

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО-БИС-ПИРИМИДИНА

Баранова Ю.Б.^{1,2}, Краснов К.А.¹, Островидова Е.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1, тел.: (812) 365-06-80, institute@toxicology.ru

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т., 26.

РЕЗЮМЕ.

Разработана эффективная технология получения производных бис-пиримидопирана – представителей перспективного класса противовирусных и антимикробных агентов. Изучены физико-химические свойства, структура и стабильность продуктов. Проведена теоретическая оценка биологических свойств полученных соединений с помощью пакета программ Pass online.

Ключевые слова: бис-пиримидопиран, производные, барбитуровые кислоты, альдегиды, конденсация.

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS BASED ON PYRANO-BIS-PYRIMIDINE DERIVATIVES

Baranova Yu.B.^{1,2}, Krasnov K.A.¹, Ostrovidova E.V.¹

¹Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency " 192019, St. Petersburg, st. Bekhtereva, 1, phone:(812) 365-06-80, institute@toxicology.ru

²Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University), 190013, Saint Petersburg, Moskovsky Prospect, 26.

ABSTRACT.

An effective technology for the production of bis-pyrimidopyran derivatives – representatives of a promising class of antiviral and antimicrobial agents - has been developed. The physicochemical properties, structure and stability of the products were studied. A theoretical assessment of the biological properties of the obtained compounds was carried out using the Pass online software package.

Key words: bis-pyrimidopyran, derivatives, barbituric acids, aldehydes, condensation.

ВВЕДЕНИЕ.

Моноциклические и конденсированные пиримидиновые системы обладают широким спектром биологической активности [1-3]. Производные пиримидина (**1**, **2**, **3**) – продукты конденсации барбитуровых кислот с ароматическими альдегидами (рис. 1) проявляют активность против вируса простого герпеса ((**1**, рис.1), X = O, R = 4-NO₂ ; X = S, R = NO₂) [4], ВИЧ 1 и 2 типа (**2** рис.1). Среди производных (**2**, рис.1) обнаружены вещества, ингибирующие интегразу ВИЧ [5]. Этот фермент отвечает за встраивание вирусной ДНК в хромосому клетки - хозяина, что является важным этапом в репликации вируса, также обнаружен синергетический эффект соединений (**2**, рис. 1) против ретровирусной инфекции в культуре клеток человека при использовании в сочетании с одним или несколькими антиретровирусными препаратами, такими как ингибиторы обратной транскриптазы или ингибиторы протеаз [5].

Соединения (**2**, рис 1) индуцируют интерферон в культуре клеток ((**2**, рис.1), X = O, R = 4-I, X = S, R = 4 – OMe) [4], а также проявляют антимикробные ((**1**, рис 1) X = O, R = 3-NO₂, 2-NO₂, 4-Cl, 4-I, H; (**2**) X = S, R = 4-NO₂ против *M. Tuberculosis* ATCC – 607, 61S, 16R, *E.coli*, *S.aureus*) [4] и антигрибковые свойства ((**1**, рис.1) X = O, R = 4-NO₂, 3-NO₂, 4-I против *Aspergillus niger*, *Candida albicans*) [4]. Производные 5-арилиденбарбитуровых кислот ((**3**, рис.1), обладают противовирусной активностью против гриппа типов А и В и парагриппа ((**3**) X = O, R = H, R' = Et₂N, Me₂N, NH₂, MeO, Me, H, F, Cl, I, R = R' = MeO; X = S, R = H, R' = MeO, H, I) [6].

