

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:

<https://studservis.ru/gotovye-raboty/kurovaya-rabota/438297>

Тип работы: Курсовая работа

Предмет: Биохимия

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 3

1 Современные методы получения производных пиримидинового цикла 5

1.1 Общая характеристика пиримидина и производных пиримидинового цикла 5

1.2 Способы синтеза производных пиримидина 6

2 Лечебные свойства пиримидинового цикла 11

2.1 Противотуберкулезная активность 11

2.2 Противораковая активность 12

2.3 Противовоспалительная активность 13

2.4 Активность против ВИЧ-инфекций 16

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 18

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 19

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время остро стоит проблема разработки безопасных противoinфекционных препаратов с антибактериальным действием в отношении широкого спектра возбудителей. В связи с этим одной из основных задач доклинического этапа разработки потенциальных лекарственных средств является оценка их возможного токсического действия на организм в целом и на различные системы в частности, в том числе на иммунную систему. Особый интерес в качестве новых активных субстанций представляют производные пиримидина. Являясь составной частью нуклеиновых кислот, пиримидиновые основания обеспечивают широкую фармакологическую активность, а также высокий профиль лекарственной безопасности средств, синтезированных на их основе.

Пиримидины являются важным классом гетероциклических соединений с широким спектром биологических приложений. Большой интерес представляют конденсированные пиримидиновые структуры, такие как тиазолопиримидины, обладающие широким спектром биологической активности: противовоспалительной, противомикробной, противотуберкулезной, противоопухолевой, противопаркинсонической, противовирусной[1].

Пиримидиновый фрагмент занимает десятое место по распространенности в структурах молекул лекарственных веществ, при этом пиримидиновый цикл чаще содержит заместители в положениях C2 (94%) и C4 (81%)[2].

Производные пиримидина нашли свое применение в лечении инфекционных, хирургических, неврологических, онкологических и многих других заболеваний и представляют собой группу самых разнообразных химических веществ с широким спектром фармакологической активности.

Пиримидины являются одной из наиболее активных химических групп, проявляя значительную активность *in vitro* против несвязанных ДНК, РНК и вирусов, таких как полиомиелит и герпес, а также обладают мочегонными, противораковыми, анти-ВИЧ и сердечно-сосудистыми.

Изучение лечебных свойств пиримидинового цикла имеет большое значение в современной медицине и фармакологии.

Исследования лечебных свойств пиримидинового цикла позволяют разрабатывать новые препараты для лечения различных заболеваний, таких как рак, вирусные инфекции, заболевания нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Многие препараты из этого класса широко применяются в клинической практике и доказали свою эффективность и безопасность.

Понимание структуры и функций пиримидинового цикла позволяет более максимально использовать его потенциал в создании новых лекарственных средств с разнообразными терапевтическими свойствами.

Таким образом, изучение пиримидинового цикла является важной задачей для развития современной медицины и фармацевтики.

Целью данной курсовой работы является изучение лечебных свойств веществ, включающих в составе пиримидиновый цикл.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить следующие задачи:

- 1) Изучить имеющуюся литературу по теме пиримидина и его производных;
- 2) Выявить новые способы синтеза пиримидиновых производных;
- 3) Рассмотреть литературные данные и охарактеризовать лечебные свойства соединений, содержащих пиримидиновый цикл;

1 Современные методы получения производных пиримидинового цикла

1.1 Общая характеристика пиримидина и производных пиримидинового цикла

Пиримидин представляет собой ароматический шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положениях 1 и 3 (рис.1.1).

Рисунок 1.1 – Химическая структура пиримидина

Производные пиримидинового цикла представляют собой соединения, содержащие пиримидиновое кольцо. К природным пиримидиновым основаниям относятся пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (урацил), 2,4-дигидрокси-5-метилпиримидин (тимин), 4-аминопиримидин-2- (1H)-он (цитозин), входящие в состав нуклеиновых кислот[3]. На рис.1.2 представлены их структурные формулы.

