

УДК 615.31:547.853:615.254.1

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-2-3>**Галина РІЗАК***кандидат фармацевтичних наук, радник директора Фонду на громадських засадах, Благодійний Фонд підтримки освіти, науки, науково-технічної діяльності, м. Ужгород, Україна***ORCID:** 0000-0002-0230-2366

Бібліографічний опис статті: Різак, Г. (2025). Дослідження зв'язку між функціональними групами 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R-тієно[2,3-d]піримідинів та їх біологічною активністю. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 2, 17–25, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-2-3>

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ГРУПАМИ 2,4-ДІОКСО- ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-R-6-R-ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

Популярність застосування діуретичних засобів у сучасній медицині та їх недоліки зумовлюють пошук нових сполук, що проявляють цю активність. Не зважаючи на появу у системі охорони здоров'я нових препаратів діуретичної спрямованості дії, суттєві проблеми, що пов'язані, в першу чергу, з електролітичними порушеннями, лишаються невирішеними. Доведено діуретичну дію 2-алк(ацил)окси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]-піримідинів (зокрема, 2-етокси-4-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину та n-2-ацетокси-4-оксо-3-феніл-5,6-диметилтієно[2,3-d]піримідину) та визначено, в цей же час власне для похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R-тієно[2,3-d]піримідинів не встановлено зв'язок «хімічна будова – біологічна дія». Мета роботи – встановлення зв'язку між функціональними групами 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R-тієно[2,3-d]піримідинів та їх біологічною активністю. Методологія. Визначення діуретичної та протизапальної активності проводили *in vivo*, вивчаючи, відповідно, вплив сполук на секреторну функцію нирок (референс-препарат гіпотіазид) та на зменшення набряку на моделі карегенінового набряку (референс-препарат вольтврєн). Протимікробну дію вивчали *in vitro* на музейних штамах мікроорганізмів. Наукова новизна. Вперше досліджено зв'язок між функціональними групами молекул 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R-тієно[2,3-d]піримідинів та їх біологічною, зокрема діуретичною, активністю. Висновки. Встановлено закономірність «функціональна група – біологічна дія» для похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R-тієно[2,3-d]піримідинів відносно діуретичної, протизапальної та антимікробної дії. Доведено підвищення діуретичної активності оксо- та імінопохідних за наявності у молекулі тетраметиленового угруповання. В цей час наявність диметиленового радикалу у молекулі оксопохідних незначно корелює з антимікробною дією сполук. Перспективу подальшого вивчення цього ряду сполук як потенційних АФІ-діуретиків можливо пов'язати з дослідженнями сполуки V – 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно-[2,3-d]піримідину.

Ключові слова: 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R-тієно[2,3-d]піримідини, функціональні групи, зв'язок з біологічною активністю.

Galina RIZAK*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Adviser to the Director of the Foundation on Public Grounds, Charitable Fund for the Support of Education, Science, Scientific and Technical Activities, Uzhgorod, Ukraine***ORCID:** 0000-0002-0230-2366

To cite this article: Rizak, G. (2025). Doslidzhennia vviazku mizh funktsionalnyh hrupamy 2,4-diokso- ta 4-imino-2-okso-3-fenil-5-R-6-R-tiieno[2,3-d]pirymidyniv ta yikh biolohichnoi aktyvnistiu [Investigation of the relationship between the functional groups of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R-thieno[2,3-d]pyrimidines and their biological activity]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 2, 17–25, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-2-3>

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE FUNCTIONAL GROUPS OF 2,4-DIOXO- AND 4-IMINO-2-OXO-3-PHENYL-5-R-6-R-THIENO[2,3-d]PYRIMIDINES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