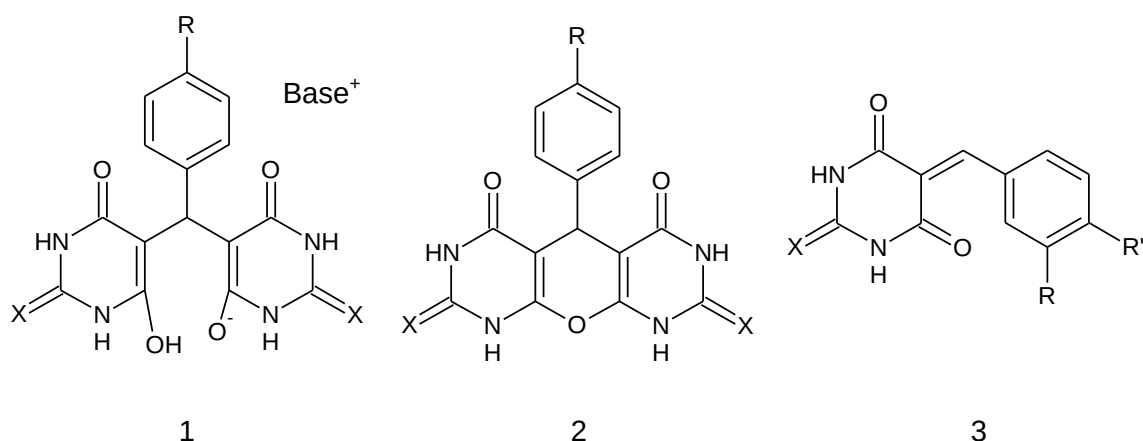


Рисунок 1 – Структуры производных пиримидина, получаемых на основе барбитуровых кислот и альдегидов.

Среди вышеперечисленных веществ наиболее перспективной с фармакологической точки зрения группой выглядят бис-пиримидопираны **2**. Однако до настоящего времени фармацевтических препаратов на основе этих веществ не было создано. Возможно, что самые эффективные производные данного класса еще не исследованы, так как серьезной проблемой бис-пиримидопиранов является отсутствие надежных методов их получения. Например, в работах [7] были синтезированы вещества, заявленные как производные трициклической системы (**2**, рис.1), которые, однако, по данным спектров ^1H ЯМР, не соответствовали структуре.

Известно несколько подходов к получению трициклических пиримидинопирановых систем. Одним из первых предложенных методов является конденсация барбитуровой кислоты и ее 2-тиоаналога с ароматическими альдегидами в соотношении 2:1 и последующей дегидратацией [6,8]. Другие методы основаны на получении производных бис-пиримидинометана (**1**, рис.1), который циклизует в трициклические соединения (**2**, рис.1) действием различных дегидратирующих агентов [4, 8, 9]. Также в литературе описаны способы получения 5,5'-арилиденбис-пиримидинов с помощью последовательных реакций Кневенагеля и Михаэля [10].

Однако все известные в литературе методы синтеза производных (**2**, рис.1) имеют серьезные недостатки: они позволяют синтезировать вещества с крайне ограниченным набором заместителей, дают низкие выходы и осложняются побочными реакциями.

В связи с этим, для фармакологических разработок в ряду веществ бис-пиримидопиранового ряда требуется разработка новых, более эффективных методов их получения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ.

Разработка эффективных методов синтеза и теоретическая оценка биологических свойств трициклических производных бис-пиримидопирана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

В работе использовались реактивы и растворители с чистотой не менее 98%.

УЭЖХ. Ультразэффективный жидкостный хроматограф Acquity UPLC H-class с диодно-матричным спектрофотометрическим детектором (Waters, США). Условия хроматографирования: элюент А – ТФУ 0,1%, В – 15% MeCN. Изократический режим, 10 мин. Рабочая длина волны 220 нм. Объем ввода пробы 2 мкл. Скорость потока 0,2 мл/мин. Колонка ACQUITY UPLC, BEH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм.

Спектры ^1H ЯМР снимали в растворах DMSO-d_6 на спектрометре Bruker WM-400 (рабочая частота 400 МГц, программное обеспечение WIN-NMR Bruker-Franzen Analytik GmbH Version: 950 801.1).

Протекание реакций контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках «TLC Silica gel 60 WF254s», производства Merck KgaA (Germany). В качестве элюента были использованы изопропанол, вода, пиридин в соотношении 8:1:1.

