

SECTION: CHEMICAL SCIENCES.

SEKCJA: NAUKI CHEMICZNE.

How to cite: Rizak, G. (2024). Study of the diuretic activity of ethyl 3-R-4-R`-2-aminothiophene-3-carboxylates, nitriles of 3-R-4-R`-2-aminothiophene-3-carboxylic acids, their ureide derivatives, 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R`-thieno[2,3-d]pyrimidines. *The Science of Tomorrow: Innovative Approaches and Forecasts*. (pp. 35-42). Futurity Research Publishing. <https://futuraity-publishing.com/the-science-of-tomorrow-innovative-approaches-and-forecasts-archive/>

Study of the diuretic activity of ethyl 3-R-4-R`-2-aminothiophene-3-carboxylates, nitriles of 3-R-4-R`-2-aminothiophene-3-carboxylic acids, their ureide derivatives, 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R`-thieno[2,3-d]pyrimidines

Вивчення діуретичної активності етил 3-R-4-R`-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 3-R-4-R`-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R`-тієно[2,3-d]піримідинів

Різак Галина Вікторівна

кандидат фармацевтичних наук, радник директора Фонду на громадських засадах, Благодійний Фонд підтримки освіти, науки, науково-технічної та інноваційної діяльності, м. Ужгород, Україна, rizakgalina1@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0230-2366

Accepted: March 18, 2024 | **Published:** April 14, 2024 | **Language:** Ukrainian

Abstract: The search for new diuretics with improved characteristics and minimal side effects is an urgent problem of modern pharmacology. This work presents the results of the study of the diuretic activity of ethyl-3-R-4-R-2-aminothiophene-3-carboxylates, nitriles of 3-R-4-R-2-aminothiophene-3-carboxylic acids, their ureide derivatives, and 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R`-thieno[2,3-d]pyrimidines. The author found that ureide derivatives of thiophenes do not have diuretic

activity. The thieno[2,3-d]pyrimidines demonstrated diuretic activity at the level of 11.25% - 25.93%. Alkylation enhances the diuretic effect. Compounds 4.1d and 4.2a were the most active, making them promising candidates for the development of new diuretics. The compounds with high and moderate diuretic activity were tested for anti-inflammatory effects. The results obtained indicate the prospects of condensed thienopyrimidines as a new class of diuretics.

Keywords: diuretics, thieno[2,3-d]pyrimidines, synthesis, pharmacological activity, anti-inflammatory effect.

Вступ

Діуретичні препарати широко використовуються для лікування захворювань, пов'язаних з затримкою рідини в організмі, таких як хронічна недостатність кровообігу, нефротичний синдром, цироз печінки, гіпертонічна хвороба та глаукома (Різак, Шемчук, Левашов, Євсюкова, Криськів, 2011; Rizak, 2023). Незважаючи на значний арсенал діуретиків, що існують на сучасному ринку, багато з них мають певні побічні ефекти, пов'язані з гіпокаліємією (Різак, Левашов, Черних, Шемчук, 2010; Torokhtin & Rizak, 2018). Тому розробка нових ефективних та безпечних діуретичних засобів залишається пріоритетним завданням дослідників.

Методи дослідження

Дослідження біологічних властивостей синтезованих похідних тієно[2,3-d]піримідинів проводили за схемою використання теоретичного прогнозу та експериментальних даних у системі «хімічна структура – біологічна активність».