Рисунок 1.2 – Производные пиримидина

Физико-химические свойства производных пиримидинового цикла зависят от заместителей в кольце. Могут быть бесцветными или окрашенными твердыми веществами или жидкостями. Кислотно-основные свойства могут варьироваться в зависимости от заместителей

1.2 Способы синтеза производных пиримидина

Авторы статьи [4] утверждают, что пиримидиновые циклы являются несложными химическими структурами, и их синтез обычно не представляет трудностей, и в большинстве эти реакции одноэтапные. Рассмотрим некоторые из них:

- 1) Способ получения 4-арилпиримидинов[5];

Данный способ синтеза заключается в окислительной реакции, с участием $K_2S_2O_8$, формамида. Схема синтеза показана на рис. 1.3.

Рисунок 1.3 – Синтез 4-арилпиримидинов посредством окислительной реакции

- 2) Циклизация кетонов нитрилами[6];

Тризамещенные пиримидины синтезируются простым путем. Реакция циклизации кетонов с нитрилами катализируется хлоридом меди.

Схема синтеза продемонстрирована на рис. 1.4.

Рисунок 1.4 – Реакция получения тризамещенных пиримидинов

3) Реакция карбонильных соединений с амидинами[7];

Реакция карбонильных соединений (эфиров, альдегидов и кетонов) с амидинами протекает в присутствии (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксида (TEMPO) и полученного *in situ* перерабатываемого комплекса железа(II).

Схема реакции показана на рис. 1.5.

Рисунок 1.5 – Синтез пиримидинов по реакции карбонильных соединений с амидинами (TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)-оксил, Phen – фенантролин)

4) Синтез посредством межмолекулярного окислительного процесса с участием оснований[8];

Образование межмолекулярной окислительной связи C–N облегчается основаниями. Аллильная C(sp³)–H и виниловая C(sp²)–H связи аллильных соединений с амидинами позволяют легко синтезировать полизамещенные пиримидины в присутствии кислорода как одиночного окислителя.

Процесс протекания реакции показан на рис. 1.6.

Рисунок 1.6 – Синтез полизамещенных пиримидинов путем образования межмолекулярной окислительной связи C–N с участием оснований

5) Реакция Дильса-Альдера[9];

Высокофункциональные производные пиримидина синтезированы в хороших выходах за счет обратного спроса электронов в реакции Дильса-Альдера. Реакция электронодефицитных 1,3,5-триазинов и электронодефицитных кетонов или альдегидов под действием трифторуксусной кислоты (TFA). Механизм реакции показан на рис. 1.7.

Рисунок 1.7 – Синтез высокофункционализированных пиримидинов реакцией Дильса-Альдера

6) Синтез в условиях ультразвукового облучения[10];

Полизамещенные 4-пиримидинолы синтезируются за счет циклоконденсации β-кетозэфиров и амидинов под воздействием ультразвука.

Впоследствии 4-пиримидинолы тозилируются с образованием 4-пиримидилтозилатов в еще одной реакции, вызванной ультразвуком.

На заключительном этапе путем кросс-сочетания Сузуки-Мияуры получают 4-арилпиримидины.

Схема многостадийного синтеза представлена на рис. 1.8.

Рисунок 1.8 – Синтез 4-арилпиримидинов в условиях ультразвукового облучения

2 Лечебные свойства пиримидинового цикла

В ходе многолетних исследований производных пиримидина было установлено, что они обладают разнообразными видами биологической активности. Тем самым эта группа органических соединений является перспективной основой для целенаправленного синтеза новых фармакологически активных структур.