Температуры плавления определяли в запаянном капилляре на приборе для измерения температуры плавления ПТП, в условиях повышения температуры $1^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Получение солей бис-пиримидинометана. (Общая методика синтеза). Триэтиламиниевая соль 5,5'-(4-нитробензилиден)бис-(2-тиобарбитуровой) кислоты (**3ж**). В колбу вместимостью 200 мл поместили 2,88 г (0,02 моль) 2-тиобарбитуровой кислоты (**1а**), прилили 60 мл воды и нагревали смесь до полного растворения ТБК. Затем к горячему раствору при перемешивании приливали 0,8 мл (0,01 моль) триэтиламина, и перемешивали. Затем к смеси быстро, при перемешивании, приливали раствор 1,51 г (0,01 моль) 4-нитробензальдегида (**2ж**) 5 мл горячего спирта. Реакционную смесь перемешивали без нагревания ~ 5 мин и оставляли при комнатной температуре на 2-4 часа. За ходом протекания реакции следили с помощью ТСХ (в качестве элюента были использованы изопропанол, вода, пиридин в соотношении 8:1:1). Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали небольшим количеством воды и сушили на воздухе до постоянного веса. Получили продукт **3ж** в виде кристаллов желтоватого цвета. Выход 3,87 г (78 %). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,17 (т, 9 H, $J = 8$ Гц, CH_3), 3,06-3,13 (м, 6H, CH_2), 6,08 (с, 1H, CH), 7,24 – 7,31 (м, 2H, CH (Ar)), 8,05 – 8,11 (м, 2H, CH (Ar)); 5 H, 4 NH + 1 OH в обмене.

По аналогичной схеме из барбитуровых кислот (**1а,б**) и соответствующих альдегидов (**2в-з**) были синтезированы следующие соединения:

Триэтиламиниевая соль 5,5'-(3,4,5-триметоксибензилиден)бис-(2-тиобарбитуровой) кислоты (**3е**). Выход 60 %. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,17 (т, $J = 8$ Гц, 9H, CH_3), 3,07-3,1 (м, 6H, CH_2), 3,63 (д, $J = 12$ Гц, 9H, OCH_3), 5,93 (с, 1H, CH), 6,29 – 6,34 (м, 2 H, CH (Ar)), 12,43 (с, 2H, NH), 3H, 2 NH + 1 OH).

Триэтиламиниевая соль 5,5'-(4-фторбензилиден)бис-(2-тиобарбитуровой) кислот (**3в**), выход 82 %. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,16 (т, $J = 8$ Гц, CH_3 , 9 H), 3,07-3,1 (м, CH_2 , 6 H), 5,95 (с, CH, 1 H), 6,93 – 7,05 (м, CH (Ar), 4H), 11,61 (с, NH, 4H); 1H, OH в обмене.

Триэтиламинная соль 5,5'-(4-метоксибензилиден)бис-(2-тиобарбитуровой) кислоты (**3д**). Выход 87 %. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,17 (т, $J = 8$ Гц, CH_3 , 9H), 3,07-3,1 (м, CH_2 , 6 H), 3,68 (с, OCH_3 , 3 H), 5,92 (с, CH, 1 H), 6,70 – 6,78 (м, CH (Ar), 2 H), 6,86 – 6,94 (м, CH (Ar), 2 H) 11,59 (с, NH, 4 H); 1 H, OH в обмене.

Триэтиламинная соль 5,5'-(2,4-дихлорбензилиден)бис-(2-тиобарбитуровой) кислоты (**3г**). Выход 70 %. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,17 (т, $J = 7,3$ Гц, CH_3 , 9 H), 3,10 (к, $J = 7,2$ Гц, CH_2 , 8 H), 5,82 (с, CH, 1H), 7,21 (д, $J = 8,5$ Гц, CH (Ar), 1 H) 7,1 - 7,26 (м, CH (Ar), 1 H), 7,38 (д, $J = 2,1$ Гц, CH (Ar), 1 H), 11,53 (с, NH, 2 H), (2H, NH; 1 H, OH в обмене).

Аммониевая соль 5 - ((6-гидрокси-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил) (4-нитрофенил) метил) -2,6-диоксо-1,2,3,6- тетрагидропиримидин-4-олата (**3з**). Выход 56%. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 5,93 (с, CH, 1H), 7,08 – 7,06 (м, CH (Ar), 2H), 7,13 – 7,18 (м, CH (Ar), 1H), 8,68 – 8,79 (м, CH (Ar), 2H), 10,15 (с, 4H), 1 H, OH в обмене).

Пиридиниевая соль 5 - ((6-гидрокси-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил) (фенил) метил) -6-оксо-2-тиоксо-1,2,3, 6-тетрагидропиримидин-4-олата (**3 и**). Выход 69%. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 5,98 (с, CH, 1H), 6,94 – 7,03 (м, CH (Ar), 2H), 7,06 (т, $J = 7,3$ Гц, CH (Ar), 1H), 7,17 (т, $J = 7,6$ Гц, CH (Ar), 2H), 7,79 – 8,22 (м, CH (Py), 2H), 8,3 – 8,55 (м, CH (Py), 1H), 8,78– 9,00 (м, CH (Py), 2H), 11,63 (с, NH, 4 H), 1 H, OH в обмене.

