



УДК: 615:547:577.1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Нурбоев Х.И., Джалилов М.У.

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ПИРИМИДИН ҚАТОРИДАГИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ВА УЛАРНИНГ ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИ

Нурбоев Х.И., Джалилов М.У.

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

PYRIMIDINE DRUGS AND THEIR USE IN MEDICINE

Nurbоеv H.I., Djalilov M.U.

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. *Пиримидин хосилалари органик кимё ва тиббиёт соҳасида кенг тарқалган. Урацил хосилалари орасида масалан, фторурацил ракга қарши, метилурацил анаболитик ва калий оратат эса жигар ва миокард дистрофияси касалликларида қўлланилади.*

Калит сўзлар: *Урацил, метилурацил, пиримидин, пиримидинон, антибиотик, алкалоид, тиамин, теофиллин, барбитурат, ядро.*

Abstract. *Pyrimidine derivatives are widely used in the field of organic chemistry and medicine. Among uracil derivatives, one can give an example of fluorouracil (anticancer drug), methyluracil (anabolic, anticatabolic activity). Potassium orotate (for liver disease, myocardial dystrophy).*

Key words: *Uracil, methyluracil, pyrimidine, pyrimidinone, antibiotic, alkaloid, thiamine, theophylline, barbiturate, nucleus.*

Пиримидины входят в состав рибонуклеиновых кислот (РНК) (урацил), дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) (тимин) или в оба типа нуклеиновых кислот (цитозин). Известно, что ДНК присутствует во всех живых клетках является носителем генетической информации, в то время РНК выполняет роль матрицы для синтеза белка. В состав ДНК входят также пуриновые (имидозолопиримидины) основания, причем пиримидиновые и пуриновые звенья расположены в определенной последовательности ответственны за конкретную информацию. Соотношение азотистых оснований в молекуле ДНК подчиняется определенной закономерности: число остатков тимина равно количеству аденина; такая же взаимосвязь установлена для цитозина и гуанина. В природе имеются так же пиримидины, конденсированные с пиримидиновым (птеридины), имидазольным (пурины), хиноксалиновым (аллоксазин) ядром. Среди производных птеридина следует отметить фолиевую кислоту - природный фактор роста, необходимый для жизнедеятельности всех высших животных, участвующий в превращении серинов глицин и гомоцистеина в метионин. [1] Другой представитель птеридинового ряда рибофлавин (витамин В₂) входят в молекулу окислительных ферментов организма человека и животных, встречается в фосфорилированной форме в проросшем зерне, молоке и яйцах. Скелет пиримидина присутствует также во многих природных

соединениях, например в витамине В₁ (тиамине), алкалоидах (бензпиримидины) и др., является основой многих синтетических лекарственных препаратов (барбитураты).

Химических средств защиты растений и т.д. Производные окси и аминопуринов, наряду с исключительным биологическим значением в составе нуклеиновых кислот, относятся к ряду других жизненно важных веществ, таких как аденозинтрифосфат (АТФ) – переносчик энергии в биологических реакциях и фосфолирующий агент. Огромная роль в обмене веществ в организме принадлежит аденину, гуанину и гипоксантину, образующих в сочетании с рибозой и фосфорной кислотой нуклеотиды и их производные (адениловая кислота, АТФ). [2]

Алкалоиды пуринового ряда кофеин (возбудитель нервной системы, стимулятор работы сердца), теофиллин, теобромин (диуритические, сосудорасширяющие средства) широко используются в медицинской практике. Фурфуриламинопурин (кинетин) ускоряет рост растений из-за усиления деления клеток. В ряду производных бензпиримидина (хинозолина) широкое медицинское применение получили метакволон (седативное средство), празозин для лечения гипертонической болезни, дезоксипеганин (антихолинэстеразное средство).

К замещенным пиримидинам относится витамин В₁ (тиамин бромид), используемый в гиповитаминозе В₁, радикулите, невралгии и периферических параличах.

