

Цель работы В литературе имеется обширный пласт работ, посвященных синтезу s-, и S,O-производных 6-метил-2-тиоурацила [1-7], изучению его реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения [1-12]. Целью настоящей работы является прогнозирование медико-биологической активности (МБА), полученных производных 6-метил-2-тиоурацила. Методическая часть С помощью программного продукта PASS C&T 1.41 (НИИ Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН) [13] была спрогнозирована медико-биологическая активность (МБА) полученных производных 6-метил-2-тиоурацила. Компьютерная программа PASS позволяет предсказывать по структурной формуле соединения свыше 700 эффектов и механизмов действия с вероятностью ~85% при скользящем контроле с исключением по одному. Прогноз выполняется на основе анализа взаимосвязей «структура-активность», проведенного для более 43000 веществ обучающей выборки с известной биологической активностью, база пополняется постоянно. Для рассчитываемых структур вероятность проявления активности более ~85% при условии использования более 5 дескрипторов. Результаты исследования Проведенный расчет показывает возможность наличия у полученных нами соединений от 4 до 15 видов МБА с вероятностью более 50%, количество дескрипторов для каждого соединения 30 - 46. Так, например, для всех полученных соединений прогнозируются следующие виды МБА: антивирусная Antiviral (influenza) с вероятностью  $P_a$  = от 40.1 до 68.3 ( $P_i$  = 9.2 - 0.6 соответственно), Antiviral (picornavirus) с вероятностью  $P_a$  = от 36.9 до 65.3 ( $P_i$  = 26.8 - 0.7 соответственно), Antiviral (adenovirus) с вероятностью  $P_a$  = от 37.6 до 57.6 ( $P_i$  = 7.2 - 0.5 соответственно), спермицидная Spermicide с вероятностью  $P_a$  = от 51.4 до 69.1 ( $P_i$  = 0.8 - 0.6 соответственно), Acaricide с вероятностью  $P_a$  = от 41.3 до 55.6 ( $P_i$  = 5.9 - 1.8 соответственно), противоязвенная Antiulcerative с вероятностью  $P_a$  = от 51.8 до 68.0 ( $P_i$  = 0.2 - 0.7 соответственно). В то же время МБА, обозначаемая как Cardiotonic (кардиотоническая) предсказывается только у S,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила  $P_a$  = от 41.8 до 56.5 ( $P_i$  = 5.4 - 2.2 соответственно). Активность, увеличивающая устойчивость к болезни Паркинсона (antiparkinsonian, rigidity relieving) прогнозируется для производных, содержащих адамантильный заместитель с вероятностью  $P_a$  = от 48.0 до 56.5 ( $P_i$  = 5.4 - 2.2 соответственно). Для соединений, имеющих в ароматическом кольце атом брома, прогнозируется активность против вируса герпес (Antiviral (herpes)) с вероятностью:  $P_a$  = от 40.4 до 59.5 ( $P_i$  = 32.7 - 7.5 соответственно) и arrhythmogenic активность с вероятностью  $P_a$  = от 41.6 до 76.6 ( $P_i$  = 5.5 - 2.6 соответственно). Следует отметить наличие спрогнозированной у отдельных соединений специфических видов активности таких как: diuretic (стимулирующая мочеотделение), electrolyte absorption antagonist (препятствующая абсорбции электролитов), acetylcholine muscarinic antagonist (препятствующая спазму сосудов, вызываемому накоплением в организме ацетилхолина и мускарина), cholesterol antagonist (антагонист холестерина)

(диаллил), antiallergic (антиаллергическая) (дипропил), fibronolytic (уменьшающая свертываемость крови) (дифенокси, дибензил), restenosis treatment (препятствующая образованию стеноза (сужения сосудов)), anti-helicobacter pylori (противоязвенная) (монобензил, монофенокси), antianginal, membrane integrity agonist (сохраняющая целостность мембран) (монофенокси), lipid metabolism regulator (регулирующая метаболизм липидов) (монофенокси и диаллил), interferon agonist (противовирусная) (о-бром), myocardial ischemia treatment (лечение ишемии миокарда) (бензил), plasminogen distress syndrome treatment (улучшающие реологические свойства крови) (дибром) с вероятностью  $P_a > 30$ . Данные рис.1 иллюстрируют вероятность некоторых видов активности 2-(п-(1-адамантил)бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она и 2-(п-(1-адамантил)бензил)тио-4-(п-(1-адамантил)бензил)окси-6-метилпиримидина. Рис. 1 - Сравнение вероятностей активности  $P_a$  и неактивности  $P_i$  для некоторых видов медико-биологической активности 2-(п-(1-адамантил)бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она и 2-(п-(1-адамантил)бензил)тио-4-(п-(1-адамантил)бензил)окси-6-метилпиримидина