных производных соединения **1**, практически не проявляются при введении электроноакцепторных заместителей. Однако нельзя не учесть, что для соединений **3c-d**, появляется антибактериальная активность, нехарактерная для исходного соединения. Также для соединения **3f** обнаружена вероятность проявления антиаллергической активности, а для соединения **3e** – противогрибковой и противотуберкулезной.

На наш взгляд, выявленная *in silico*, ликвидация определенных видов активности, и появление новых, при изменении 2-оксопропильного фрагмента на гидрозоновый, содержащий ароматические и гетероциклические системы, нуждается в

Таблица 2

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Идентификатор соединения	Выход, г	Выход, %	$T_{\text{пл}}$, °C	Rf/ CH_2COOEt
1	0.524	54.5	177-178	0.12
3a,b	0.295	88.8	116-117	0.30
3c	0.352	88.0	222-223	0.20
3d	0.310	95.0	197-198	0.25
3e	0.280	72.7	120-121	0.28
3f	0.356	80.0	149-150	0.35
3g	0.268	98.0	113-114	0.1

Таблица 3

Потенциальные виды биологической активности синтезированных соединений по результатам прогноза в *Prediction of Activity Spectra for Substances*

№	Вид биологической активности	P_a	P_i
1	Антиоксидантная	0.380 ± 0.07	0.015 ± 0.005
2	Стимуляция лейкопоза	0.210 ± 0.05	0.021 ± 0.007
3	Ингибирование глюконоил-2-дегидрогеназы	0.115 ± 0.05	0.021 ± 0.007
4	Антиангинальная	0.100 ± 0.02	0.079 ± 0.006
5	Антиишемическая	0.070 ± 0.30	0.020 ± 0.005

более детальном исследовании *in vivo*, для определения количественной детализации воздействия введенных фармакофоров.

В качестве квинтэссенции анализа можно заметить, что, синтезированные соединения имеют общую высокую вероятность проявления антиоксидантной активности, а также способны проявлять антиангинальную, антиишемическую активности, что, определенно, выявляет вектор дальнейших исследований впервые полученного ряда соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

2. Изучено взаимодействие 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(1-оксидотиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с гидразингидратом, и его производными и исследована методика синтеза неизвестных ранее гидразинопроизводных.

3. Определены физико-химические характеристики и установлено строение впервые синтезированных веществ.

4. Прогноз биологической активности и токсичности проведен *in silico*, используя ресурсы платформы Way2Drag. Согласно прогнозу синтезированные соединения относятся к малотоксичным, могут с высокой вероятностью проявлять антиоксидантную активность, а так же антиаллергическую, антибактериальную, противотуберкулезную, противогрибковую, антиангинальную активности.

5. Дальнейшие исследования целесообразно проводить в направлении определения количественных показателей, характеризующих указанные выше типы активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фаттахова И.Я., Мещерякова С.А., Катаев В.А. // Журнал органической химии. 2013. Т.49. Вып.5. С. 760-762.
2. Петрова И.В., Катаев В.А., Мещерякова С.А., Николаева К.В., Мунасипова Д.А., Фархутдинов Р.Р. // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т.8. №6. С. 163-165.
3. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология. Москва, Медицинская литература, 2009, 448 с.
4. Katzung, B. G. Basic & Clinical Pharmacology.

New York: McGraw-Hill, 2000, p. 1228.

5. Хаитов Р.М, Пинегин Б.В. // Лечащий врач. 1998. № 4. С. 46–51.

6. Афиногенова В.П., Лукачев И. В., Костинов М. П. // Лечащий врач. 2010. № 4.С. 9–14.

7. Elson C. O. // N Engl J Med. 2002. Vol. 346, No 8, pp. 614-616.

8. Masihi K. N. // Antimicrobial Agent. 2000. Vol. 14, No 3, pp. 181-191.

9. Semenov V. E, Arbuzov A.E., Giniyatullin R Kh., Lushchekina S. V., Kots E., Petrov K.A., Nikitashina A. D., Minnekhanova O.A., Zobov V., Nikolsky E. E., Masson P., Reznik V. S. // Med. Chem. Comm. 2014. Vol. 5. No. 11. С. 1729-1735.