Получение цвиттер-ионных производных бис-пиримидинометана. (Общая методика синтеза). 5,5'-(пиридин-2-бензилиден)бис-(2-тиобарбитуровая) кислота (**5к**). В колбу вместимостью 200 мл поместили 3,6 г (0,025 моль) 2-тиобарбитуровой кислоты (**1а**), прилили 80 мл воды и нагревали смесь до полного растворения тиобарбитуровой кислоты. Затем к смеси, при перемешивании, приливали 3,8 г (0,0125 моль) пиридин-2-карбальдегида (**2к**). Реакционную смесь перемешивали без нагревания 5 мин и оставляли при комнатной температуре на 2-4 ч. За ходом протекания реакции следили с помощью ТСХ. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали небольшим количеством воды и сушили на воздухе до постоянного веса. Получили продукт **5к** в виде бесцветного порошка с температурой разложения свыше 200°C. Выход 3,21 г (98 %). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 6,24 (с, 1H, CH), 7,79 – 7,91 (м, 2H, CH (Ar), 8,45 (м, 1 H, Py), 8,62 (м, 1H, Py), 11,84 (с, 4H, NH); 1 H, OH в обмене.

Все синтезированные вещества не имеют четких температур плавления и разлагаются свыше 200°C.

По аналогичной схеме из барбитуровых кислот (**1a,6**) и соответствующих альдегидов (**2и-м**) были синтезированы следующие соединения:

6-Гидрокси-5-((6-гидрокси-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил) (пиридин-3-ил) метил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H) – он (**5и**). Выход 90 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6,14 (с, (CH) 1H), 7,81 - 7,93 (м, CH (Ar), 1H), 8, 14 - 8,25 (м, CH (Ar), 1H), 8,53 (д, J = 2,2 Гц, CH (Ar), 1H), 8,69 (д, J = 5,6 Гц, CH (Ar), 1H), 11,77 (с, (NH) 2H), 2 H (NH) и 2 H, OH в обмене.

6-Гидрокси-5-((6-гидрокси-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил) (пиридин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион (**5л**). Выход 91 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6,19 (с, CH, 1 H), 7,77 (д, J = 8,2 Гц, CH (Ar), 1 H), 7,82 (т, J = 6,7 Гц, CH (Ar), 1 H), 8,38 – 8,47 (м, CH (Ar), 1 H), 8,52 – 8,6 (м, CH (Ar), 1H), 10,38 (с, 4H).

6-Гидрокси-5-((6-гидрокси-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил) (пиридин-3-ил)метил)-1,2,3,4- тетрагидропиримидин-2,4-дион (**5м**). Выход 96 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6,14 (с, CH, 1H), 7,92 (м, CH (Ar), 1H), 8,17 - 8,23 (м, CH (Ar), 1H), 8,47 (д, J = 2,1 Гц, CH (Ar), 1H), 8,67 (д, J = 5,6 Гц, CH (Ar), 1H), 10,31 (с, NH, 3H).

Синтез трициклических производный бис-пиримидопирана. (Общая методика синтеза).

2,8-Дитиоксо-5-(4-нитрофенил)-3,5,7,8,9-пентагидро-2H-пиримидо[5',4':5,6]-пирано[2,3-d]пиримидин-4,6-(1H)-дион (**4ж**). В колбу вместимостью 100 мл поместили 10 мл трифторуксусного ангидрида и 1 г триэтиламиновой соли 5,5'-(4-нитробензилиден)бис-(2-тиобарбитуровой) кислоты (**3ж**), кипятили с обратным холодильником при перемешивании 40 минут. После этого отогнали 50% трифторуксусного ангидрида, оставили остывать смесь до комнатной температуры и провели гидролиз. В колбу с реакционной смесью добавили 10 мл воды, выпал осадок, который отфильтровали с помощью фильтра Шотта и промыли водой до слабокислой реакции. Затем полученный осадок растворили в воде (20 мл) с добавкой аммиака (0,3 мл) и фильтровали от инородных частиц на бумажном фильтре средней плотности. В полученный раствор при перемешивании добавили 0,3 мл уксусной кислоты. Выпал осадок, который отфильтровали на фильтре Шотта, промыли водой и 1% раствором уксусной кислоты. Осадок **4ж** собрали и высушили при комнатной температуре, выход 0,65 г (84 %). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4,66 (с, 1H, CH), 7,68 – 7,61 (м, 2H, CH (Ar)), 8,05 – 8,15 (м, 2H, CH (Ar); 5 H, 4 NH + 1 OH в обмене.

