

*Чиряпкин А.С.,
преподаватель кафедры фармацевтической химии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, г. Пятигорск*

*Кодониди И.П.,
доктор фармацевтических наук,
профессор кафедры органической химии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, г. Пятигорск*

*Круглая А.А.,
кандидат фармацевтических наук,
доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии
фитопрепаратов
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, г. Пятигорск*

СИНТЕЗ НОВЫХ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ АЗОМЕТИНОВ И СОВЕТУЮЩИХ ИМ ПИРИМИДИНОВ

Аннотация: В статье приводятся результаты синтеза новых натриевых солей азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и советующих им 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она.

Ключевые слова: синтез, натриевые соли, азометины, пиримидины.

Abstract: The article presents the results of the synthesis of new sodium salts of azomethine derivatives of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxamide and advising them 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one.

Keywords: synthesis, sodium salts, azomethines, pyrimidines.

Биологически активных соединений в виде солей (БАС) широко используются в качестве активной фармацевтической субстанции в различных лекарственных средств. Так, среди одобренных активных фармацевтических ингредиентов в США, более половины из них являются солями [1]. Биологические и физико-химические свойства БАС зависят также от вида полученной соли, а именно образования катионной или анионной формы лекарственного вещества. В результате использования солевой формы активной фармацевтической субстанции значительно изменяются фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, что оказывает влияние на эффективность лекарственного средства [2]. Исходя из этого, перевод новых БАС в их катионные или анионные формы является важным этапом разработки перспективных фармацевтических субстанций.

В качестве исходных веществ в синтезе натриевых солей использованы азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и советующие продукты их циклизации 2-замещенные 5,6,7,8-

тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она. Известно, что азометиновые производные согласно данным *in silico* могут ингибировать тиолпротеазу, обладать противотуберкулезной, противораковой, противовоспалительной активностями [3], вследствие предполагаемых ингибирующих свойств protein kinase G из *Mycobacterium tuberculosis* [4]. Прогнозируемые азометины могут использоваться для терапии болезни Альцгеймера, так как обладают способностью снижать агрегацию амилоидных частиц и ингибировать ацетилхолинэстеразу [5]. Тетрагидротиенопиримидины, полученные в реакции гетероциклизации, предположительно подавляют продукцию медиаторов воспаления [6, 7] и снижают активность фермента тирозиназы, что обуславливает возможность их применения для лечения миеломы и использовать эти производные в косметологии и дерматологии [8]. Выявленные церебропротекторные свойства соединений данного ряда в дальнейшем могут позволить создать на их основе инновационные нейропротекторные препараты [9].

Синтез азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды проводили путем взаимодействия 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды с альдегидами в среде этанола [3, 5]. Реакцию гетероциклизации азометинов в соответствующие 2-замещенные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она проводили в среде ЛУК при добавлении каталитических количеств ДМСО [8, 9]. Получение солей осуществляли реакцией взаимодействия исходных азометинов и пиримидинов по фенольным гидроксильным группам с метилатом натрия в среде этилового спирта. Реакцию получения фенолятов проводили при нагревании реакционной среды после добавлении избытка метилата натрия. Образование ионной формы приводило к окрашиванию раствора в красно-оранжевый цвет, что позволяет контролировать протекание реакции.