10. Ramdas V., Talwar R., Banerjee M., Arun Joshi M., Kumar Das A., Sahebrao Walke D., Borhade P., Dhayagude U., Loriya R., Gote G., Bommakanti A., Sivaram A., Agarwal G., Goswami A., Nigade P., Mehta M., Patil V., Modi D., Kumar H., Mallurwar S., Dash S., Modi F., Kuldharan S., Srivastava P., Singh M., Narasimham L., Gundu J., Sharma S., Kumar Kamboj R., Palle V. // J. of Medicinal Chemistry. 2019. Vol. 62, No.23, pp. 10563-10582. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01562.

11. Мещерякова С.А., Катаев В.А., Николаева К.В., Перфилова В.Н., Бородин Д.Д., Тюренков И.Н. // Биоорганическая химия. 2014. Т. 40, № 3. С. 327.

12. Fan Y.-L., Ke X., Liu M. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55, pp. 791–802. doi 10.1002/jhet.3112

13. Gupta M. Bioorg. // Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 21, pp. 4919–4923. doi 10.1016/j.bmcl.2011.06.007

14. Amir M., Ahsan I., Akhter W., Khan S.A., Ali I. // Indian J. Chem. B. 2011. Vol. 50, pp. 207–213.

15. Furrowand M.E., Myers A.G. // J. Am. Chem. Soc. 2004. V. 126. pp. 5438-5446

16. Aguirre G., Boiani L., Cerecetto H., Fernandez M., Gonzales M., Denicola A., Otero L., Gambino D., Rigol C., Olea-Azar C., Faundez M. // Bioorg. Med. Chem. 2004. Vol. 12, pp. 4885–4893. doi 10.1016/j.bmc.2004.07.003

17. Bazgir A. J. // Chem. Res. 2006. Vol. 1, No. 2, pp. 1–2. doi 10.3184/030823406776331052

18. Yuye Y. // Asian J. Chem. 2007. Vol. 19, pp. 2476–2478.

19. Wang H., Sun L., Li X., Duan J., Pei W. // Synth. Commun. 2011. Vol. 41, pp. 3223–3227. doi 10.1080/00397911.2010.517612

Мельников А. С., Виноградова Ю. И., Мещерякова С. А.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России
Мельников А. С., ассистент кафедры общей
химии
E-mail: melnikus@yandex.ru

Виноградова Ю. И., ассистент кафедры общей
химии
E-mail: chemistry@bashgmu.ru

Мещерякова С. А., заведующий кафедры об-
щей химии
E-mail: chemistry@bashgmu.ru

FSBEI HE "Bashkir State Medical University" of
the Ministry of Healthcare of Russia
Melnikov A. S., Assistant Professor, Department
of General Chemistry
E-mail: melnikus@yandex.ru

Vinogradova Y. I., Assistant Professor,
Department of General Chemistry
E-mail: chemistry@bashgmu.ru

Mescheryakova S. A., Head of the Department of
General Chemistry
E-mail: chemistry@bashgmu.ru

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW HYDRAZONE DERIVATIVES BASED ON 6-METHYL- URACIL, CONTAINING THE OXOTHETANE CYCLE

A. S. Melnikov, Yu. I. Vinogradova, S. A. Meshcheryakova

*FSBEI HE "Bashkir State Medical University"
Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

Abstract. Pharmaceutical substances, the molecule of which contains a hydrazone fragment, are widely known as antibacterial and antioxidant agents. It's notorious that a wide range of antibacterial, antiviral, antitumor, hypolipidemic and other agents have heterocyclic systems in their structure. A fragment of uracil can be defined as part of the substances important in the biochemical, physicochemical, and physiological relation (nucleosides, nucleotides, vitamins, coenzymes), which are undoubtedly of key importance in the life support processes of the body, as well as starting compounds with several reaction centers, for the synthesis of biologically active substances, both widely used in medical practice as medicines, and potentially capable of exhibiting certain biological effects. Some derivatives of uracil are used in the treatment of Alzheimer's disease; they have antifungal, antiviral, antianginal, anti-eczema and other types of activity. Therefore, the prospects for the synthesis of previously unexplored hydrazone derivatives of 6-methyl-1-(2-oxopropyl)-3-(1-oxidothietan-3-yl)pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione containing in the role of pharmacophore fragments as pyrimidine the cycle and the hydrazone residue is of interest in order to obtain new sequences of potential biologically active compounds.