The popularity of diuretic agents in modern medicine and their disadvantages lead to the search for new compounds with this activity. Despite the emergence of new diuretic drugs in the healthcare system, significant problems associated primarily with electrolyte disorders remain unresolved. The diuretic effect of 2-alk(acyl)oxy-4-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]-pyrimidines (in particular, 2-ethoxy-4-oxo-3-phenyl-5,6-trimethylenothieno[2,3-d]pyrimidine and p-2-acetoxy-4-oxo-3-phenyl-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidine) and determined, at the same time, the chemical structure-biological action relationship has not been established for the derivatives of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R-thieno[2,3-d]pyrimidines. The aim of this work is to establish the relationship between the functional groups of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R-thieno[2,3-d]pyrimidines and their biological activity. Methodology. The diuretic and anti-inflammatory activity was determined in vivo by studying, respectively, the effect of compounds on renal secretory function (reference drug hypothiazide) and on edema reduction in the model of karegenin edema (reference drug voltren). The antimicrobial effect was studied in vitro on museum strains of microorganisms. Scientific novelty. The relationship between the functional groups of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R-thieno[2,3-d]pyrimidines and their biological, in particular diuretic, activity was investigated for the first time. The regularity of 'functional group – biological action' for 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R-thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives in terms of diuretic, anti-inflammatory and antimicrobial activity was established. An increase in the diuretic activity of oxo- and imino-derivatives in the presence of a tetramethylene group in the molecule was proved. At the same time, the presence of a dimethylene radical in the oxo-derivatives molecule slightly correlates with the antimicrobial effect of the compounds. The prospect of further study of this series of compounds as potential API diuretics may be related to the studies of compound V – 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5,6-trimethylenothieno[2,3-d]pyrimidine.

Key words: 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R-thieno[2,3-d]pyrimidines, functional groups, relationship with biological activity.

Постановка проблеми. Пошук нових засобів діуретичної дії є актуальною задачею сучасної охорони здоров'я. Діуретики сьогодні – це часто застосована група лікарських засобів. Хімічний склад препарату зумовлює різні механізми дії, а також різну її швидкість та тривалість. Відомо п'ять груп діуретиків: тіазидні, петльові, калійзберігальні, осмотичні та комбіновані.

Останні дослідження в цьому напрямку свідчать про те, що розробка нових діуретиків з більш досконалішими характеристиками (зменшення частоти сечовипускань, покращення фізичного стану, зниження частоти потрапляння на лікарняну койку та зменшення тривалості стаціонарного лікування, тощо), наприклад торасеміду (Білецький із співавт., 2024, с. 139) не вирішують усіх проблем у хворих на хронічну серцеву недостатність, тобто суттєво не сприяють покращенню якості життя (Білецький, Сидорчук, Петринич, Казанцева, Білецький, Бойко, 2024). Переважно назначають фуросемід (до 87 % випадків, 0,4 % – торасемід та у 10 % хворих застосовують комбінації діуретиків (Можина, 2023, с. 139). В той же час (Faris et al., 2002, с. 151) порівняння дії петльових діуретиків з іншими препаратами (інгібіторами АПФ, ібопаміном, дигоксином) показало покращення фізичних потєєнцій хворих на хронічну серцеву недостатність.

Доказова медицина рекомендує постійне використання діуретиків людям з різними захворюваннями, найчастіше з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю (Білецький із співавт., 2024, с. 139; Можина, 2023, с. 139; Faris et al., 2002, с. 151; Супрун, 2017, с. 68).

Для діуретиків важливе ретельне контролювання терапії. Тому що це може мати серйозні наслідки – це в першу чергу, електролітні порушення (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія, гіпомагніємія). Це може зумовлювати серйозні серцеві аритмії.

Також вкрай важливе правильне дозування, тому що найважливіші наслідки їх застосування – це досягнення та утримування еуволемічного стану при використанні найнижчих доз діуретиків (Лазарєв, 2023, с. 6). Сьогодні широко застосовуються такі діуретики як гіпотіазид та фуросемід. Їх недоліками, окрім згаданих вище, є ризик розвитку гіпохлоремічного алкалозу, гіперурикемії, загострення латентного цукрового діабету, подагри, лейкопенії, тощо.

Оптимізації діуретичної терапії приділяється недостатньо уваги, найчастіше характеризують лише один препарат. Крім того, відомі випадки виникнення резистентності пацієнту до діуретиків, що є значною клінічною проблемою.

