

Реакция 1,3-оксазин-6-онов с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином

© Овсянникова⁺ Лилия Николаевна, Фам Ань Туан, Лалаев Борис Юрьевич,
Яковлев* Игорь Павлович и Ксенофонтова Галина Владимировна

Кафедра органической химии. Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия.

Ул. Профессора Попова, 14. г. Санкт-Петербург, 197022. Россия.

Тел.: (921) 929-39-17. E-mail: Lilia.ovsyannikova@pharminnotech.com

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: 1,3-оксазин-6-оны, 1,2,4-триазолы, 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидин, программа PASS, пиримидины, биологическая активность.

Аннотация

В настоящее время исследования в области химии биологически активных азидов занимают одно из ведущих мест в химии гетероциклических соединений. Наиболее изученной группой среди диазидов являются производные пиримидинов. Среди них наименее изученной группой остаются ненасыщенные оксопроизводные 6*H*-1,3-оксазин-6-она.

Многие 1,3-оксазин-6-оны используются в качестве исходных соединений для получения разнообразных ациклических и гетероциклических систем, синтез которых другими методами невозможен или многостадийен. Поэтому поиск новых биологически активных веществ среди продуктов взаимодействия 2,5-замещённых-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с *N*-нуклеофильными реагентами является актуальной задачей.

Ранее были получены 1,3-оксазины исследование которых показали, что они обладают противовоспалительной, седативной, антимикробной активностью. Однако, биологическая активность продуктов их взаимодействия с бинуклеофильными азот-содержащими реагентами не была изучена.

Целью работы является синтез новых неописанных ранее 1,2,4-триазолов обладающих биологической активностью, доказательство строения с использованием современных физико-химических методов анализа и скрининг биологической активности с использованием компьютерной программы PASS 1,2,4-триазолов.

Производные 1,2,4-триазолов (**I**) были получены реакцией 2,5-замещённых 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином в среде безводного полярного органического растворителя метанола без нагревания при постоянном перемешивании в течение 45-50 часов. Полученный осадок отфильтровывали и промыли небольшим количеством этилацетата. Выход продуктов составил 76-82%. Индивидуальность всех полученных соединений подтверждена методом ТСХ в системе метанол: этилацетат – 4:1. Структура соединений доказана современными физико-химическими методами анализа: ЯМР ¹H, ИК и УФ спектроскопии и масс-спектрометрией.

Перед началом исследования биологической активности *in vivo* полученных соединений **I** был осуществлён прогноз их вероятных видов биологической активности с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Такой подход экономит время и силы при аналоговом поиске лекарственных веществ. Результаты скрининга биологической активности с помощью программы PASS показали противовоспалительную активность с вероятностью ($P_a > 0.6$), противогрибковую, противомикробную с вероятностью ($P_a > 0.35, 0.37$ соответственно), анальгезирующую активность с вероятностью ($P_a > 0.8$), противовирусную активность с вероятностью ($P_a > 0.9$). Дальнейшим этапом работы будет экспериментальное подтверждение данных видов активности.