For synthesis new methyluracil derivatives, we studied the alkylation of 6-methyl-3-(1-oxidothietan-3-yl)pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dione with 1-chloropropane-2-one and the interaction of the obtained oxopropyl derivative with various hydrazine derivatives. The individuality of the synthesized compounds was confirmed by the method of thin layer chromatography and determination of the melting point. The structure of the compounds synthesized for the first time was investigated by ¹H NMR spectroscopy. The individuality of the compounds was monitored by TLC. For the synthesized compounds, quantitative indicators were determined: melting point, mobility, using ethyl acetate as a mobile phase.

A preliminary analysis of potential biological activities and toxicity was performed using the Way2Drag online platform. Based on the data obtained, some structure-activity relationships were determined.

For the synthesized substances, the 5 most probable types of biological influence of the synthesized compounds were selected and statistically processed, proceeding from the maximum value of the probability of being active and the minimum probability of inertness.

On the basis of the data obtained, further directions of research have been identified.

Keywords: 6-methyluracil, oxothietane, alkylation, biological activity, hydrazones

REFERENCES

1. Fattakhova I.Ya., Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., *J. of Organic Chemistry*, 2013, Vol. 49, No.5, pp.760-762.
2. Petrova I.V., Kataev V.A., Meshcheryakova S.A., Nikolaeva K.V., Munasipova D.A., Farkhutdinov R.R., *Medical Bulletin of Bashkortostan*, 2013, Vol.8, No 6, pp.163-165.
3. Novikov, D. K. *Klinicheskaya immunopatologiya*. Moscow, Medical literature, 2009, p 448.
4. Katzung, B. G. *Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, 2000, p 1228.
5. Khaitov R.M., Pinegin B.V., *Attending doctor*, 1998. No. 4, pp. 46-51.
6. Afinogenova V.P., Lukachev I.V., Kostinov M.P., *Attending doctor*, 2010, No 4, pp. 9-14.
7. Elson C. O., *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346, No 8. pp. 614-616.
8. Masihi K. N., *Antimicrobial Agent*. 2000. Vol. 14, No 3. pp. 181-191.
9. Semenov V. E, Arbuzov A.E., Giniyatullin R Kh., Lushchekina S. V., Kots E., Petrov K.A., Nikitashina A. D., Minnekhanova O.A., Zobov V., Nikolsky E. E., Masson P., Reznik V. S., *Med. Chem. Comm*. 2014. Vol. 5, No. 11. pp. 1729-1735.
10. Ramdas V., Talwar R., Banerjee M., Arun Joshi M., Kumar Das A., Sahebrao Walke D., Borhade P., Dhayagude U., Loriya R., Gote G., Bommakanti A., Sivaram A., Agarwal G., Goswami A., Nigade P., Mehta M., Patil V., Modi D., Kumar H., Mallurwar S., Dash S., Modi F., Kuldharan S., Srivastava P., Singh M., Narasimham L., Gundu J., Sharma S., Kumar Kamboj R., P Palle V., *J. of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 62, No.23. pp. 10563-10582. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01562.
11. Meshcheryakova SA, Kataev VA, Nikolaeva KV, Perfilova VN, Borodin DD, Tyurenkov IN., *Bioorganic chemistry*, 2014, Vol. 40, No. 3. pp. 327.
12. Fan Y.-L., Ke X., Liu M., *J. Heterocycl. Chem*. 2018, Vol. 55, pp. 791-802. doi 10.1002/jhet.3112
13. Gupta M., *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2011, Vol. 21, pp. 4919-4923. doi 10.1016/j.bmcl.2011.06.007
14. Amir M., Ahsan I., Akhter W., Khan S.A., Ali I., *Indian J. Chem. B*. 2011, Vol. 50, pp. 207-213.
15. Furrowand M.E., Myers A.G., *J. Am. Chem. Soc*. 2004. V. 126. pp. 5438-5446
16. Aguirre G., Boiani L., Cerecetto H., Fernandez M., Gonzales M., Denicola A., Otero L., Gambino D., Rigol C., Olea-Azar C., Faundez M., *Bioorg. Med. Chem*. 2004, Vol. 12, pp. 4885-4893. doi 10.1016/j.bmC.2004.07.003
17. Bazgir A., *J. Chem. Res*. 2006, Vol. 1, No. 2, pp. 1-2. doi 10.3184/030823406776331052
18. Yuye Y., *Asian J. Chem*. 2007, Vol. 19, pp. 2476-2478.
19. Wang H., Sun L., Li X., Duan J., Pei W., *Synth. Commun*. 2011. Vol. 41, pp. 3223-3227. doi 10.1080/00397911.2010.517612