Ці особливості зумовлюють актуальність питання пошуку препаратів діуретичної дії, особливо в рядах нових синтезованих сполук (Escudero et al., 2022; Українець з співавт., 2027, с. 170; Drapak et al., 2021, с. 35; Ergena et al., 2022). При цьому скрінінг, що базується на визначенні біологічної дії є одним з традиційних підходів до пошуку нових перспективних органічних сполук (Маркіна, 2017, с. 70), зокрема й з установленням закономірності «хімічна будова-дія» (Голік з співавт., 2018, с. 36). Відомо про одержання 2-алк(ацил)окси-4-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]-піримідинів (зокрема, 2-етокси-4-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину та *n*-2-ацетокси-4-оксо-3-феніл-5,6-

диметилтієно[2,3-d]піримідину), що проявляють діуретичну активність, що переважає активність гіпотіазиду при тому, що гостра токсичність нижча, та встановлено певні закономірності їх біологічної активності в залежності від будови, зокрема, наявності алкокси та ацильних замісників в молекулі призводить до підвищення діуретичного ефекту. До речі, сполуки, що проявляють діуретичну дію, також проявляють й протизапальну (Різак^а, 2024, с. 32; Різак, 2016, с. 225; Різак^б, 2024, с. 78).

Але власне для похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (формули – див. рис. 1) таку закономірність не встановлено. Тому зважаючи на можливість застосування сполук як АФІ

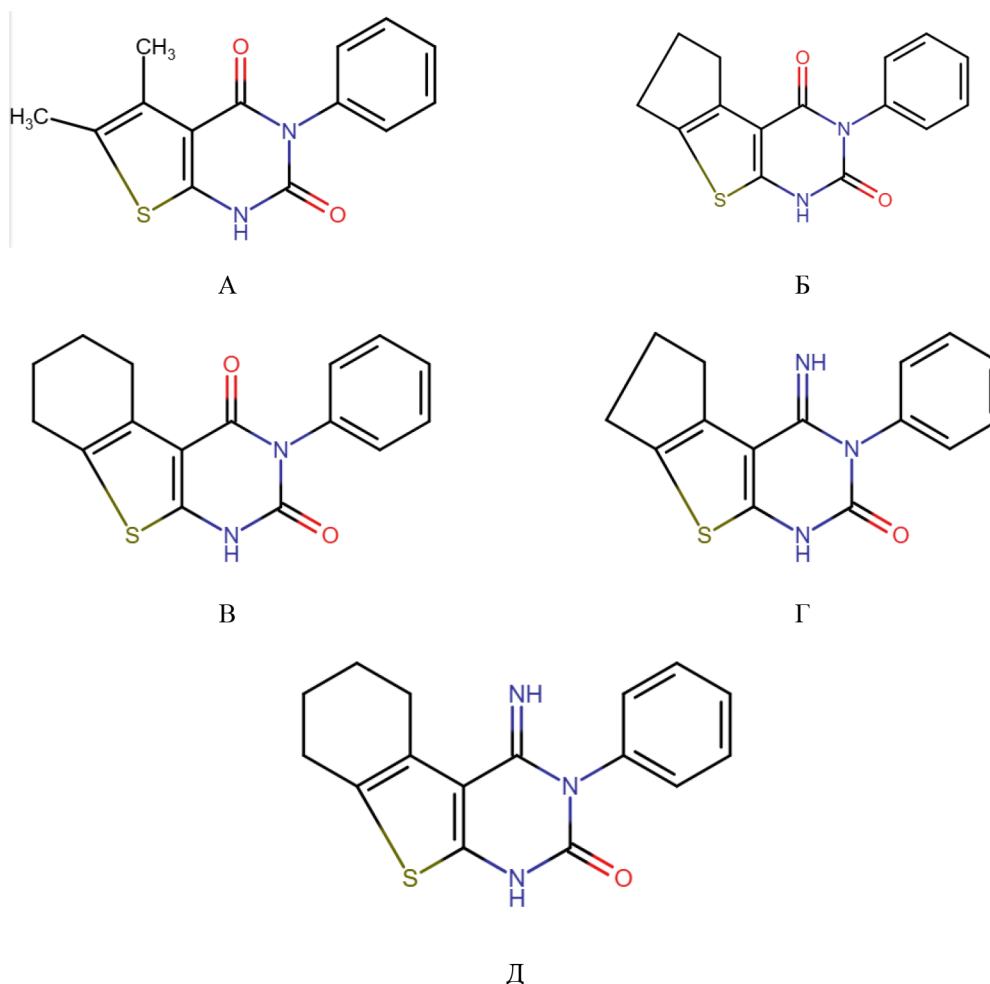


Рис. 1 Формули сполук, що досліджували:

похідні 2,4-діоксо-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідину:

А – сполука I (2,4-діоксо-3-феніл-5,6-диметиленотієно[2,3-d]піримідин);

Б – сполука II (2,4-діоксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідин);

В – сполука III (2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідин);

похідні 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів:

Г – сполука IV (4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідин);

Д – сполука V (4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідин)

(зважаючи на достатньо простий шлях синтезу) з діуретичним ефектом, перспективно встановити зв'язок між хімічною будовою та біологічною дією даних речовин.

