

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

© 2011 А.О. Осипов, П.П. Пурыгин,<sup>1</sup> А.В. Дубищев, А.А. Осипова<sup>2</sup>

Рассмотрены основные направления поиска биологически активных соединений, производных пириимидина. Показано, что наиболее частым в последние годы является синтез пириимидинов с противоопухолевой, антимикробной, противовирусной активностью. Даны примеры структур, уже применяющихся и перспективных для дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** пириимидин, фармакологическая активность, противовирусная активность, антимикробная активность, противоопухолевая активность.

Производные пириимидина имеют широкое распространение, поскольку участвуют во многих биологических процессах. Такие известные производные, как цитозин, тимин и урацил, входят в состав нуклеотидов, витамин В1 имеет пириимидиновое ядро.

Пириимидиновая структура входит в состав многих лекарственных препаратов, например, антигерпетического препарата ацикловир и стимулятора регенерации метилурацила. При инфекциях мочевыводящих путей рекомендованы пипемидовая кислота, противомикробное средство, ингибирующее топоизомеразу, а также триметоприм — ингибитор дигидрофолатредуктазы бактерий. Пириимидин входит в структуру противомаларийного средства хлоридин. Фторированные производные, как антиметаболиты, применяются для лечения опухолевых заболеваний, в частности, препарат фторафур. Рисперидон запатентован как антипсихотическое средство, применяемое для лечения психозов.

Цель настоящего обзора состоит в рассмотрении современных направлений поиска биологически активных соединений, производных пириимидина.

### 1. Противоопухолевая активность

Одним из наиболее выдающихся открытий в этой области в последние годы стали препараты группы ингибиторов тирозинкиназы. Этот фермент отвечает за перенос фосфатной группы с АТФ на белок в клетке, таким образом, тирозинкиназы катализируют фосфорилирование остатка тирозина в белке, чем вызывают изменение его функции [1].

<sup>1</sup>Осипов Александр Олегович (stredkinkder@yahoo.com), Пурыгин Петр Петрович (Purygin202@mail.ru), кафедра органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

<sup>2</sup>Дубищев Алексей Владимирович (elena72isk@mail.ru), Осипова Алия Алиевна (stredkinkder@yahoo.com), кафедра фармакологии Самарского государственного медицинского университета, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Иматиниб — противолейкозный цитостатический препарат, один из представителей нового класса таргетных цитостатиков, избирательно воздействующих на клетки, имеющие те или иные характерные для опухолей генетические дефекты. Препарат был получен методом рациональной разработки (*rational drug design*), основанной на знании структуры биологической мишени. После того как были открыты мутация филадельфийской хромосомы и гиперактивность *Bcr-Abl* белка, исследователи просматривали химические библиотеки в поиске вещества, способного ингибировать данный белок. В результате высокопроизводительного скрининга они обнаружили 2-фениламинопиримидин. Это соединение было модифицировано, что привело к открытию иматиниба [2], который успешно прошел клинические испытания и был разрешен к применению.

Гефитиниб, также имеющий в своей структуре пиримидиновое ядро, первый селективный ингибитор эпидермального фактора роста (ЭФР) семейства тирозинкиназ, нашел применение в качестве средства для лечения немелкоклеточного рака легкого. Гиперэкспрессия ЭФР встречается в клетках определенного типа карцином, например, рак легкого или груди. Это ведет к нежелательной активации антиапоптозного каскада реакций, ведущего к неконтрольной пролиферации клеток. Исследования гефитиниб-чувствительных линий немелкоклеточного рака легкого показало, что мутации в ЭФР семейства тирозинкиназ отвечают за антиапоптозные реакции. Эрлотиниб — другой ингибитор ЭФР тирозинкиназ со схожим механизмом действия. Однако до сих пор существует мало доказательств для использования его в качестве препарата первой линии в лечении немелкоклеточного рака легкого и применение ограничено для пациентов, прежде получавших как минимум один курс химиотерапии [3].

Канертиниб — экспериментальный препарат для лечения рака, являющийся необратимым ингибитором тирозинкиназы.