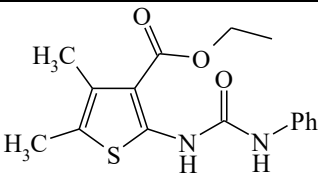
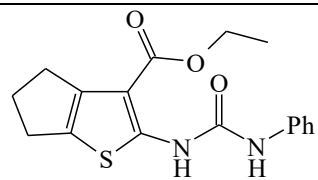
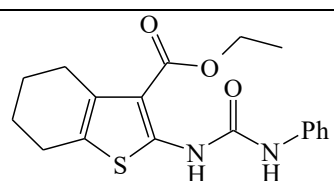
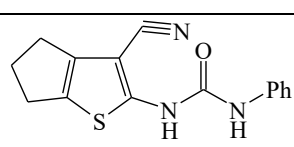
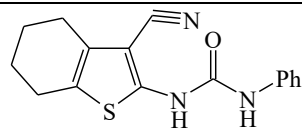
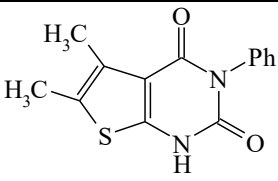
З урахуванням одержаних даних комп'ютерного прогнозування фармакологічної активності синтезованих сполук, які містять фрагмент тієно[2,3-d]піримідинів, нами було сплановано фармакологічний скринінг на виявлення діуретичної, протизапальної активностей та гострої токсичності.

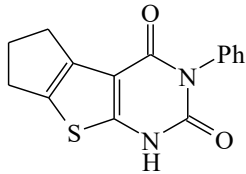
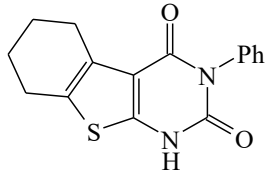
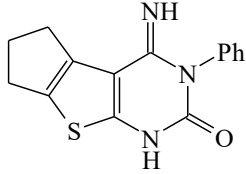
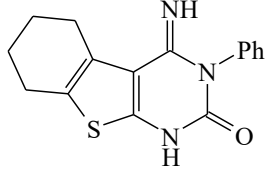
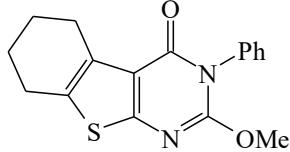
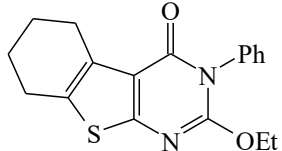
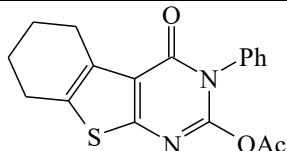
Результати дослідження

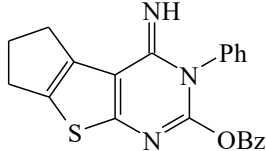
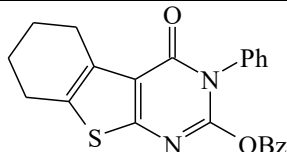
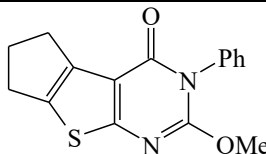
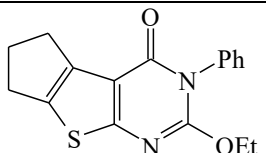
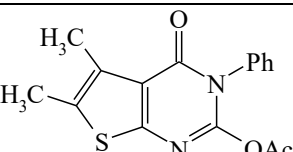
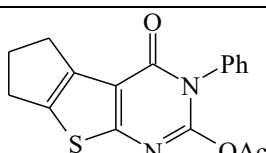
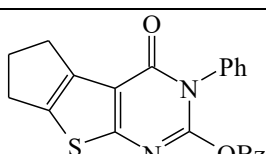
Діуретичні засоби застосовують при захворюваннях, які супроводжуються затримкою рідини в організмі: хронічна недостатність кровообігу, нефротичний синдром, цироз печінки, а також при гіпертонічній хворобі, глаукомі та інших захворюваннях (Різак, Шемчук, Левашов, та ін., 2011; Rizak et al., 2011). Сучасний арсенал ЛЗ має велику кількість препаратів діуретичної дії, але всі вони різною мірою виявляють побічні ефекти, пов'язані з гіпокаліємією (Vlasova, Vlasov, Kabachnyy, & Vlasov, 2020; Торохтін & Різак, 2017; Торохтін & Різак, 2016). Тому пошук нових ефективних діуретичних засобів залишається актуальною проблемою. Дослідження діуретичної дії синтезованих сполук проведено методом Є.Б. Берхіна (Берхин, 1977). Результати досліджень наведені в табл. 1. та на рис. 1.

