

Пошук нових сполук з антифунгальною дією серед ариламідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти

І. В. Алексєєва, Л. Г. Пальчиковська, В. Г. Костіна, М. О. Платонов,
Л. В. Павленко, Н. А. Лисенко, А. Д. Швед

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

shved_@imbg.org.ua

Для пошуку нових сполук з антифунгальною дією на основі похідних азапіримідинів здійснено дизайн та синтез серії ариламідів 1,2,4-триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти. Тестування in vitro отриманих карбоксамідів на модельній системі транскрипції з використанням ДНК-залежної T7 РНК-полімерази виявило інгібіторну дію низки тест-агентів, що мають галодзамісники у фармакофорному фрагменті. Змодельовано утворення потрібного непродуктивного комплексу (ДНК-матриця-інгібітор-фермент) у ділянці каталітичного сайту полімерази, який ілюструє можливий спосіб пригнічення синтезу РНК такими сполуками. Отримано позитивні результати біологічної дії нових похідних 1,2,4-триазину щодо деяких видів грибів і бактерій.

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазину, пригнічення транскрипції, T7 РНК-полімераза, антифунгальна активність.

Вступ. На сьогодні відомо про існування значної кількості антимікотиків різних класів, серед яких полієнові антибіотики, похідні азотовмісних гетероциклів, аналоги нуклеотидних основ тощо [1–4]. Але формування резистентності у збудників багатьох мікозів і мікотоксикозів до лікарських засобів спонукає дослідників до постійного пошуку нових ефективних фунгіцидів, що є актуальним і важливим завданням сучасної мікотоксикології.

Раніше нами синтезовано і проаналізовано на антимікробну дію низку похідних 6-азаурацилу (1,2,4-триазин-3,5(2Н, 4Н)-діону), що мали карбоксамідний фрагмент у структурі C5-замісника.

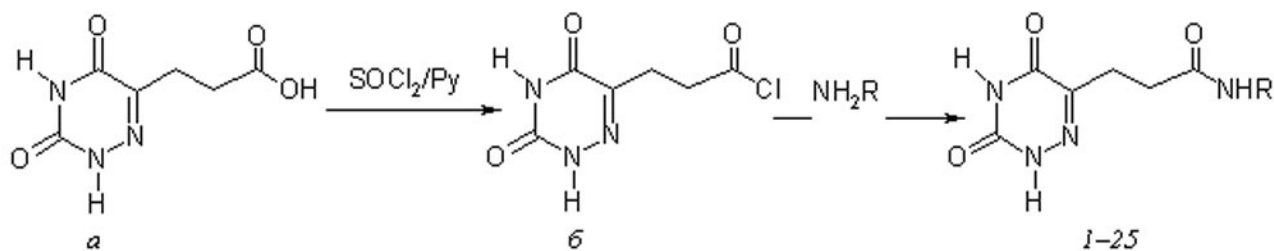
Найефективнішими за ступенем антимікробної дії з трьох серій досліджених сполук виявилися похідні азаурацил-пропанкарбонової кислоти [5, 6].

Зважаючи на вищевикладене, ми продовжуємо конструювання нових біологічно активних сполук на основі поліфункціональної базової молекули – 6-оксикарбонілетил-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-діону, яка дозволяє синтезувати різні типи структур.

Зазначимо, що триазинові сполуки загалом нетоксичні (це доводять досліди на лабораторних тваринах), є відомості щодо їхньої швидкої руйнації у природному довкіллі, вони не накопичуються у ґрунтах та водоймищах [7]. Тому можна очікувати на подібні властивості й у синтезованих сполук нового покоління – похідних триазину.

Отже, синтез нових речовин, тестування на ферментативних і клітинних системах скринінгу, вияв-

І. В. АЛЕКСЄЄВА, Л. Г. ПАЛЬЧИКОВСЬКА, В. Г. КОСТІНА,
М. О. ПЛАТОНОВ, Л. В. ПАВЛЕНКО, Н. А. ЛИСЕНКО, А. Д. ШВЕД, 2007



де R – моно- або дизаміщений ароматичний цикл

Рис. 1. Схема синтезу феніламідів (1–25) триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти (а) на основі її хлорангідриду (б)

лення кореляції між фізико-хімічними параметрами і біологічною активністю одержаних триазининових похідних надасть можливість з'ясувати деякі риси механізму їхньої дії та скоригувати напрямок подальшого дизайну сполук з теоретично прогнозованою біологічною відповіддю.