Фостаматиниб — экспериментальный препарат, проходящий третью фазу клинических испытаний для лечения ревматоидного артрита и вторую фазу для лечения аутоиммунной тромбоцитопении и лимфомы.

Структурные формулы описанных препаратов приведены на рис. 1.

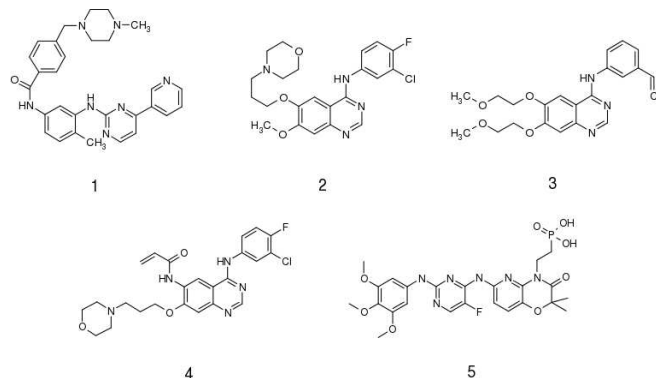


Рис. 1. Ингибиторы тирозинкиназы: 1 — иматиниб, 2 — гефитиниб, 3 — эрлотиниб, 4 — канертиниб, 5 — фостаматиниб

Перспективными, но еще не введенными в медицинскую практику соединениями в группе противоопухолевых можно назвать ряд производных пиримидина. Они оказывают действие на различные мишени — циклинзависимые киназы [4], диацетилазы гистонов [5], эпидермальный фактор роста [6].

В частности, например, пирроло- и тиазолилпиримидины являются ингибиторами циклинзависимой киназы (*cyclin dependent kinase (CDK)*). CDK — ряд протеинкиназ, регулирующих цикл деления клетки. Соединения были получены методом направленного синтеза, изучена связь структура-активность, приводятся данные рентген-кристаллографии. Результаты исследований биологической активности показывают антипролиферативное и проапоптотическое действие, многие структуры с очень низкими подавляющими концентрациями в отношении CDK второго типа [7].

Структурная формула одного из перспективных пирролопиримидинов приведена на рис. 2.

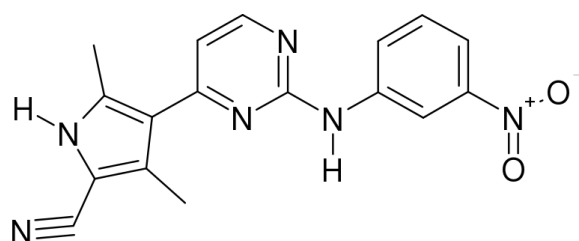


Рис. 2. Производное 2-анилино-4-(1H-пиррол-3-ил)-пиримидина

## 2. Противомикробная активность

За последние годы в медицинскую практику внедрен гексэтидин — антибактериальный и антигрибковый препарат. Он обладает местноанестезирующими, вяжущими и дезодорирующими свойствами.

Гексэтидин является самостоятельным лекарственным средством, применяемым для симптоматического лечения стрептококкового фарингита, тонзиллита, ларингита, воспаления десен, язвенного стоматита, послеоперационной гигиены после тонзиллэктомии, в хирургии полости рта и глотки [8].

Структурная формула приведена на рис. 3.

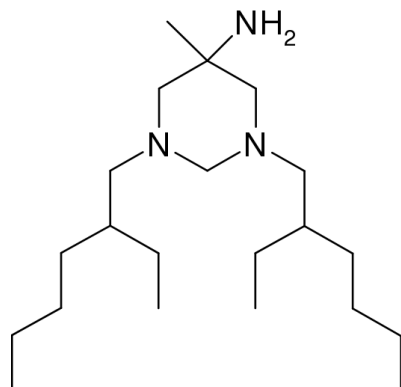


Рис. 3. Гексэтидин

В последнее время имеется много сообщений о новых производных пиримидина, показывающих антимикробную активность [9; 10]. Многие из них получены

методом рациональной разработки и высокопроизводительного скрининга, с использованием математического моделирования.

