

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ХАЛКОНОВ

А. А. Стасюк¹⁾, С. Н. Шахаб¹⁾

¹⁾ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь, *belrus@iseu.by*

В работе изучалась фармакологическая активность синтезированных производных пиримидина на основе замещенных халконов *in silico* с использованием эмпирического правила Липинского. Проведенные испытания показали, что все представленные соединения, за исключением 4-(2-бромфенил)-6-(4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина и 4-(2,4-диметоксифенл)-N-(2-метил-5-нитрофенил)-6-(4-нитрофенил)пиримидин-2-амина, соответствуют правилу и их можно рассматривать как потенциальные перорально активные лекарственные средства для человека, а также биологически активные соединения.

Ключевые слова: фармакологическая активность; пиримидины; Molinspiration.

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NEWLY SYNTHESIZED PYRIMIDINE DERIVATIVES BASED ON SUBSTITUTED CHALCONES

A. A. Stasiuk¹⁾, S. N. Shahab¹⁾

¹⁾ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Dolgobrodskaya str., 23/1, 220070, Minsk, Belarus, *belrus@iseu.by*

This paper deals with pharmacological activity of the synthesized pyrimidine derivatives based on substituted chalcones studied in silico using Lipinsky's empirical rule. The tests showed that all the presented compounds, with the exception of 4-(2-bromophenyl)-6-(4-bromophenyl)-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine and 4-(2,4-dimethoxyphenyl)-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)-6-(4-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine, correspond to the rule and they can be considered as potential orally active drugs for humans, as well as biologically active compounds.

Keywords: pharmacological activity; pyrimidines; Molinspiration.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2025-1-374-377>

Изобретение новых эффективных лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений в современной фармацевтической индустрии в связи с действием таких постоянно действующих факторов, как распространение социально значимых и особо опасных инфекций, а также появление патогенных вирусных штаммов, устойчивых к действию существующих лекарственных средств. Разработка инновационного лекарственного препарата всегда начинается с поиска нового биологически активного соединения с последующим подтверждением его эффективности и безопасности. Одним из перспективных и развивающихся направлений в данной области является поиск средств, близких по структуре к «естественному» пиримидинам. Как известно [1], пиримидиновые основания являются составной частью нуклеиновых кислот, в связи с чем их производные сочетают в себе несколько видов фармакологической активности: анаболической, противовирусной, противовоспалительной, противоопухолевой и др. В ряде экспериментов установлено, что соединения этой группы обладают вышеупомянутыми свойствами, также ускоряют процессы reparative регенерации, стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета [2].

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 [3,4].

Предсказание фармакологической активности и расчет молекулярных свойств соединений осуществлен с использованием интернет-ресурса Molinspiration [5].

Структура SMILES (упрощенная система ввода молекулярных данных) производных пиримидина была предоставлена на веб-сервер Molinspiration в качестве входных данных. Этот сервер помогает предсказать молекулярные свойства, такие как липофильность (miLogP), число атомов (natom), молекулярную массу (MW), число доноров водородных связей (nON), число акцепторов водородных связей (nOHN), общую полярную площадь поверхности (TPSA), число отклонений молекулы (nviolations) и число вращающихся связей (nrotb).

Площадь молекулярной полярной поверхности (TPSA) является полезным параметром для прогнозирования транспортных свойств лекарственных препаратов. Этот параметр коррелирует с кишечной абсорбцией человека, проницаемостью монослоев и проникновением через гематоэнцефалический барьер [6].

Эти свойства используются для оценки фармакологической активности на основе правила пяти Липинского [7]. Правило Липинского, также известное как правило пяти - эмпирическое правило, позволяющее определить, обладает ли химическое соединение с определённой фармакологической или биологической активностью свойствами, делающими его перорально активным лекарственным средством для человека. Правило гласит, что в общем случае перорально активный препарат не должен нарушать более одного из следующих условий [8]:

1. Не более 5 донорных водородных связей (общее количество азот-водородных и кислород-водородных связей);
2. Не более 10 акцепторных водородных связей (общее количество атомов азота или кислорода);
3. Молекулярная масса соединения менее 500 а.е.м.;
4. Коэффициент распределения октанол-вода (miLogP) не должен превышать 5.