Матеріали і методи. У роботі використано комерційні реагенти і розчинники фірм «Хімлабор-реактив» (Україна) та «МВІ Fermentas» (Литва). Вихідну сполуку – 3,5-діоксо-1,2,4-триазиніл-6-пропанкарбонову кислоту та її амід синтезовано за методами, наведеними в роботі [8]. Перебіг реакції і чистоту синтезованих речовин контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Silicagel 60 F₂₅₄ фірми «Merck» (ФРН) у системі хлороформ:метанол (4:1 і 9:1). Колонкову хроматографію здійснювали на силікагелі Silicagel 60 (230–400 меш) фірми «Merck».

Температуру плавлення сполук визначали на приладі Боетіуса (ФРН). Спектри ¹H-ЯМР синтезованих сполук записували при 400 МГц на приладі Mercury 400 фірми «Varian», США) в ДМСО-d₆ відносно тетраметилсилану. Інфрачервоні (ІЧ) спектри сполук, запресованих у таблетки з KBr, реєстрували за допомогою спектрометра Specord-M 80 (ФРН).

Квантово-хімічні розрахунки та молекулярний дизайн. Напівемпіричні квантово-хімічні розрахунки проводили за методом РМЗ, неемпіричні – методом *ab initio* на рівні теорії ВЗLIP/6-31G(d, p)/HF/6-31G(d, p). Для моделювання комплексу мішень–ліганд використано програмний пакет Gamess [9].

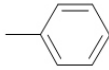
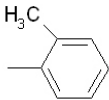
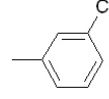
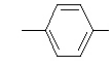
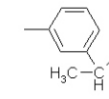
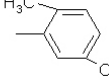
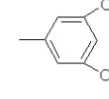
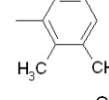
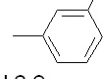
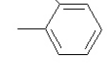
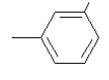
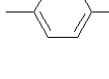
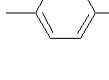
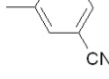
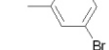
Загальна методика одержання ариламідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти (1–25). До суспензії 1 ммоль кислоти в 5–10 мл сухого діоксану при розмішуванні додають 1,4 ммоль хлористого тіонілу та 1,4 ммоль піридину. Впродовж 15–20 хв кристалічна структура кислоти перетворюється у маслоподібний хлорангідрид. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом ~10 хв і вносять 2,5–3 ммоль відповідного амінокомпонента. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Через 12 год розчинник і надлишок аміну відганяють до утворення твердого залишку. Обробка останнього водою спричинює формування осаду цільового амідів. Після видалення та промивання продукт кристалізують з відповідних розчинників або їхньої суміші. За необхідності використовують хроматографічне очищення. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук представлено в таблиці.

Методику біотестування на модельній системі транскрипції наведено у попередній публікації [10]. Для реакції транскрипції використано лінеаризовану матрицю *pTZ19R*, чотири нуклеозидтрифосфати (АТР, ГТР, СТР, ТТР), інгібітор РНКаз, буфер (трис-НСl, рН 7,5, MgCl₂, спермідин, МДТТ), виробництва фірми «Fermentas».








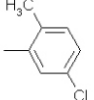

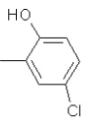
Результати і обговорення. За схемою, зображеною на рис. 1, синтезовано бібліотеку заміщених по фенільному ядру карбоксамідів (сполуки 1–25).

Синтез похідних здійснювали за спрощеним варіантом ацилювання малоактивних арильних і циклічних амінів: хлорангідрид кислоти (рис. 1, б)

Таблиця 1
Фізико-хімічні характеристики *N*-феніламідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти

Сполука	R	T _{пл} , °C (розчинник)	ПМР-спектр, А, м. ч., DMSO-d ₆
1	2	3	4
1		242–244 (вода–етанол)	2,60 т (2H, CH ₂); 2,70 т (2H, CH ₂); 7,20 т (1H, Ph); 7,28 т (2H, Ph); 7,58 А (2H, Ph); 10,00 с (1H, NH); 12,00 с (2H, N2H, N4H)
2		218–220 (вода–етанол)	2,15 с (3H, CH ₃); 2,85 - 2,72 АА (4H, CH ₂ CH ₂); 7,15 м (3H, Ph); 7,45 А (1H, Ph); 9,32 с (1H, NH); 11,92 с (1H, NH); 12,09 с (1H, NH)
3		227–230 (вода–етанол)	2,29 с (3H, CH ₃); 2,61 А; 2,77 А (4H, CH ₂ CH ₂); 6,78 А (1H, Ph); 7,10 т (1H, Ph); 7,32 А (1H, Ph); 7,40 с (1H, Ph); 9,75с (1H, NH); 11,85с (1H, NH); 12,00 с (1H, NH)
4		270–272 (вода–етанол)	2,21 с (3H, CH ₃); 2,58 т (2H, CH ₂); 2,72 т (2H, CH ₂); 7,05 А (2H, Ph); 7,42 А (2H, Ph); 9,86 с (1H, NH); 11,91 с (1H, NH); 12,11 с (1H, NH)
5		174–76 (вода–етанол)	1,21 т (6H, 2CH ₃); 2,61 м (2H, CH ₂); 2,86 т (2H, CH ₂); 6,83 А (1H, Ph); 7,11 т (1H, Ph); 7,36 А (1H, Ph); 7,45 с (1H, Ph); 9,75 с (1H, NH); 11,83 с (1H, NH); 11,99 с (1H, NH)
6		254–256 (вода–етанол)	2,13 с (3H, CH ₃); 2,27 с (3H, CH ₃); 2,62 м (2H, CH ₂); 6,83 А (1H, Ph); 7,01 А (1P, Ph); 7,19 с (1H, Ph); 9,10 с (1H, NH); 11,90 с (1H, NH); 12,14 с (1H, NH)
7		218–220 (вода–етанол)	2,25 с (6H, 2CH ₃); 2,58 т (2H, CH ₂); 2,75 т (2H, CH ₂); 6,59 с (1H, Ph); 7,16 т (2H, Ph); 9,63 с (1H, NH); 11,82 с (1H, NH); 11,98 с (1H, NH)
8		237–239 (вода–етанол)	2,05 с (3H, CH ₃); 2,26 с (3H, CH ₃); 2,61 т (2H, CH ₂); 2,77 т (2H, CH ₂); 6,96 м (2H, Ph); 7,09 А (1H, Ph); 9,26 с (1H, NH); 11,84 с (1H, NH); 12,02 с (1H, NH)
9		214–215 (вода–етанол)	2,70 м (4H, CH ₂ CH ₂); 7,38 А (1H, Ph); 7,53 т (1H, Ph); 7,74 А (1H, Ph); 10,35 с (1H, NH); 12,00 с (2H, N2H, N4H)
10		225–227 (вода–етанол)	2,74 АА (4H, CH ₂ CH ₂); 3,85 с (3H, OCH ₃); 6,85 т (1H, Ph); 6,93 А (1H, Ph); 7,00 т (1H, Ph); 7,99 А (1H, Ph); 8,89 с (1H, NH); 11,82 с (1H, NH); 11,96 с (1H, NH)
11		216–218 (вода–етанол)	2,60-271 м (4H, CH ₂ CH ₂); 3,68 с (OCH ₃); 6,61 А (1H, Ph); 7,25 -7,30 м (2H, Ph); 9,95 т (1H, NH); 12,01м (2H, N2H, N4H)
12		259–261 (вода–етанол)	2,58 м (2H, CH ₂); 2,74 м (2H, CH ₂); 3,73 с (3H, OCH ₃); 6,78 А (2H, Ph); 7,46 А (2H, Ph); 9,71 с (1H, NH); 11,84 с (1H, NH); 12,00 с (1H, NH)
13		259–263 (вода–етанол)	2,63 м (2H, CH ₂); 2,77 м (2H, CH ₂); 7,16 А (2H, Ph); 7,67 А (2H, Ph); 10,05 с (1H, NH); 11,85 с (1H, NH); 12,00 с (1H, NH)
14		234–236 (вода–етанол)	2,66 т (2H, CH ₂); 2,71 т (2H, CH ₂); 7,42 м (2H, Ph); 7,79 А (1H, Ph); 8,05 с (1H, Ph); 10,21 с (1H, NH); 11,84 с (1H, NH); 12,01 с (1H, NH)
15		247–249 (вода–етанол)	2,63 т (2H, CH ₂); 2,78 т (2H, CH ₂); 7,16 м (2H, Ph); 7,45 А (1H, Ph); 7,91 с (1H, Ph); 10,03 с (1H, NH); 11,6 с (1H, NH); 12,1 с (1H, NH)

Таблиця 1
Фізико-хімічні характеристики *N*-феніламідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти

1	2	3	4
16		227–230 (вода–етанол)	2,63 т (2H, CH ₂); 2,72 т (2H, CH ₂); 6,82 т (1H, Ph); 7,28 м (2H, Ph); 7,55 А (1H, Ph); 10,15 с (1H, NH); 11,90 с (1H, NH); 12,05 с (1H, NH)
17		252–254 (вода–етанол)	2,60 т (2H, CH ₂); 2,77 т (2H, CH ₂); 6,99 т (2H, Ph); 7,58 АА (2H, Ph); 9,90 с (1H, NH); 11,84 с (1H, NH); 12,01 с (1H, NH)
18		242–246 (вода–етанол)	2,65 м (2H, CH ₂); 2,77 м (2H, CH ₂); 7,38 м (1H, Ph); 7,86 м (1H, Ph); 8,46 А (1H, Ph); 10,36 с (1H, NH); 11,85 с (1H, NH); 12,05 с (1H, NH)
19		240–242 (вода–етанол)	2,63 т (2H, CH ₂); 2,78 т (2H, CH ₂); 6,97А (1H, Ph); 7,23 т (1H, Ph); 7,40 А (1H, Ph); 7,77 с (1H, Ph); 10,26 с (1H, NH); 11,84 с (1H, NH), 12,00 с (1H, NH)
20		232–236 (етанол)	7,39 А (1H, Ph); 7,63 А (1H, Ph); 8,23 с (1H, Ph); 9,63 с (1H, NH); 11,85 с (1H, NH); 12,02 с (1H, NH)
21		279–282 (етанол)	2,28 с (3H, CH ₃); 2,61 т (2H, CH ₂); 2,75 т (2H, CH ₂); 7,14 А (1H, Ph); 7,31 А (1H, Ph); 7,73 с (1H, Ph); 9,91 с (1H, NH); 11,83 с (1H, NH); 11,94 с (1H, NH)
22		269–271 (вода–етанол)	2,22 с (3H, CH ₃); 2,65т (2H, CH ₂); 2,78 т (2H, CH ₂); 7,17 м (2H, Ph); 7,29 А (1H, Ph); 9,44 с (1H, NH); 11,83 с (1H, NH); 12,02 с (1H, NH)
23		260–265 (вода–етанол)	2,19 с (3H, CH ₃), 2,67 АА (4H, CH ₂ CH ₂); 7,07 А (2H, Ph); 7,56 с (1H, Ph); 9,26 с (1H, NH); 11,84 с (1H, NH); 12,02 с (1H, NH)
24		285–289 (етанол)	2,82 м (4H, CH ₂ CH ₂); 3,92 с (3H, OCH ₃); 7,03 м (2H, Ph); 8,19 с (1H, Ph); 9,15 с (1H, NH); 11,89 с (1H, NH); 12,05 с (1H, NH)
25		278–284 (вода–етанол)	2,76 м (4H, CH ₂ CH ₂); 6,84 А (2H, Ph); 7,89 с (1H, Ph); 9,17 с (1H, OH); 9,88 с (1H, NH); 11,83 с (1H, NH); 11,99 с (1H, NH)
26	NHNH ₂	228–230 (метанол)	2,30 м (2H, CH ₂); 2,65 м (2H, CH ₂); 4,30 уш.с (2H), 9,02 с (1H, NH)
27	NH ₂	277–278 (метанол)	2,35 м (2H, CH ₂); 2,64 м (2H, CH ₂); 6,78 с, 7,34 с (2H, NH ₂); 12,01 уш. с (2H, N2H, N4H)

Примітка. с – синглет; т – триплет; д – дублет; м – мультиплет.

конденсували *in situ* з відповідним похідним аніліну або толудину.

Реакцію проводили у малополярному розчиннику за умов еквівалентного співвідношення хлористого тіонілу і піридину та надлишку аміну. Та-

кий підхід дозволяє отримувати навіть стерично ускладнені феніламіди триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти (5–8, 18, 20–25).

Фізико-хімічні характеристики отриманих сполук наведено в таблиці.