Производные пиримидина обладают широким спектром биологического действия; среди них найдены регуляторы роста растений (анцимидол), гербициды (ленацил, тербацил, сульфометурон -метил и др). Фунгициды (диметирилом, этиаримол, бупиримат), зооциды (кастрикс). [3]

Все сказанное свидетельствует об огромной роли пиримидиновых оснований в жизненных процессах. В месте с этими в отличие от ароматических, шестичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом (пиридин, пиран, тиопиран), двумя одинаковыми (пиридазин, пиазины) или разными гетероатомами (тиазины, оксазины) пиримидины и их конденсированные с тиофеновым, бензольным, пиридиновым и другими кольцами производные из-за специфичности их молекул ведут себя по-другому в отношении кислотных, основных свойств, химических превращений и т.д. При наличии гетероатомов (кислород, сера, селен, экзоциклический атом азота и т.д) или метиленовой группы в положениях 2,4 или одновременно в обоих углеродных атомах возможно существование их в двух более таутомерных формах. Например, урацил, цитозин, барбитуровая кислота, ксантин и другие вещества существуют в кетонной форме как в твердом состоянии, так и в растворе. [4] Представление таутомерии этих производных пиримидина чрезвычайно важно для понимания природы водородных связей в нуклеиновых кислотах. Урацил и тимин существуют в кетоформе в составе нуклеозидов уридина и дезокситимидина, что весьма важно для образования сильной водородной связи между остатками тимина и аденина в ДНК. В кетоформе находится и цитидин: трикетоформа устойчива и для барбитуровой кислоты.

Производные пиримидинов, их конденсированные с фурановым, пиррольным, тиофеновым, имидазольным, бензольными, пиримидиновым и другими кольцами аналоги представляют огромный интерес с точки зрения таутомерных превращений и являются объектом данной статьи.

Экспериментальная часть

Tesla BS - 567A (внутренний стандарт ТМС, ГМДС, шкала), значения R_f определены на пластинках Silufol " UV-254 (ЧССР). Проявитель: пары йода.

Растворители (ацетонитрил, спирт, ДМФА, ДМСО) очищены и абсолютированы по методике. [5]

Получение исходных соединений.

Синтез 2 - оксо - 6 - метилпиримидинона - 4.

В фарфоровую чашку помещали 250 мл (2,0 моль) ацетоуксусного эфира (АУЭ), 125 г (2 ммоль) мочевины, 200 мл абсолютного спирта, 5 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали. Чашку помещали в вакуум - эксикатор концентрированной серной кислотой на 2-5 суток, до высыхания реакционной массы. При хорошем перемешивании вносили стаканом нагретым до 900С содержащим 125 г гидроксида калия 1,5 л воды.

Общая методика реакций алкилирования

В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой помещают 10 ммоль 2 - оксо-, -тиоксо-,

-амино-, -метилтиопиримидинона-4. Вещество растворяют или суспензируют в 45 мл абсолютного растворителя и при перемешивании прибавляют 0,06 г (2,5 ммоль) гидроксида натрия. Перемешивают 30 минут и в образовавшийся раствор натриевой соли соединения при перемешивании по каплям прибавляют 11 ммоль алкилирующего агента в 2 мл растворителя. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 часа или нагревали на кипящей водяной бане на 4 часа. [6].

По окончании реакции содержимое колбы разлагают 150 мл холодной воды.

Алкилирование 2 - оксо - 6 - метилпиримидинона - 4 втор. бутилиодидом.

В колбу емкостью 100 мл помещали 10 мл абсолютного спирта, 0,142 (2,5 ммоль) КОН и перемешивали до полного растворения едкого калия. Потом добавляли 0,32 г (2,5 ммоль) исходного вещества перемешивали 30 минут при комнатной температуре. После этого в реакционную смесь добавили 0,27 мл (2,5 ммоль) алкилирующего агента и нагревали на водяной бане 4 часа. Охлаждали, экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли. Выпавший осадок отфильтровывали.

Выход 0,29 г (57 %) Тпл. = 238-2400С (гексан). ИК - спектр : 1719, 1676 (ν = CO), 1506 (ν = C = C).