Таблиця 1

Діуретична активність деяких синтезованих сполук

Сполука, шифр	Доза, мг/кг	Об'єм уведеної рідини, мл	Об'єм сечі, мл	Об'єм сечі на 100 г тварини	Середня діуретична активність, %	Різниця відносно контролю
 3.1a	31,84	7,05	7,33 ± 1,72	3,10 ± 0,21	99,66	-0,34
 3.1b	33,04	6,15	6,50 ± 1,94	3,15 ± 0,89	101,29	1,29
 3.1c	34,4	6,40	3,87 ± 0,41	1,81 ± 0,17	58,22	-41,78
 3.1e	28,33	6,55	5,67 ± 1,27	2,57 ± 0,39	82,59	-17,41
 3.1f	29,74	7,25	7,73 ± 0,34	3,20 ± 0,09	102,93	2,93
Контроль		6,50	6,73 ± 0,09	3,11 ± 0,39	100,00	0,00
 3.3a	27,23	7,20	6,37 ± 0,33	2,66 ± 0,21	111,25	11,25

Сполука, шифр	Доза, мг/кг	Об'єм уведеної рідини, мл	Об'єм сечі, мл	Об'єм сечі на 100 г тварини	Середня діуретична активність, %	Різниця відносно контролю
 3.3b	28,43	6,90	5,13 ± 0,98	2,23 ± 0,43	93,38	-6,62
 3.3c	29,84	7,30	6,77 ± 0,26	2,80 ± 0,27	117,09	17,09
 3.3e	28,34	6,80	6,53 ± 0,49	2,89 ± 0,19	120,85	20,85
 3.3f	29,74	6,80	6,83 ± 0,83	3,01 ± 0,26	125,93	25,93
Контроль		6,90	5,50±0,14	2,40 ± 0,20	100,00	0,00
 4.1c	31,24	6,20	5,47 ± 1,38	2,64 ± 0,64	132,69	32,69
 4.1d	31,24	7,20	5,27 ± 0,84	2,42 ± 0,18	121,53	21,53
 	34,03	6,60	4,20 ± 0,57	1,91 ± 0,18	95,82	-4,18