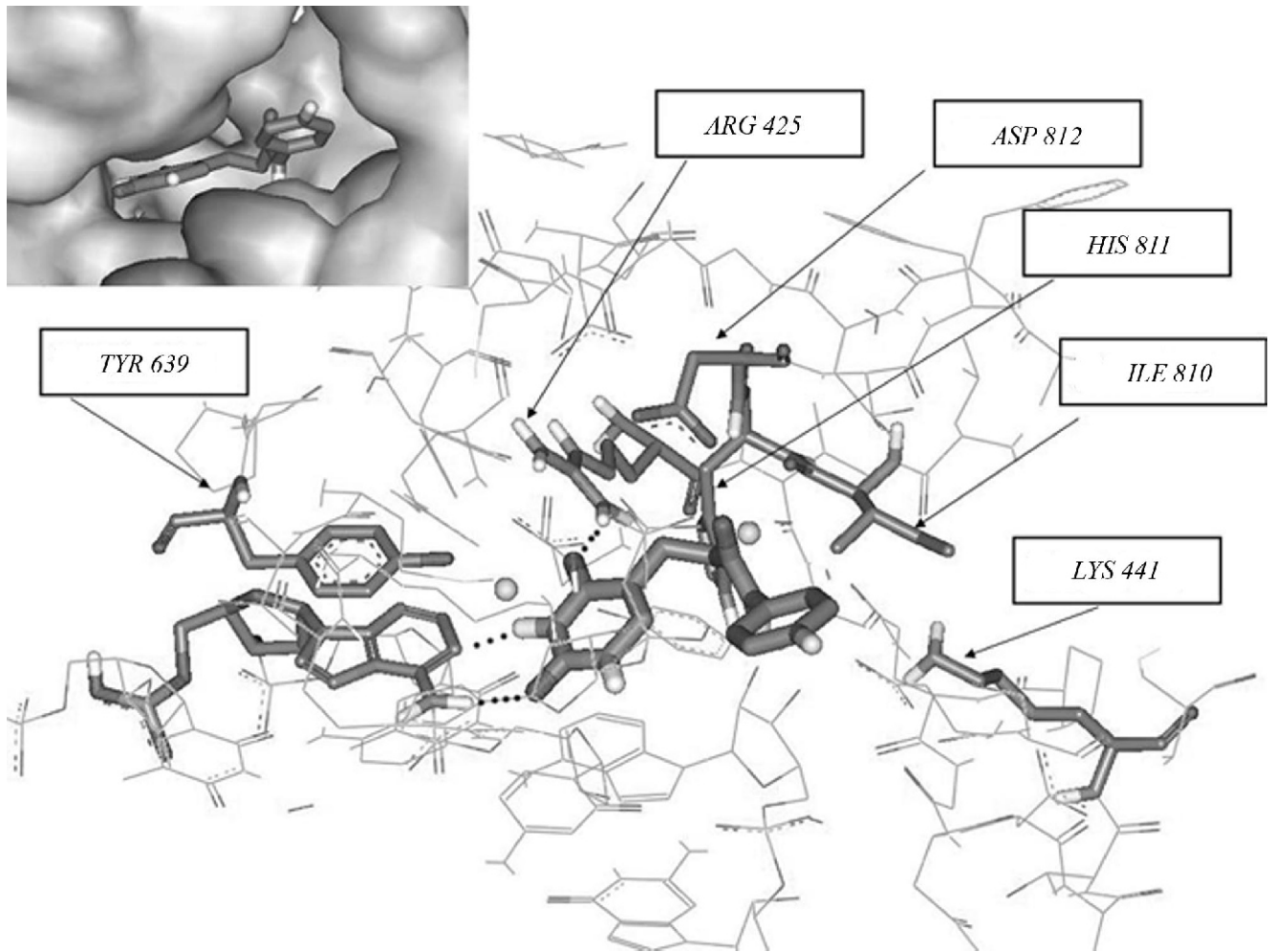


Рис. 2. Просторове розташування структури карбоксаміду 17 у ділянці каталітичного сайту Т7 РНК-полімерази. Водневі зв'язки, що формують потрійний комплекс, показано пунктирою лінією