3 - гексил - 2 - оксо - 6 - метилпиримидинон - 4,

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) КОН, 0,63 г (5,0 ммоль) исходного вещества и 0,7 мл (5,0 ммоль) n - бромистым гексолом получили 0,43 г (42 %) продукта с тпл. = 230-2320С (гексан), ИК - спектр : 1719, 1687 (ν

= CO), 1615, 1507 (ν C = C). Масс - Спектр : m/z (Иотн. %) : 127 (M+ -83 ; 100), 126 (M+84 ; 83), 140 (M+ -70 ; 33), 195 (M+ - 15 ; 58), 210 (M+ : 41).

3 - н - Гептил - 2 - оксо - 6 - метилпиримидинон - 4

Аналогично вышеописанному из раствора 10 мл абсолютного спирта, 0,28г (5,0 ммоль) КОН, 0,63г (5,0 ммоль) исходного вещества и 0,8 мл (5,0 ммоль) йодистым гептилом получили 0,99 г (89 %) продукта Т.пл. 220-222 °С (гексан).

ИК - спектр : 1650 ($\nu = \text{CO}$), 1600,1630 ($\nu \text{ C} = \text{C}$).

3-н - октил - 2 - оксо - 6 - метилпиримидин - 4.

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28г(5,0ммоль) КОН, 0,63 г (5,0 ммоль) исходного вещества и 0,9 мл (5,0 ммоль) октил йодида получили 0,85г (72%) продукта с Т.пл. = 230-2330 с (гексан).

ИК – спектр: 1704, ($\nu = \text{CO}$).

Литература:

1. Нурбаев, Х. И., Орипов, Э. О., Абдуллаев, Н. Д., & Шахидоятов, Х. М. (1997). Алкилирование 2-оксотиюксо-пиримидинов-4. Химия природ. соед, 35-36.
2. Nurbaev H. I. Synthesis of selenium-containing alkyl products //Texas Journal of Engineering and Technology. – 2023. – Т. 17. – С. 33-35.
3. Нурбаев Х. И., Муртазаева Н. К. Изучение Реакции Алкилирования 2-Тиоксо-6-Фенилпиримидин-4-Она С Высшимиалкилгалогенидами //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 2. – С. 443-447.
4. Нурбоев Х. И. Производные пиримидина и их применение в медицине //boshqaruv va etika qoidalari onlayn ilmiy jurnali. – 2022. – Т. 2. – №. 4. – С. 32-35.
5. Asatullo ug'li, T. D., J. M. Uzakovich, and B. A. Kenjayevich. "Study of Changes in Calciferol in Eggs

in Depending on the Season of the Year." Middle European Scientific Bulletin 24 (2022): 310-314.

6. Келдиёрова Ш., Тошмуродов Д., Аликулов Б. Обзор современных исследований по ферментативному гидролизу лигноцеллюлозосодержащего сырья //Вестник науки. – 2020. – Т. 1. – №. 3 (24). – С. 96-102.

7. Ruziyev E. A., Qosimov S. E., Nurboyev H. I. Qishloq xo 'jaligi mahsulotlari yetishtiriladigan tuproq namunalarining radioaktivlik xususiyatlarini spektrometrik va mineral tarkibini nazorat qilish //Talqin va tadqiqotlar ilmiy-uslubiy jurnali. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 150-154.

8. Нурбаев Х. И. и др. УДК547. 854. Реакция алкилирования 2-х замещенных пиримидинов-4 //ilmiy axborotnoma. – С. 51.

9. Саттарова Х. Г. и др. Применение «местных антигенов» в иммунологической диагностике эхинококкоза //volgamedscience. – 2021. – С. 592-593.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Нурбоев Х.И., Джалилов М.У.

Резюме. Производные пиримидина широко распространено в области органической химии и медицине. Среди производных урацила можно привести пример фторурацил (противораковый препарат), метилурацил (анаболическая, антикатаболическая активность). Калий оротат (при заболевании печени, дистрофии миокарда).

Ключевые слова: Урацил, метилурацил, пиримидин, пиримидинон, антибиотик, алкалоид, тиамин, теофиллин, барбитурат, ядро.