Все синтезированные соединения не имеют четких температур плавления и разлагаются свыше 200°C.

По аналогичной схеме из соответствующих солей (**3в,д,е,ж**) и трифторуксусного ангидрида были синтезированы следующие соединения:

2,8-Дитиоксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)-3,5,7,8,9-пентагидро-2*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,6-(1*H*)-дион (**4е**). Выход 77%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*6), δ, м.д.: 3,64 (с, OCH₃, 3H), 3,72 (с, 2 OCH₃, 6H), 4,51 (с, CH, 1H), 6,54 (с, CH (Ar), 2H), 12,43 (с, NH, 2H), 3 H, 2 NH + 1 OH в обмене.

2,8-Дитиоксо-5-(4-фторфенил)-3,5,7,8,9-пентагидро-(2*H*)-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,6-(1*H*)-дион (**4в**). Выход 84%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*6), δ, м.д.: 4, 55 (с, CH, 1H), 7,98 – 6,12 (м, CH (Ar), 3H), 7,24 – 7,39 (м, CH (Ar), 3H), 12,49 (с, NH, 2H), 3 H, 2 NH + 1 OH в обмене.

2,8-Дитиоксо-5-(4-метоксифенил)-3,5,7,8,9-пентагидро-2*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,6-(1*H*) –дион (**4д**). Выход 71%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*6), δ, м.д.: 3,68 (с, OCH₃, 3H), 4,48 (с, (CH), 1H), 6,69 – 6,83 (м, CH (Ar), 2H), 7,11 – 7,24 (м, CH (Ar), 2H), 12,49 (с, NH, 2H), 3 H, 2 NH + 1 OH в обмене.

Получение 5-(пиридин-2-ил)-2,8-дитиоксо-3,5,7,8,9-пентагидро-2*H*-пиримидо[5',4':5,6] пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,6(1*H*)-диона (**6**). В колбу вместимостью 100 мл поместили 10 мл трифторуксусного ангидрида, 0,5 г Р₂О₅ и 1 г 5,5'-(пиридин-2-бензилиден)бис-(2-тиобарбитуровую) кислоту (**5к**), кипятили с обратным холодильником при перемешивании 1 ч. После этого отогнали 50% трифторуксусного ангидрида, оставили остывать смесь до комнатной температуры и провели гидролиз. В колбу с реакционной смесью добавили 10 мл воды, выпал осадок, который отфильтровали с помощью фильтра Шотта и промыли водой до слабокислой реакции. Осадок **6** собрали и высушили при комнатной температуре, выход 89 %. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*6), δ, м.д.: 4,76 (с, CH, 1H), 7,38 (с, CH (Ar), 1H), 8,47 – 8,53 (м, CH (Ar), 1H), 7,62 – 7,69 (м, CH (Ar), 1H), 7,89 (с, CH (Ar), 1H), 12,39 (с, NH, 4H), 1 H, OH в обмене.

Синтезированное вещество не имеет четкјq температур плавления и разлагается свыше 200°C.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Для получения производных бис-пиримидинопирана мы разработали двухстадийную схему синтеза (схема 1).