2.1 Противотуберкулезная активность

В настоящее время продолжается дальнейшее изучение влияния пиримидиновых производных на рост микобактериальных штаммов. Доказано ингибирующее воздействие на рост возбудителя туберкулеза

новых 5-модифицированных пиримидиновых нуклеозидов. При изучении биологической активности синтезированных веществ обнаружен новый тип соединений, обладающих высокой противотуберкулезной активностью – 4-диалкилдитиокарбамоил-5-нитропиримидины и их аналоги[3].

С помощью микропланшетного анализа Alamar Blue синтезированные авторами статьи [11] производные пиридо-[2,3-d]-пиримидин-2-амин были протестированы на их антимикобактериальную активность против штамма *Mycobacterium Tuberculosis*. Среди всех оцененных соединений P35(рис.2.1) продемонстрировал значительное ингибирование с МПК 7,18 мкг/мл.

Рисунок 2.1 – Химическая структура производного конденсированной системы, состоящей из пиридинового и пиримидинового циклов, имеющего противотуберкулезную активность

Наиболее активное соединение P35 имело индекс селективности >20 , что доказывает его селективное поведение по отношению к штамму.

2.2 Противораковая активность

Как уже известно, пиримидиновые производные, такие как цитозин, тимин, и урацил, широко используются в противораковой терапии. Эти соединения могут быть включены в антиметаболиты - класс противораковых препаратов, которые могут оказать токсическое воздействие на раковые клетки, блокируя их способность к делению и росту. Таким образом, пиримидиновые производные играют важную роль в современной противораковой терапии.

В работе [12] разработана новая серия различных ариламидных производных тиазол-бензотаизол-пиримидинов (рис.2.2).

Рисунок 2.2 – Структурная формула ариламидных производных пиримидинов

Химическая структура исследованных соединений охарактеризована данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и масс-спектральными данными.

Противораковая активность соединений 13a-г *in vitro* были исследованы в отношении четырех линий раковых клеток человека, включая MCF-7 (рак молочной железы), A549 (рак легких), Colo-205 (рак толстой кишки) и A2780 (рак яичников) с помощью с использованием МТТ-анализа, и сравнивали с этопозидом, используемым в качестве эталонного стандарта. Исследуемые соединения продемонстрировали противораковую активность от умеренной до хорошей по сравнению с этопозидом. Результаты анализа *in vitro* показали, что соединения 13a, 13b, 13в и 13г обладают более высокой активностью по сравнению со стандартом.

2.3 Противовоспалительная активность

Многочисленные исследования описывают противовоспалительное действие различных синтетических и природных пиримидинов. Результаты показывают, что пиримидины проявляют противовоспалительный эффект путем ингибирования жизненно важных медиаторов воспаления.

В целом механизм действия противовоспалительных средств на основе пиримидина связан с ингибированием PGE₂, который генерируется ферментами циклооксигеназы. Противовоспалительные средства на основе пиримидина действуют путем подавления активности ферментов циклооксигеназы 1 и 2, и таким образом снижают PGE₂.

Получены и исследованы хлорангидриды пиразоло[3,4-d]пиримидиновых соединений [13] (рис. 2.3). Новые соединения были экспериментально протестированы с помощью ферментного анализа, и они показали активность ингибирования циклооксигеназы-2 в среднем микромолярном диапазоне.

Кроме того, полученные новые соединения были протестированы в нескольких анализах *in vivo*. Четыре соединения 3a, 3d, 4d и 4f отличались противовоспалительной активностью, сравнимой с активностью

клинически доступного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба.

Стратегия синтеза, используемая авторами исследования, для получения соединений 3a, 3b, 3d, 4b, 4d, 4f представлена на рис. 2.3.

Рисунок 2.3 – Схема синтеза пиразоло[3,4-d]пиримидинов 3a, 3b, 3d, 4b, 4d, 4f

Липоксигеназы представляют собой негемовые железосодержащие вещества. Это ферменты, катализирующие расщепление арахидоновой кислоты на лейкотриены, которые облегчают возникновение воспаления.