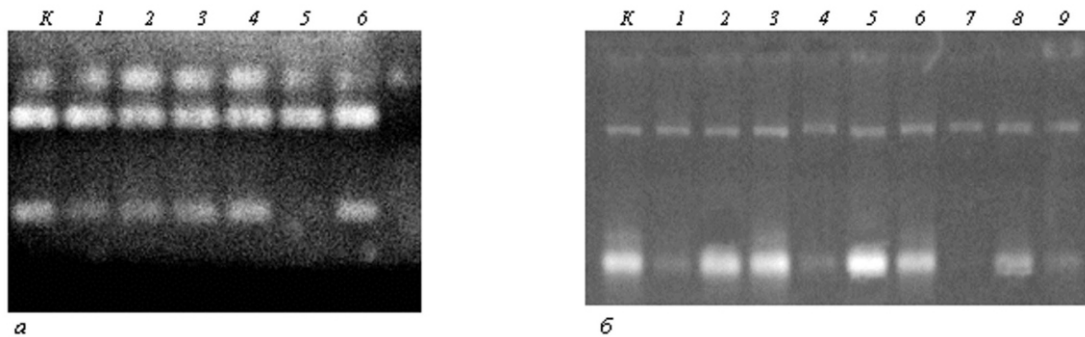


Рис. 3. Електрофореграми продуктів транскрипції *in vitro* (стандартна реакція) за присутності феніламідів: *a* – концентрація тест-агентів 50 мкг/мл; *K* – контроль; 1–4 – сполуки 1, 2, 3, 4 відповідно; 5 – сполука 9; 6 – сполука 6; *b* – концентрація тест-агентів 10; 1,0 та 0,1 мкг/мл; *K* – контроль; 1–3 – сполука 19; 4, 5, 6 – сполука 17; 7–9 – сполука 15 у вказаних концентраціях

Аналіз ПМР-спектрів виявив, що амідні протони сполук зазнають значного впливу арильного фрагмента: залежно від замісника зсув сигналу амідного протона відносно незаміщеного амиду триазиніл-пропанкарбонової кислоти (27) складає 2–3 м. ч. (сполуки 8–11).

ІЧ спектри кристалічних зразків монозаміщених феніламідів підтверджують оксо-структуру триазинового кільця. Так, в області валентних коливань кратних зв'язків досліджених сполук спостерігаються інтенсивні смуги карбонілів ($\nu_{C=O}$) -дилактамного фрагмента триазинового кільця, що перетинаються з $\nu_{C=O}$ бічної карбоксамідної групи (1730–1710, 1690–1660 cm^{-1}). Присутні також інтенсивна смуга валентних коливань $C=C$ зв'язку (поблизу 1540 cm^{-1}), характерна для фенільних ядер, та менш інтенсивна смуга $\nu_{C=N}$ зв'язку триазинового ядра (1600–1612 cm^{-1}). Суттєво змінюється порівняно з самою кислотою положення смуг валентних коливань $C-H_{\text{алкіл}}$ зв'язку метиленового ланцюжка ($\nu = 20\text{--}30 \text{ cm}^{-1}$). Деформаційні (ν) коливання груп $C-H_{\text{аром}}$ (1060–1020 cm^{-1}) також зазнають впливу електронних ефектів латеральних замісників карбоксамідного фрагмента, при цьому характеристична смуга коливань монозаміщеного фенільного кільця спостерігається в області 760–750 cm^{-1} .

Відомо, що аналоги природних піримідинових основ опосередковано впливають на біосинтез нуклеїнових кислот бактерій та вірусів. Так, зокрема, антифунгальну активність 5-фторцитозину (флюцитозин, анкотил) пов'язують із втручанням його у метаболізм піримідинових основ, включенням у РНК та ДНК і, як наслідок, з порушенням білкового синтезу у клітинах грибів [4]. Триазинові біоізомери піримідинів – 5- і 6-азааналоги урацилу і цитозину – також є субстратами ферментів біосинтезу піримідинів *de novo*, здатними включатися у біополімери і негативно впливати на синтетичні та постсинтетичні процеси НК [11].

Інший тип піримідинів – 6-ариламіно-(гідразіно)-похідні – безпосередньо пригнічують функціонування бактеріальних чи вірусних ДНК-, РНК-полімераз і зворотних транскриптаз як *in vitro*, так і *in vivo* [12, 13].

Щоб оцінити потенційні властивості нових сполук як віртуальну мішень та експериментальну мо-

дельну систему вирішено було обрати транскрипційний комплекс ДНК-залежної РНК-полімерази фага T7.

На віртуальній моделі T7 РНК-полімерази проаналізовано здатність до формування Н-зв'язків у просторово-організаційному комплексі – фермент-ліганд-ДНК-матриця, коли ліганд та складові елементи мішені перебувають у фіксованому або динамічно-рухливому стані. На рис. 2 представлено схематичне зображення такого потрійного комплексу за участі феніламіду 17. Триазиновий гетероцикл взаємодіє з оточенням трьома зв'язками: два з них – водневі зв'язки з пуриновою основою ДНК-матриці і один – з аргініном ферменту, лінкерний ланцюжок карбоксаміду зв'язується з іншою основою ДНК-матриці, а фенільний фрагмент – з гідрофобною порожниною білкового оточення. Зважаючи на довжину водневих зв'язків (0,19–0,22 нм) та структурну комплементарність партнерів, можна припустити здатність феніламіду 17 у такий спосіб стабілізувати утворений комплекс і забезпечувати значне пригнічення процесу синтезу РНК.