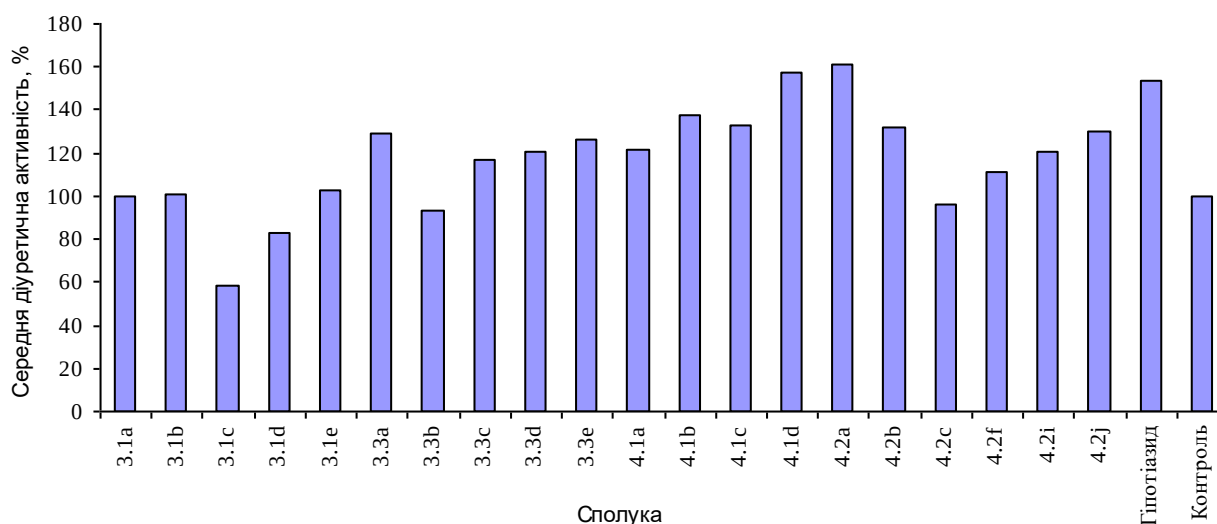
Сполука, шифр	Доза, мг/кг	Об'єм уведеної рідини, мл	Об'єм сечі, мл	Об'єм сечі на 100 г тварини	Середня діуретична активність, %	Різниця відносно контролю
4.2c						
4.2f 	28,64	6,20	5,30 ± 0,29	2,57 ± 0,14	128,90	28,90
4.2j 	40,25	6,35	5,47 ± 0,21	2,58 ± 0,04	129,86	29,86
Контроль		7,40	4,90 ± 0,65	2,00 ± 0,32	100,00	0,00
4.1b 	29,84	7,40	5,50 ± 0,99	2,26 ± 0,53	137,52	37,52
4.1d 	29,84	6,85	5,87 ± 0,68	2,58 ± 0,37	157,21	57,21
4.2a 	31,44	7,00	6,17 ± 0,83	2,65 ± 0,38	161,48	61,48
4.2b 	32,64	6,85	4,97 ± 1,27	2,16 ± 0,47	131,47	31,47
4.2i 	38,85	6,85	4,47 ± 0,66	1,97 ± 0,36	120,22	20,22

Сполука, шифр	Доза, мг/кг	Об'єм уведеної рідини, мл	Об'єм сечі, мл	Об'єм сечі на 100 г тварини	Середня діуретична активність, %	Різниця відносно контролю
Контроль		7,40	4,03 ± 0,69	1,64 ± 0,31	100,00	0,00
Гіпотіазид						54,00

Джерело: власна розробка автора

Рисунок 1

Середня діуретична активність деяких синтезованих сполук



Джерело: власна розробка автора

Аналізуючи одержані дані, можна відзначити, що уреїдні похідні тіофенів (3.1a-с, е, f) не виявляли діуретичної активності, більше того, для сполук 3.1c та 3.1d відзначено, навпаки, антидіуретичний ефект (різниця відносно контролю складає -41,78 % та -17,41 % відповідно). При цьому зв'язок «хімічна структура – біологічна активність» не прослідковується; ймовірно, за виявлення антидіуретичного ефекту відповідає вся молекула, а не окремі фармакофори (структурні фрагменти) (Різак, 2022; Різак, 2023).

При переході до тієно[2,3-d]піримідинів (3.3a-с, е, f) спостерігалось підвищення рівня діуретичної активності (за винятком сполуки 3.3b) на рівні 11,25 % – 25,93 %. При цьому імінопохідні 3.3e та 3.3f виявили більш високий рівень дії порівняно з оксоаналогами.

Алкілування сприяє прояву сечогінної активності. Всі алкілпохідні 4.1 виявили діуретичну активність на рівні понад 28%. Найбільш активним виявилось етилпохідне 4.1d (57%). Щодо ацильованих похідних 4.2 аналіз показує розбіжність результатів: від відсутності до активності на рівні, яка дещо вища за референс-препарат.

Висновки

Отже, конденовані тієнопіримідини є більш перспективною групою для пошуку діуретиків. У цілому діуретичну активність на рівні референс-препарату виявили сполуки 4.1d та 4.2a (+57,21% та +61,48% відповідно), при цьому остання сполука перевищила специфічну активність гіпотіазиду на 7,48%. Решта сполук виявили слабку діуретичну активність на рівні 25,9 % – 37,5%.