В статье [14] сообщается о синтезе некоторых изолированных и конденсированных производных пиримидина (рис.2.4), которые проявляют антилипоксигеназную активность.

Синтезированные аналоги оценивались на предмет их ингибирующего потенциала по сравнению со стандартным препаратом меклофенаматом натрия.

Отмечены два производных пиримидина (рис. 2.4), проявляющих самые мощные ингибиторские способности, их значения IC₅₀ рассчитано как 4,91 и 6,98 мМ соответственно по сравнению со стандартным препаратом меклофенаматом натрия (IC₅₀ = 6,15 мМ).

Рисунок 2.4 – Производные пиримидинов, которые ингибируют липоксигеназу

2.4 Активность против ВИЧ-инфекций

Пиримидиновые производные также показали активность против ВИЧ-инфекции. Например, зидовудин (азидотимидин), который является аналогом тимидина и пиримидиновым нуклеозидом, успешно применяется в лечении ВИЧ-инфекции. Зидовудин подавляет репликацию вируса ВИЧ, встраиваясь в цепь вирусной ДНК и препятствуя ее продолжению. Это позволяет замедлить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

Пиримидиновые производные также используются в комбинации с другими противовирусными препаратами для повышения их эффективности и снижения риска резистентности вируса. Таким образом, пиримидиновые производные играют важную роль в лечении ВИЧ-инфекции и помогают контролировать распространение этого вируса.

Вирус иммунодефицита человека продемонстрировал устойчивость к современным препаратам. Поэтому исследуются новые мишени для борьбы с ВИЧ.

Проанализированы бициклические пиримидиноны, как новое средство против ВИЧ[15]. Обширное исследование привело к открытию соединения (рис. 2.5), которое ингибировало интегразу ВИЧ с IC₅₀=19 нМ.

Рисунок 2.5 – Производное пиримидина, проявляющее активность против ВИЧ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 1) В ходе изучения литературы установлено, что за последние 10 лет информация о методах получения пиримидина встречается в шести научных работах;
- 2) Выявили способы синтеза пиримидиновых производных. Для получения производных пиримидина применяют следующие реакции: циклизация кетонов нитрилами (для получения тризамещенных пиримидинов), реакция карбонильных соединений с амидинами, межмолекулярная окислительная реакция (для получения полизамещенных пиримидинов), реакция Дильса-Альдера (для получения высокофункционализированных производных пиримидинов), реакция в условиях ультразвукового облучения (для получения 4-пиримидинолов);
- 3) Охарактеризовали лечебные свойства пиримидинового цикла. В результате исследования литературы,