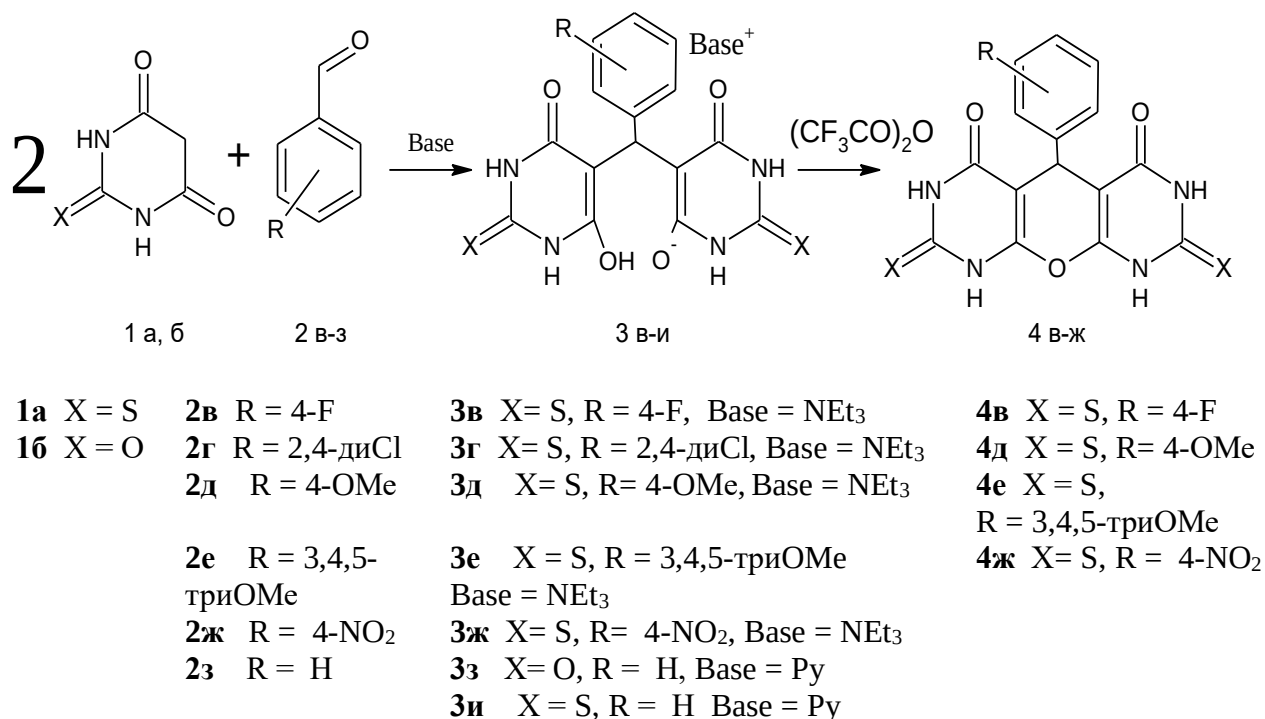


Схема 1 - Общая схема синтеза производных бис-пиримидинопирана.

На первой стадии были получены соли бис-пиримидинометанов **3в-и** из барбитуровых кислот **1а,б** и соответствующих ароматических альдегидов **2в-з** в присутствии органического основания. В случае использования 2-тиобарбитуровой кислоты реакция протекает в водном растворе и приводит к образованию солевых продуктов с выходом 80 % и чистотой свыше 99, 5% по данным ¹H ЯМР. В качестве основания использовались различные алкиламины, из которых оптимальным оказался триэтиламин. Следует отметить, что описанные в литературе методики синтеза аналогичных соединений [4,6,8] не позволяют получить продукты **3** с настолько высокой чистотой. Также можно отметить, что вещества этого ряда склонны к разложению даже в условиях хроматографического анализа. Например, было показано, что высокоэффективная жидкостная хроматография на обращено-фазных колонках приводит к значительному разложению производных **3**. Поэтому единственным надежным методом количественного анализа для соединений **3** является спектроскопия ¹H ЯМР. Характерным структурным признаком соединений **3** в спектрах ¹H ЯМР является синглетный сигнал, соответствующий протону метинового атома в области 5,79-6,2 м.д, что легко позволяет идентифицировать данные соединения.

В случае использования альдегидов пиридинового ряда **2и-л** в конденсации с барбитуровыми кислотами **1а,б** были получены бис-пиримидинометановые производные цвиттер-ионного строения (Схема 2).