Відомо, що діуретична активність є синергічною відносно проти-запальної, тому речовини, які виявили високий (4.1d, 4.2a) та помірний (3.3e, 4.1b, 4.1c, 4.2b, 4.2f і 4.2j) рівень діуретичної активності, було досліджено й на предмет виявлення протизапальної дії.

Авторка висловлює особливу подяку академіку НАН України, д. фарм. н., д. хім. н., проф. В.П. Черних, д. хім. н., проф. Л.А. Шемчуку, д. хім. н., проф. С.М. Хрипаку, за надання можливості проведення наукових досліджень на сучасному рівні, за керування цим напрямком досліджень та обговорення їх результатів, д. біол. н., проф. Л.М. Малоштан та к. мед. н. В.В. Казмірчуку за співпрацю та проведення біологічних досліджень.

Література

Rizak, G. V., Shemchuk, L. A., Levashov, D. V., et al. (2011). Synthesis of 2-acyloxy-4-oxo(imino)-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines and amides of 3-(2,4-dioxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno-[2,3-d]pyrimidin-1-yl) propanoic acids and their antimicrobial activity. *Visnyk Farmatsii*, (4), 39-41.

Rizak, G. V., Levashov, D. V., Chernykh, V. P., & Shemchuk, L. A. (2010). Study of the acylation reaction of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives containing an oxygen atom in position 2. In *Pharmacy of Ukraine. Look into the Future: Proceedings of the VII National Congress of Pharmacists of Ukraine* (Vol. 1, pp. 95). Ministry of Health of Ukraine, National Pharmaceutical University.

Vlasova, O. D., Vlasov, S. V., Kabachnyy, V. I., & Vlasov, V. S. (2020). Synthesis, transformations and biological activity of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives with the carboxylic groups as the substituents in the pyrimidine ring. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 4(72), 4-17.

Berkhin, E. B. (1977). Methods of studying the effect of new chemical compounds on kidney function. *Chemical-Pharmaceutical Journal*, 11(5), 3-11.

Rizak, G. V., Shemchuk, L. A., Levashov, D. V., Evsyukova, V. Yu., & Kryskiv, O. S. (2011). Synthesis of 2-acyloxy-4-oxo(imino)-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines and amidoximes of β-(2,4-dioxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidin-1-yl)propanoic acids and their antimicrobial activity. *Visnyk Farmatsii*, (4), 39-41.

Rizak, G. V. (2023). Use of the PASS program for predicting the biological activity of synthesized compounds for further study of biological properties of 2,4-dioxo and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-D]pyrimidines. In *Multidisciplinary Challenges of Modern Science: Innovations and Cooperation* (p. 355-361). Futurity Publishing.

Torokhtin, O. M., & Rizak, G. V. (2018). Potential usage of thiophene and pyrimidine derivatives in controlling the capacity of nanoscale organized body systems. In *Abstract book of the International Meeting "Clusters and Nanostructured Materials (CNM-5'2018)"* (p. 211-213). Uzhgorod.

Rizak, G. V. (2022). Synthesis and study of the properties of [2,3-d]thienopyrimidine derivatives and prospects for their use in medicine. In *Innovations and Prospects for the Development of Science and Technology in the 21st Century: Challenges of the Future. Materials of the International Scientific Conference* (pp. 201-204). Poland.

Torokhtin, O. M., & Rizak, G. V. (2017). Use of derivatives of thiophene and pyrimidine in medical practice. In *Contemporary Aspects of Human Health Preservation: Proceedings of the XV International Interdisciplinary Scientific-Practical Conference* (pp. 361-364). UzhNU.

Torokhtin, O. M., & Rizak, G. V. (2016). Justification for the use of pharmacological agents (derivatives of thiophene and pyrimidine) in comprehensive restorative treatment. *Medical Rehabilitation, Kurortology, Physiotherapy*, (4), 24-28.