В качестве примера приведем тиазолидин-4-он-пиримидины, отобранные для испытания на антимикробную, противогрибковую и антималярийную активность. Основываясь на данном исследовании, авторы делают выводы о заметной активности в отношении *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*, *E. coli*, *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans* [11].

Интересными являются и производные пиримидо[4,5-d]пиримидино-2,5-диона, показавшие потенциальную активность. Было проведено количественное исследование связи структура-активность, чтобы найти связь между физико-химическими свойствами и биологической активностью исследуемых соединений [12].

### 3. Противовирусная активность

Среди производных пиримидина, аналогов нуклеозидов, открытых за последнее десятилетие и применяемых в медицинской практике можно отметить широко известный абакавир.

Абакавир является ингибитором обратной транскриптазы (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)*), используется для лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа. Препарат обладает хорошей переносимостью. Основным побочным эффектом его является гиперчувствительность, которая может быть тяжелой, и в редких случаях, летальной. Штаммы вируса, устойчивые к зидовудину или ламивудину, обычно чувствительны к абакавиру, в то время как некоторые штаммы, устойчивые к зидовудину и ламивудину могут быть и нечувствительны к абакавиру.

Априцитабин, эмтрицитабин, стампидин, также относящиеся к классу NRTI, являются экспериментальными препаратами, проходящими клинические испытания.

Однако, в настоящее время приоритетным направлением стал поиск новых антивирусных агентов среди соединений ненуклеозидной природы, которые, в отличие от нуклеозидных аналогов, не требуют метаболической активации *in vivo* и способны непосредственно взаимодействовать с вирус специфическими ферментами-мишенями.

К ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)*) относят этравирин, рилпивирин, уже применяющиеся в медицинской практике для лечения ВИЧ-инфекции.

Ралтегравир — антиретровирусный препарат, первый из нового класса для лечения ВИЧ-инфекции, ингибитор интегразы. Интеграза — фермент ВИЧ, встраивающий вирусный генетический материал в хромосомы, что является ключевым моментом в патогенезе ВИЧ.

Структурные формулы указанных соединений приведены на рис. 4.

Известно также множество соединений, производных пиримидина, показавших активность *in vitro*, находящихся на стадии разработки и доклинических испытаний. Основным методом их разработки является компьютерное моделирование и направленный синтез.

Кроме означенных выше основных направлений, производные пиримидина показывают гипогликемическую [13], иммуносупрессивную [14], а также противовоспалительную и обезболивающую активность [15].

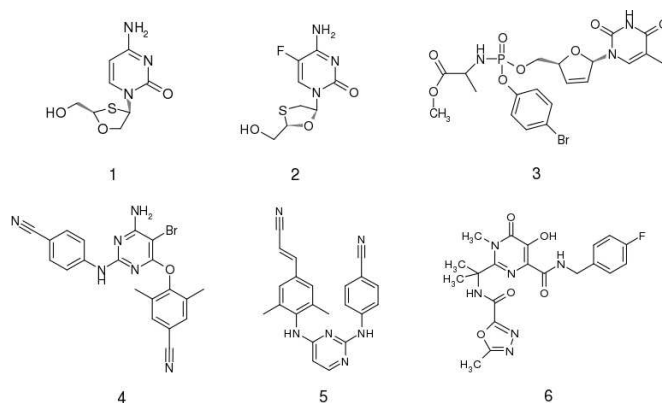


Рис. 4. Новые противовирусные средства: 1 — априцитабин, 2 — эмтрицитабин, 3 — стампидин, 4 — этравирин, 5 — рилпивирин, 6 — ралтегравир