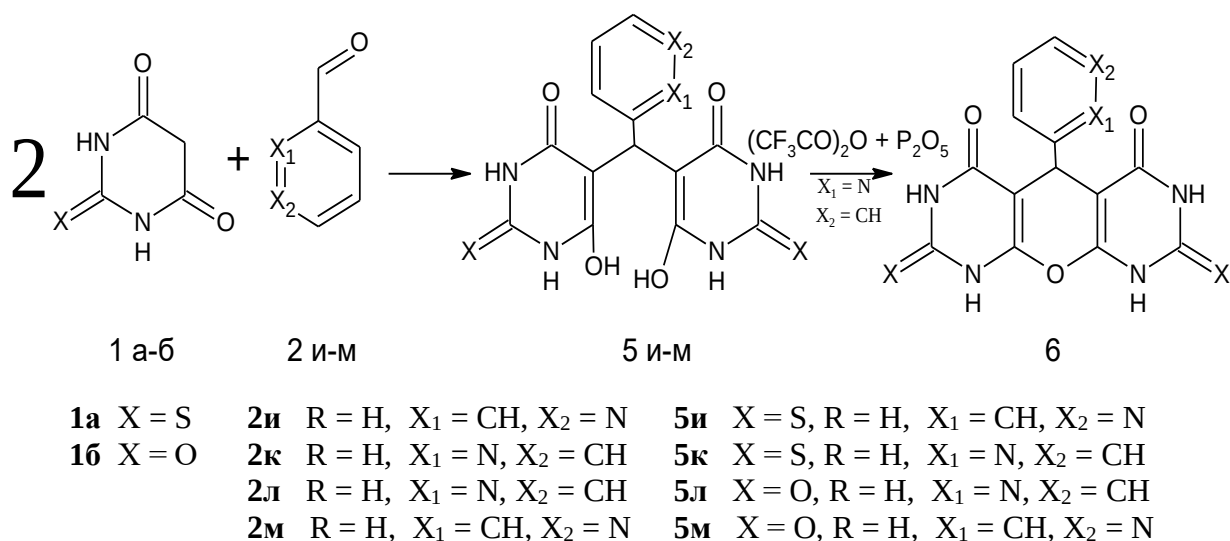


Схема 2 - Схема синтеза производных бис-пиримидинопирана из барбитуровых кислот и альдегидов пиридинового ряда.

В отличие от производных бис-2-тиобарбитуровой кислоты **5**, кислородные аналоги этого ряда были еще менее стабильны и получались с менее высокими выходами. Относительно высокие выходы удалось получить в случае соединений **5к-м**, стабилизированных за счет внутримолекулярного солеобразования, а производное (схема **1, 3 з**) было получено с выходом всего 17%.

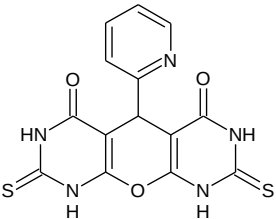
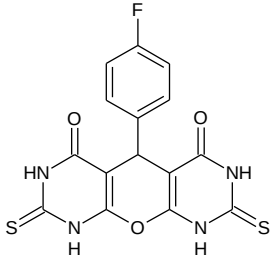
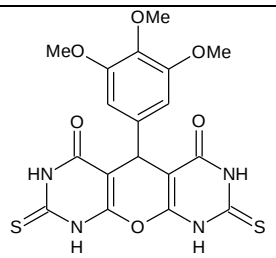
На второй стадии синтезированные соединения **3** циклизовали в целевые бис-пиримидинопираны **4**. В качестве дегидратирующего агента мы применили трифторуксусный ангидрид, что позволило синтезировать соединения **4** с высокими выходами (60-80%) в мягких условиях, при температуре не выше 50°C. Структура полученных производных **4** была установлена на основе данных ¹H ЯМР. Характерным структурным признаком соединений **3** в спектрах ¹H ЯМР является синглетный сигнал, соответствующий протону третичной СН группы в области 4,6-4,9 м.д, что легко позволяет идентифицировать данные соединения.

В отличие от промежуточных соединений **3** производные **4** являются высокостабильными веществами, дают водорастворимые устойчивые соли и могут быть проанализированы различными методами, включая ВЭЖХ. По данным ВЭЖХ и ¹H ЯМР чистота полученных соединений **4** составляла 99 %.

Для получения 5-(пиридин-2-ил)-2,8-дитиоксо-3,5,7,8,9-пентагидро-2Н-пиримидо [5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4,6-(1Н)-диона (схема 2, **6**) циклизация трифторуксусным ангидридом оказалась неэффективной. Данное вещество удалось получить при обработке соединения **5к** смесью трифторуксусного ангидрида с пятиокисью фосфора (P₂O₅). Полученное соединение **6** является первым представителем бис-пиримидопиранового ряда, содержащим гетероароматический заместитель в 9-м положении.

По результатам теоретической оценки потенциальной биологической активности полученных соединений с помощью пакета программ PASS Online можно предполагать, что производные **4,6** перспективны для дальнейших исследований на предмет противоопухолевой и противовирусной активности. Для наиболее перспективных соединений результаты прогнозирования приведены в таблице 1.