Мета статті – аналіз зв'язку між функціональними групами 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R-тієно[2,3-d]піримідинів та їх біологічною активністю.

Завдання статті:

1. Визначити рівень токсичності шляхом визначення LD₅₀.
2. Визначити діуретичну активність та співставити її з будовою синтезованих сполук.
3. Встановити протизапальну дію та, за умов позитивних результатів, зв'язати цю дію з замісниками у молекулах.
4. Визначити спектр антимікробної активності та МБК та співставити ці показники з будовою сполук.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження стали похідні тієно[2,3-d]піримідинів: сполука I (2,4-діоксо-3-феніл-5,6-диметиленотієно[2,3-d]піримідин), сполука II (2,4-діоксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідин), сполука III (2,4-діоксо-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідин), сполука IV (4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідин), сполука V (4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-тетраметиленотієно[2,3-d]піримідин).

Методика визначення гострої токсичності. Гостру токсичність досліджуваних сполук проводили експрес-методом визначення середньосмертельних доз (LD₅₀) хімічних речовин (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

Методика визначення діуретичної активності. Для встановлення сечогінної (діуретичної) активності досліджуваних сполук було обрано безпородні білі щури-самці вагою 200–250 г. В кожній серії дослідів щодо впливу сполук на секреторну функцію нирок використано групу по 5 тварин. Сполуки суспендували у воді та стабілізували твіном-80. Таким стабілізований суспендований розчин вводили щурам внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду. Дози сполук, що вивчали, відповідали ЕД₅₀ референс-препарату (гіпотіазиду – 40 мг/кг). Протягом 2–3 год 25 тваринам до водного навантаження не давали води та корму. Паралельно контрольні досліді здійснювали на тваринах в аналогічних умовах. Після

цього тваринам у шлунок із розрахунку 3 мл води/100 г маси білих щурів подавали водне навантаження. Тварини вміщували до індивідуальних обмінних кліток, які пристосовано для збирання сечі. Об'єм сечі, що утворювався, вимірювали щогодинно, протягом 4 год. Об'єм сечі, що виділяли тварини контрольної групи, вважали за 100 % (Сидоров, 1973).

Розрахунки діуретичної активності здійснювали за формулою:

$$ДА = \frac{V_d}{V_k} 100,$$

де ДА – діуретична активність, в %; V_d – об'єм сечі, виділеної тваринами дослідної групи, мл; V_k – об'єм сечі, виділеної тваринами контрольної групи, мл.

Діуретична активність, що виражали у відсотках і визначала здатність сполук, що досліджували, стимулювати видільну функцію нирок.

Методика визначення протизапальної (антиексудативної) дії (Хаджай, 1968). було обрано модель карагенінового набряку стопи мишей. Для дослідів використовували білі миші вагою 18–22 г. Як флогенний агент застосовували 1 % розчин карагеніну, що викликав гостре асептичне запалення. 0,05 мл цього розчину вводили субплантарно. Попередньо (за годину) мишам вводили перорально суспензію досліджуваної сполуки. Через 3 год тварин виводили з дослідів та на рівні тазостегнових суглобів ампутували набряклі та ненабряклі задні стопи. Сполуки, що вивчали, вводили у вигляді суспензії при стабілізації отриманої зависі твіном-80. Контрольна група тварин одержувала еквівалентну кількість розчинника. Препаратом порівняння було обрано диклофенак натрію (вольтарен) у дозі 3,8 мг/кг (доза розрахована у перерахунку з терапевтичної дози для людини за допомогою коефіцієнта перерахунку доз за Ю. В. Риболєвим). Активність досліджуваних речовин визначали за їх здатністю зменшувати розвиток набряку в порівнянні з контролем і виражали у відсотках, які показують, наскільки ця речовина пригнічує розвиток карагенінового набряку у порівнянні з контролем, де величина набряку приймається за 100 %. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали в динаміці через 1, 2, 3, 4 і 5 год механічним онкометром за методом А. С. Захаржевського (Лакін, 1990). Величину