## Литература

- [1] Cox Michael, Nelson David R., Cox M.N. Lehninger: Principles of Biochemistry. fifth. W H Freeman Co, 2008.
- [2] Druker B.J., Lydon N.B. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 105. № 1. P. 3–7.
- [3] EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib / W. Pao [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. 2004. Vol. 101. № 36. P. 13306–13311.
- [4] Ibrahim D.A., Ismail N.S.M. Design, synthesis and biological study of novel pyrido[2,3-d]pyrimidine as anti-proliferative CDK2 inhibitors // European Journal of Medicinal Chemistry. 2011.
- [5] A novel HDAC inhibitor with a hydroxy-pyrimidine scaffold / M.M. Kemp [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 21. № 14. P. 4164–4169.
- [6] A novel 5-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-aryl-4,6-pyrimidine diamine having dual EGFR/HER2 kinase activity: design, synthesis, and biological activity / T.V. Hughes [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. № 17. P. 4896–4899.
- [7] 2-Anilino-4-(thiazol-5-yl)pyrimidine CDK inhibitors: synthesis, SAR analysis, X-ray crystallography, and biological activity / S. Wang [et al.] // J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. № 7. P. 1662–1675.
- [8] Comparison in vivo and in vitro of the antibacterial action of the antiseptics hexetidine and povidone-iodine / A. Kolokotronis [et al.] // ZWR. 1983. Vol. 92. № 6. P. 44–46.
- [9] Antimicrobial activity of pyrimidinophanes with thiocytosine and uracil moieties / V.E. Semenov [et al.] // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. № 9. P. 4715–4724.
- [10] In vitro biological activity and structural analysis of 2,4-diamino-5-(2'-arylpropargyl)pyrimidine inhibitors of Candida albicans / J.L. Paulsen [et al.] // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. № 14. P. 4866–4872.
- [11] Studies of Antimicrobial Activities of some 4-Thiazolidinone Fused Pyrimidines, [1,5]-Benzodiazepines and their Oxygen Substituted Hydroxylamine Derivatives / B. Singh [et al.] // Indian J Pharm Sci. 2010. Vol. 72. № 5. P. 607–612.

- [12] Sharma P., Rane N., Gurram V.K. Synthesis and QSAR studies of pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,5-dione derivatives as potential antimicrobial agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. № 16. P. 4185–4190.
- [13] Molecular design, synthesis, and hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel pyrimidine derivatives having thiazolidinedione / H.W. Lee [et al.] // *Eur J Med Chem.* 2005. Vol. 40. № 9. P. 862–874.
- [14] Discovery of 7-N-piperazinylthiazolo[5,4-d]pyrimidine analogues as a novel class of immunosuppressive agents with in vivo biological activity / M.-Y. Jang [et al.] // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. № 2. P. 655–668.
- [15] Facile synthesis of fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidinepyrazolo [1,5-a]triazines and N-sulphonamidopyrazoles as antiinflammatory / O.A. Fathalla [et al.] // *Acta Pol Pharm.* 2003. Vol. 60. № 1. P. 51–60.

Поступила в редакцию 22/IX/2011;  
в окончательном варианте — 22/IX/2011.

## PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF A PYRIMIDINE DERIVATIVES

© 2011 A.O. Osipov, P.P. Purygin,<sup>3</sup> A.V. Dubishchev, A.A. Osipova<sup>4</sup>

The main directions of the search of biologically active compounds, pyrimidine derivatives are described. The synthesis of pyrimidines with anticancer, antimicrobial, antiviral activity is shown as the most frequent in recent years. The examples of compounds are given, which are already being used in medicine practice or may be good starting points for obtaining new drugs.

**Key words:** pyrimidine, pharmacological activity, antiviral activity, antimicrobial activity, antitumor activity.

Paper received 22/IX/2011.

Paper accepted 22/IX/2011.

---

<sup>3</sup>Osipov Alexander Olegovich ([stredkinkder@yahoo.com](mailto:stredkinkder@yahoo.com)), Purygin Peter Petrovich ([Purygin202@mail.ru](mailto:Purygin202@mail.ru)), the Dept. of Organic, Bioorganic and Medical Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.

<sup>4</sup>Dubishchev Alexey Vladimirovich ([elena721sk@mail.ru](mailto:elena721sk@mail.ru)), Osipova Aliya Aliевна ([stredkinkder@yahoo.com](mailto:stredkinkder@yahoo.com)), the Dept. of Pharmacology, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russian Federation