Таблица 1. Прогнозирование биологической активности с помощью пакета программ Pass online.

Соединение	Вероятность		Биологическая активность
	Pa	Pi	
	0,826	0,004	Ингибитор пероксидазы
	0,777	0,013	Никотиновый антагонист альфа-2-бета-2 рецептора
	0,605	0,044	Ингибитор псевдолизина
	0,786	0,004	Ингибитор пероксидазы
	0,602	0,002	Ингибитор SIRT1 гистондеацетилазы
	0,584	0,007	Тиоловый ингибитор протеазы
	0,620	0,082	Ингибитор 17-бета-дегидрогеназы тестостерона (НАДФ +)
	0,64	0,007	Ингибитор пероксидазы
	0,643	0,036	Противоопухолевая
	0,613	0,080	Ингибитор мембранной проницаемости
	0,532	0,152	Антипсихотическая

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, разработанная новая технология синтеза позволила расширить круг соединений пиримидопиранового ряда и получить новые вещества, перспективные для биологических исследований. Помимо ожидаемых антимикробных и противовирусных свойств, теоретическая оценка позволяет прогнозировать наличие у полученных веществ различных типов фермент-ингибирующей активности, и других биологических свойств. Полученные пиранопиримидины дают стабильные водорастворимые формы, что делает их удобными для фармакологического тестирования.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Agarwal a. Et al. Small molecule inhibitors of *E. Coli* primase, a novel bacterial target // Bioorg. Med. Chem.let. – 2007. – Т. 17. – №. 10. – С. 2807-2810.
2. Rewcastle G. W. Et al. Tyrosine kinase inhibitors. 14. Structure – activity relationships for methyl-amino-substituted derivatives of 4-[(3-bromophenyl) amino]-6-(methylanino)-pyrido [3, 4-d] pyrimidine (pd 158780), a potent and specific inhibitor of the tyrosine kinase activity of receptors for the egf family of growth factors // J. Med. Chem. – 1998. – Т. 41. – №. 5. – С. 742-751.
3. Gangjee A., Adair O., Queener S. F. *Pneumocystis c arinii* and toxoplasma *g ondii* dihydrofolate reductase inhibitors and antitumor agents: synthesis and biological activities of 2, 4-diamino-5-methyl-6-[(monosubstituted anilino) methyl]-pyrido[2, 3-d]pyrimidines // J. Med. Chem. – Т. 42. – №. 13. – С. 2447-2455.
4. Полковникова. И. И., Синтез, строение, свойства и биологическая активность продуктов конденсации полигидроксипиримидинов с альдегидами: Автореферат диссертации кандидата химических наук (15.00.02) – СПб, 1997.
5. E. De Clercq, Z. De Byser, W. Plymers, C. Pannecouque, M. Witvrouw. Pharmaceutical composition and method for the treatment of retroviral infections // WO 02/03971 A2, 17.01.2002.
6. Москвин А. В. Конденсация производных малоновой кислоты, ее фосфааналогов и циклических амидов с карбонильными соединениями - новый путь синтеза перспективных биологически активных веществ: Автореферат диссертации доктора химических наук – СПб, 1996.
7. Ahmed F., Sharif A. A facile single pot synthesis of highly functionalized tricyclic heterocycle compounds via sequential knoevenagel-michael addition and their glucosidase inhibition,

antioxidants and antibacterial studies //J. of the Chemical Society of Pakistan. – 2018. – Т. 40. – №. 4. – С. 761-772.

8. А.В. Москвин, И.И. Полковникова, Б.А. Ивин. Исследование азолов и азинов. CV.*5,5'-арилметилен-бис(2-тиобарбитуровые) кислоты и их пиридиновые соли // ЖОХ. 1998 г., Т. 68, Вып. 5. С. 848-852.

9. Haggam R. A. et al. Synthesis of Pyrano [2,3-d] pyrimidine-2,4-diones and Pyridino [2, 3 - d] pyrimidine-2,4,6,8-tetraones: Evaluation Antitumor Activity // J. of Heterocyclic Chemistry. – 2020. – Т. 57. – №. 2. – С. 842-850.

10. Sachar A. et al. Synthesis of some novel barbituric acid and 1,3-cyclohexanedione based condensed heterocycles. // Indian Journal of Chemistry. – 2009. – Т. 48B. , С. 1187-1194.