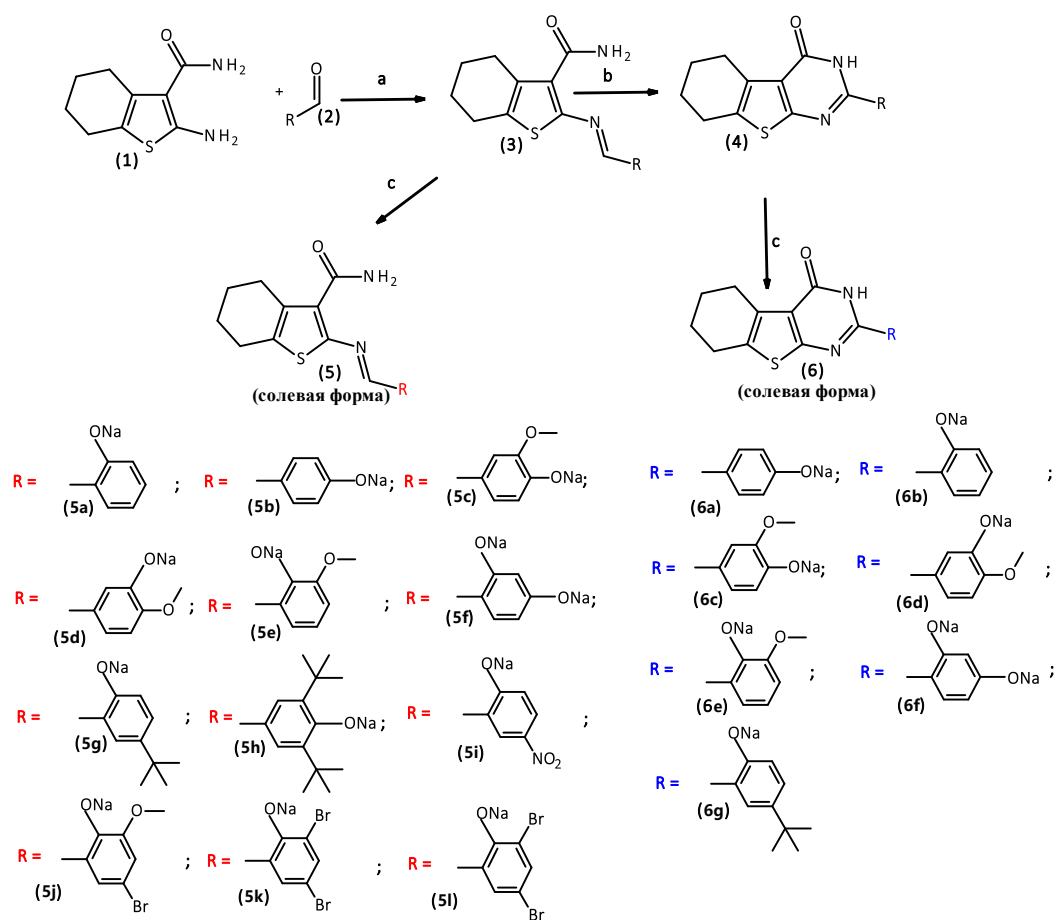


Рисунок 1. Схема синтеза натриевых солей. Реагенты и условия: (а) этанол, кипячение; (b) ледяная уксусная кислота, ДМСО, кипячение; (с и d), этанол, CH_3ONa , кипячение

В результате синтеза получено 11 натриевых солей азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и 6 натриевых солей 2-замещенные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она. Структуры полученных соединений подтверждены спектральными методами анализа.

Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Физико-химические свойства синтезированных натриевых солей

Вещество	Выход, %	Температура плавления, °С	УФ, λ_{\max} , нм	ИК, cm^{-1}
5a	78	201-202	209, 241, 287, 285	3403 (NH), 3245 (NH), 1651 (C=O), 1613 (C=N)
5b	52	171-172	203, 230, 307, 393	3404 (NH), 3160 (NH), 1647 (C=O), 1593 (C=N)
5c	59	287-288	204, 252, 302, 401	3434 (NH), 3283 (NH), 1663 (C=O), 1586 (C=N)
5d	57	264-265	205, 251, 301, 395	3395 (NH, уш.), 1644 (C=O), 1617 (C=N)
5e	52	> 350	219, 263, 379	3403 (NH, уш.), 1644 (C=O), 1605 (C=N)
5f	54	198-199	219, 264, 379	3411 (NH, уш.), 1659 (C=O), 1601 (C=N)
5g	43	166-167	213, 243, 289, 390	3414 (NH), 3171 (NH), 1667 (C=O), 1597 (C=N)
5h	37	209-210	206, 251, 313, 394	3453 (NH), 3237 (NH), 1647 (C=O), 1597 (C=N)
5i	55	290-291	204, 399, 453	3468 (NH, уш.), 1667 (C=O), 1597 (C=N)
5j	61	249-250	204, 228, 391	3426 (NH, уш.), 1663 (C=O), 1596 (C=N)
5k	53	> 350	206, 390, 470	3434 (NH, уш.), 1655 (C=O), 1605 (C=N)
5l	68	> 350	215, 388	3426 (NH, уш.), 1636 (C=O), 1593 (C=N)
6a	51	278-279	212, 375	3414 (NH, уш.), 1605(C=O)
6b	59	274-275	212, 339	3426 (NH, уш.), 1659(C=O)
6c	48	269-270	214, 344	3438 (NH, уш.), 1655 (C=O)
6d	39	272-273	215, 242	3419 (NH, уш.), 1659 (C=O)
6e	42	> 350	215, 248	3438 (NH, уш.), 1655 (C=O)
6f	40	198-199	214, 358	3411 (NH, уш.), 1652 (C=O)
6g	36	284-285	214, 356	3430 (NH, уш.), 1601 (C=O)

Таким образом, в ходе исследования осуществлен синтез новых натриевых солей азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов и соевых им 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она. Результаты молекулярного конструирования позволяют рекомендовать синтезированные соединения для дальнейших фармакологических исследований.

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90060.

Использованные источники:

1. Saal C., Becker A. pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 47, No. 4. – P. 614-623.
2. Gupta D., Bhatia D., Dave V., Sutariya V., Varghese Gupta S. Salts of Therapeutic Agents: Chemical, Physicochemical, and Biological Considerations // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23. – P. 1719.
3. Чиряпкин А.С., Кодониди И.П., Ларский М.В. Целенаправленный синтез и анализ биологически активных азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 19–25.
4. Missio A, Bacher G, Koul A, Choidas A, inventors; Axxima Pharmaceuticals AG., assignee. 4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[B] thiophene derivatives and methods for medical intervention against mycobacterial infections. United States patent US 20090018149. 2009 Jan 15.
5. Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I., Zolotych D.S. Synthesis and QSAR of new azomethine derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease // *Pharmacologyonline*. – 2021. – Vol. 3. – P. 563–584.
6. Zhang Y., Luo L., Han C., Lv H., Chen Di, Shen G., Wu K., Pan S., Ye F. Design, Synthesis, and Biological Activity of Tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine

Derivatives as Anti-Inflammatory Agents // *Molecules*. –2017. – Vol. 22, No. 11. – P. 1960.

7. Чиряпкин А.С., Кодониди И.П., Ивченко А.В., Смирнова Л.П. Синтез и прогноз противовоспалительной активности 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3h)-она // *Бюллетень науки и практики*. – 2021. – Т. 7, № 12. – С. 25-33.
8. Chiriapkin A., Kodonidi I., Pozdnyakov D. Targeted Synthesis and Study of Anti-tyrosinase Activity of 2-Substituted Tetrahydrobenzo[4,5]Thieno[2,3-d]Pyrimidine-4(3H)-One // *Iran J Pharm Res*. – 2022. – Vol. 21, No. 1. – P. e126557.
9. Chiriapkin, A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I., Glushko A. A. Synthesis, in vitro and docking studies of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease // *Chimica Techno Acta*. – 2022. – Vol. 9, No. 2. – P. 20229204.