Тестуванням низки сполук на модельній ферментативній системі транскрипції з використанням ДНК-залежної T7 РНК-полімерази продемонстровано, що продуктивність синтезу РНК-транскриптів суттєво залежить від природи та положення замісника у феніламідному фрагменті карбоксаміду. Ефективними інгібіторами процесу транскрипції виявилися *meta*- і *para*-галоїдвмісні феніламіди (сполуки 9, 15, 17, 19), які в концентрації 10 мкг/мл повністю пригнічували тотальний синтез РНК (рис. 3).

Фунгістатичну активність сполук азапіримідинового ряду досліджували у представників різних груп мікроміцетів та музейних і клінічних штамів *Candida spp.* (результати випробувань буде представлено окремо).

Препарати характеризуються досить широким спектром антимікотичної дії: деякі препарати виявилися вибірково активними до токсиногенних штамів *Aspergillus fumigatus* Fres. Привертає увагу їхня здатність пригнічувати ріст п'яти видів грибів роду *Fusarium*, збудників фузаріозів і фузаріотоксикозів рослин і тварин. Серед досліджених речо-

вин знайдено чотири нові сполуки, яким притаманний вибірковий спектр антибіотичної дії щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida*, у тому числі і *Candida albicans*.

Висновки. 1. Синтезовано біля 100 похідних 3,5-діоксо-1,2,4-триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти, у тому числі 25 феніламідів. Встановлено їхні структури та досліджено спектральні (ІЧ, ПМР спектри) і фізико-хімічні властивості.

2. Первинне тестування вибраної низки феніламідів триазиніл-пропанкарбонової кислоти в безклітинній системі транскрипції з використанням ДНК-залежної Т7 РНК-полімерази виявило, що сполуки з галоїдзамісниками у фармакофорному фрагменті карбоксаміду ефективно пригнічують процес транскрипції.

3. На моделі каталітичного сайту Т7 РНК-полімерази вперше показано, що пригнічення процесу транскрипції карбоксамідами триазину відбувається за рахунок утворення непродуктивного потрійного комплексу: РНК-полімераза–інгібітор–ДНК-матриця.

4. При дослідженні амідів на клітинних культурах грибів виявлено речовини з вибіркоvim спектром антибіотичної дії щодо грибів роду *Candida*.

Роботу виконано в рамках Програми «Новітні медико-біологічні проблеми та навколишнє середовище людини» НАН України.

V. Alexeeva, L. G. Palchikovskaya, V. G. Kostina, M. O. Platonov, L. V. Pavlenko, N. A. Lysenko, A. D. Shved

Search for novel antifungal compounds among arylamides of 1,2,4-triazinyl-6-propanecarboxylic acid

Summary

Design and synthesis of a set of 1,2,4-triazinyl-6-propanecarboxylic acid arylamides were developed in order to search for new compounds with fungistatic properties on the basis of azapyrimidine derivatives. Carboxamides capable to block transcription were revealed among obtained compounds using T7 RNA-pol model test-system in vitro, and the only derivatives containing halogene-substituent in pharmacophore part showed the inhibitory properties. The model of virtual triple non-productive complex at polymerase catalytic site (inhibitor-enzyme-DNA template) was proposed, illustrating a possible mechanism of inhibitory action of such compounds on RNA synthesis. Preliminary screening of new triazine derivatives revealed their inhibitory action against some kinds of fungi and bacteria.

Keywords: 1,2,4-triazine derivatives, suppression of transcription, T7 RNA-pol, antifungal activity.