опубликованной по данной теме за последние 5 лет, было обнаружено, что противотуберкулезную активность проявляют производные пиридо-[2,3-d]-пиримидин-2-амина, противораковую активность проявляют ариламидные производные тиазол-бензотиазол-пиримидинов, противовоспалительной активностью обладают хлорангидриды пиразоло[3,4-d]пиримидиновых соединений, а также активность против ВИЧ-инфекций проявляют бициклические пиримидиноны.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агарков А. С. Новый способ получения 2,3-дизамещенных 2,3-дигидротиазоло[3,2-а]пиримидинов / Агарков А. С., Кожихов А. А., Нефедова А. А., Овсянников А. С., Исламов Д. Р., Соловьева С. Е. // Доклады Российской Академии Наук. Химия, науки о материалах. – 2022. – Том 505. – с.50-57.
2. Драчева Е.С. Синтез и оптические свойства новых 4-замещенных пиримидинов-хромофоров D-A типа // Драчева Е.С., Шаврина Т.В., Шкляева Е.В., Абашев Г. Г. // Вестник Пермского Университета. – 2021. – Том 11, Выпуск 2. – с.139-153.
3. Сомотруева М.А., Цибилова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренок И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – №1. – с.12-29.
4. Rashid H. Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines / Rashid H., Martines M. A. U., Duarte A. P., Jorge J., Rasool S., Muhammad R., Umar M. N. // RSC Advances. – 2021. – №11(11). – p. 6060-6098.
5. Jadhav S. D. Oxidative annulations involving DMSO and formamide: K2S2O8 mediated syntheses of quinolines and pyrimidines / Jadhav S. D., Singh A. // Org. Lett.. – 2017. – Vol.19. – p.5673 —5676.
6. Su L. Cyclization of Ketones with Nitriles under Base: A General and Economical Synthesis of Pyrimidines / Su L., Sun K., Pan N., Liu L., Sun M., Dong J., Zhou Y. // Org. Lett. – 2018. – Vol.20. – p. 3399 —3402.
7. Chu X.-Q. Iron Catalysis for Modular Pyrimidine Synthesis through β -Ammoniation/Cyclization of Saturated Carbonyl Compounds with Amidines / Chu X.-Q., Cao W.-B., Xu X.-P., Ji S.-J. // The Journal of Organic Chemistry. – 2017. – №82 (2). – p. 1145-1154.
8. Guo W. Transition Metal Free Intermolecular Direct Oxidative C–N Bond Formation to Polysubstituted Pyrimidines Using Molecular Oxygen as the Sole Oxidant / Guo W., Li C., Liao J., Ji F., Liu D., Wu W., Jiang H. // The Journal of Organic Chemistry. – 2016. – №81 (13). – p. 5538-5546.
9. Yang K. Reaction of Aldehydes/Ketones with Electron-Deficient 1,3,5-Triazines Leading to Functionalized Pyrimidines as Diels–Alder/Retro-Diels–Alder Reaction Products: Reaction Development and Mechanistic Studies / Yang K., Dang Q., Cai P.-J., Gao Y., Yu Z.-X., Bai X. // The Journal of Organic Chemistry. – 2017. – №82 (5). – p. 2336-2344.
10. Domínguez M. Ultrasound-Promoted Synthesis of 4-Pyrimidinols and Their Tosyl Derivatives / Domínguez M., Vidal M., García-Arriagada M., Rezende M. // Synthesis. – 2016. – №48 (23). – p. 4246-4252.
11. Boddupalli Venkata Siva Kumar. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrido-[2,3-d]-pyrimidin-2-amine analogues as antimycobacterial agents / Boddupalli Venkata Siva Kumar, Yogesh Mahadu Khetmalis, Kosana Sai Chaitanya, Ala Chandu, Gauri Shetye, Rui Ma, Sankaranarayanan Murugesan, Scott G. Franzblau, Kondapalli Venkata Gowri Chandra Sekhar // Journal of Molecular Structure. – 2024. – Volume 1303. p.137600.
12. Vemuluri S. P. Design, synthesis and anticancer evaluation of various aryl amide derivatives of thiazole-benzothiazole-pyrimidines / Vemuluri S. P., Somarapu V. L., Eppakayala L. // Results in Chemistry. – 2024. – Vol.7. – 101403.
13. Atatreh N., Youssef A. M., A.Ghattas M., Al Sorkhy M., Alrawashdeh S., Al-Harbi K. B., Abd-El-Aziz A. S. Anti-inflammatory Drug Approach: Synthesis and Biological Evaluation of Novel Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine Compounds / //Bioorganic Chemistry. – 2019. – №86. – p. 393-400.
14. Shehab W. S. Heterocyclization of polarized system: synthesis, antioxidant and anti-inflammatory 4-(pyridin-3-yl)-6-(thiophen-2-yl) pyrimidine-2-thiol derivatives / Shehab W. S., Abdellattif M. H., Mouneir S. M. // Chemistry Central Journal. – 2018. – Vol. 12 (1). – p. 1-8.
15. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application / // Journal of Molecular Structure. – 2021. – 1230. – p.129833.

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:

<https://studservis.ru/gotovye-raboty/kurovaya-rabota/438297>