Необходимо отметить, что все числа кратны пяти, что объясняет происхождение названия правила.

Структурные формулы построены с использованием программного пакета ChemBioOffice 2019.

В качестве объектов исследования выступили структурные формулы производных пиримидина на основе замещенных халконов (табл. 1), обладающие фармакологической активностью.

Таблица 1
Производные пиримидина на основе замещенных халконов

Обозначение	Структурная формула	Химическое наименование
I		4-(2-бромфенил)-6-(4-бромуфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин

Обозначение	Структурная формула	Химическое наименование
II		4-(2,4-диметоксифенyl)-N-(2-метил-5-нитрофенил)-6-(4-нитрофенил)пиrimидин-2-амин
III		4-(2-бромфенл)-6-(2,6-диметилфенил)-N-(4-нитрофенил)пиrimидин-2-амин
IV		4-(2,6-диметилфенл)-N-(2-метил-5-нитрофенил)-6-(4-нитрофенил)пиrimидин-2-амин
V		4-(2-бромфенл)-6-(2,4-диметоксифенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиrimидин-2-амин

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что для всех изученных соединений коэффициент разделения октанол-вода (*miLogP*) оказался более 5, что позволяет прогнозировать низкую проницаемость через клеточную мембрану. Кроме того, топологический дескриптор площади полярных поверхностей (TPSA) и молекулярная масса (MW) для них, за исключением соединения I, равны 160 и 500, соответственно, что свидетельствует об их потенциально высокой абсорбции.

Все изученные структуры имеют число вращающихся связей (*nrotb*) от 5 до 8, следовательно, проявляют большую конформационную гибкость.

Изучение числа доноров и акцепторов водородных связей в ряду рассматриваемых структур показало, что все они соответствуют установленным требованиям правила Липинского, за исключением II.

Таблица 2

**Расчет молекулярных свойств производных пиримидина
на основе замещенных халконов**

Наименование	Липофильность (miLogP)	Число атомов (natoms)	Число акцепторов водородных связей (nON)	Молекулярная масса (MW)
I	7,79	31	6	540,22
II	6,22	36	11	487,47
III	7,79	32	6	489,37
IV	6,98	34	9	455,47
V	6,67	34	8	456,50
Наименование	Топологический дискриптор площади полярных поверхностей (TPSA)	Число доноров водородных связей (nOHNH)	Число вращающихся связей (nrotb)	Число нарушений молекулы (nviolations)
I	83,64	1	5	2
II	147,93	1	8	2
III	83,64	1	5	1
IV	129,46	1	6	1
V	102,10	1	7	1

Таким образом, все представленные соединения, за исключением 4-(2-бромфенил)-6-(4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиrimидин-2-амина и 4-(2,4-диметоксифенyl)-N-(2-метил-5-нитрофенил)-6-(4-нитрофенил)пиrimидин-2-амин, соответствуют правилу Липинского, что позволяет рассматривать их как потенциальные фармакологически активные соединения, которые являются перорально активными лекарственными препаратами.

Библиографические ссылки

1. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений : учеб. пособие для вузов. М. : Высшая школа, 1978.
2. Крыльский Д. В., Сливкин А. И. Гетероциклические лекарственные вещества : учеб. пособие Воронеж : Воронежский государственный университет, 2007.
3. Patil S.B. Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review // Int J Pharm Sci Res. 2018. Vol. 9, iss. 1. P. 44-52. D
4. Elkanzi N.A. Synthesis and biological activities of some pyrimidine derivatives: A Review // Orient J Chem. 2020. Vol. 36, iss. 6. P. 1001-1015.
5. In-Silico Biological Evaluation of Antifungal Drugs – Molinspiration / N.D. Nizamuddin [et al.] // International Journal of Experimental and Biomedical Research. 2024. Vol. 3, iss. 2). P. 21-31.
6. Ertl P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment based contributions and its application to the prediction of drug transport properties // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. P. 3714-3717.
7. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. 2001. Vol. 46, iss. 1. P. 3—26.
8. Singh P. Microtubule assembly dynamics: an attractive target for anticancer drugs // IUBMB Life. 2008. Vol. 60, iss. 6. P. 368–375.