И. В. Алексеева, Л. И. Пальчиковская, В. А. Костина, М. О. Платонов, Л. В. Павленко, Н. А. Лысенко, А. Д. Швед

Поиск новых соединений с антифунгальной активностью в ряду ариламидов 1,2,4-триазинил-6-пропанкарбоновой кислоты

Резюме

Для поиска новых соединений с антифунгальным действием на основе производных азапиримидиново осуществлены дизайн и синтез серии ариламидов 1,2,4-триазинил-6-пропанкарбоновой кислоты. Тестирование in vitro полученных карбоксамидов на модельной системе транскрипции с использованием ДНК-зависимой Т7 РНК-полимеразы показало, что ингибиторное действие характерно для соединений, имеющих галоидзаместители в фармакофорном фрагменте. Смоделировано образование тройного непродуктивного комплекса (ДНК-матрица–ингибитор–фермент) в участке каталитического сайта полимеразы, иллюстрирующего возможный способ угнетения синтеза РНК подобными соединениями. Получены позитивные результаты по биологической активности новых производных триазина в отношении некоторых видов грибов и бактерий.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазина, ингибирование транскрипции, Т7 РНК-полимераза, антифунгальная активность

PERELIK LITERATURY

1. Boucher H. W., Groll A. H., Chiou C. C., Walsh T. J. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy // *Drugs*.–2004.–**64**.–P. 1997–2020.
2. Kauffman C. A. New antifungal agents // *Semin. Respir. Grit. Care Med*.–2004.–**25**.–P. 233–239.
3. Nagamatsu T., Yamasaki H., Hirota T., Yamato M., Kido Y., Shibata M., Yoneda F. Synthesis of 3-substituted-1-methyl-6-phenylpyrimido[5,4-e]-1,2,4-triazino-5,7-(1H, 6H)-diones (6-phenyl analogs of toxoflavin) and their 4-oxides, and evaluation of antimicrobial activity of toxoflavins and their analogs // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*.–1993.–**41**.–P. 362–368.
4. Ghannoum M. A., Rice L. B. Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance and correlation of these mechanisms with bacterial resistance // *Clin. Microbiol. Revs.*–1999.–**12**.–P. 501–517.
5. Алексеева И. В., Пальчиковская Л. И., Харченко С. Н., Башта Е. В., Платонов М. О., Костина В. Г., Усенко Л. С., Лысенко Н. А., Малько В. А. Новые производные 6-азарацила – амиды ас-триазинкарбоновых кислот: синтез и их антимикробная активность // *Биополімери і клітина*.–2002.–**7**, № 3.–С. 237–242.
6. Башта О. В., Платонов М. О. Фунгістатична активність сполук азапиримідинового ряду по відношенню до мікрофлори колосу озимої пшениці // *Бюл. Ін-ту с.-г. мікробіології (ІСГМ)*.–2000.– № 7.–С. 90–91.

7. Аминова Г. К., Кудаярова Р. Р., Булгаков А. К., Мазутова А. К. О биологической активности 1,2,4-триазинодионов-5,6 // Башкир. хим. журн.–2004.–**11**, № 4.–С. 15–16.
8. Костина В. Г., Лысенко Н. А., Алексеева И. В. Синтез амидов 3-[3,5-диоксо-1,2,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазинил-6]-пропанкарбоновой кислоты // Укр. хим. журн.–2003.–**69**, № 1–2.–С. 112–119.
9. Schmidt M. W., Baldrige R. R., Boatz J. A., e.a. The general atomic and molecule electronic structure system // J. Comput. Chem.–1993.–**14**.–Р. 1347–1363.
10. Пальчиковська Л. Г., Гарманчук Л. В., Алексеева І. В., Усенко Л. С., Шестакова Т. С., Соляник Г. І., Швед А. Д., Чехун В. Ф. N1-глікозидні аналоги 6-азацитидину. II. Цитотоксична дія та вплив на транскрипцію *in vitro* // Біополімери і клітина.–2005.–**21**, № 5.–С. 432–438.
11. Преображенская М. Н., Мельник С. Я. Аналоги компонентов нуклеиновых кислот – ингибиторы нуклеинового обмена // Итоги науки и техники.–М.: ВИНТИ, 1984.–С. 59–70 (Биоорг. химия; Т. 1).
12. Cozzarelli N. R., Low R. L. Mutational alteration of *Bacillus subtilis* DNA polymerase III to hydroxyphenylazopyrimidine resistance: polymerase III is necessary for DNA replication. // Biochem. and Biophys. Res. Commun.–1973.–**51**.–Р. 151–157.
13. Tarantino P. M., Zhi C., Gambino J. J. 6-Anilinouracil-based inhibitors of *Bacillus subtilis* DNA polymerase III: Antipolymerase and antimicrobial structure-activity relationships based on substitution at uracil N3 // J. Med. Chem.–1999.–**42**.–Р. 2035–2040.

УДК 547.872 + 573.3 + 615.28
Надійшла до редакції 10.04.07