набряку обчислювали як різницю об'ємів інтактної та запаленої кінцівок. Антиексудативну активність синтезованих сполук визначали за ступенем зменшення набряку у піддослідних тварин порівняно з контрольними та виражали у відсотках і визначали здатність зменшувати набряки у піддослідних тварин, порівняно з контрольними тваринами.

Протизапальну (антиексудативну) дію вважали як відсоток пригнічення набряку та здійснювали розрахунок за формулою 2.2:

$$ПА = \frac{V_d - V_k}{V_k} 100,$$

де ПА – протизапальна (антиексудативна) активність у %; V_d – різниця між запаленою та незапаленою кінцівками в досліді, $см^3$; V_k – різниця між запаленою та незапаленою кінцівками в контролі, $см^3$.

Антимікробну активність синтезованих, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів, проводили в лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України» (зав. лабораторії к. мед. н. Казмірчук В. В.) Протимікробну активність вивчали *in vitro* із застосуванням стандартного набору еталонних тест-штамів як грампозитивних та грамнегативних бактерій (*S. aureus* ATCC 29213, 40 *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633), що належать до основних клінічно значущих груп збудників інфекційних та гнійно-запальних захворювань. Протигрибкову дію вивчали на тест-культури дріжджоподібного гриба роду *Candida* – музейному тест-штамі *C. albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами одержано з Музею мікроорганізмів ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова АМН України». Посіви з мікроорганізмами, що вивчалися, витримували в термостаті при температурі 37 °C протягом 18–24 год. Результати враховували за відсутністю росту в останній пробірці, що відповідає мінімальній інгібувальній концентрації (МІК). Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) з двох-трьох останніх пробірок ряду здійснювали висів 0,1 мл в чашки Петрі з твердим поживним середовищем (м'ясо-пептонний агар, кров'яний агар тощо). Після 18–24 год інкубування при температурі 37 °C відмічали мінімальну концентрацію, яка не давала росту

на агарі і відповідала значенню МБК. При проведенні досліджень використовували ододобові культури мікроорганізмів. Усі досліди супроводжували відповідними додатковими контролюми якості середовища та чистоти мікробної культури. Мікробне навантаження до музейних штамів становило 5×10 КУО/мл. Як розчинники в дослідженнях використано ДМСО; вихідні розчини досліджуваних речовин доводили до концентрації 1 мг/мл. Мікроскопічне дослідження проводили під мікроскопом «Біолан» при збільшенні $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Виклад основного матеріалу дослідження.

Перш ніж вивчати біологічну активність синтезованих сполук, проведено визначення гострої токсичності для з'ясування перспектив подальших досліджень цих речовин в якості АФІ. Дослідним шляхом доведено, що LD_{50} сполук I–V, як при внутрішньошлунковому, так і при внутрішньоочеревинному введенні перевищує 5000 мг/кг. За класифікацією Сидорова (1973) досліджувані сполуки можуть бути віднесені до практично нетоксичних. Відповідно, гостра токсичність референс-препаратів дорівнювала: для визначення діуретичної активності – гіпотіазиду $LD_{50} = 1175$ мг/кг.

Аналіз результатів вивчення діуретичної активності сполук I–V (рис. 2) показав, що сполуки I, III, IV та V в умовах водного навантаження викликають збільшення видільної функції нирок. Середня діуретична активність сполуки I становила 11,25 %, при заміні диметиленового замісника у 5,6-положенні молекули на тетраметиленовий – діуретична активність зростає в 1,5 рази та становить для сполуки III 17,09 %.

Триметиленове угруповання, що має місце у будові молекули сполуки II у поєднанні з 2,4-діоксистеруктурою призвело до ефекту, що протилежний діуретичному.

Порівняно з оксопохідними (сполуки I та III) іміноаналоги (сполуки IV та V) проявили у 1,9–2,3 рази вищий рівень активності.

При переході до 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів спостерігалось підвищення рівня діуретичної активності на рівні 20,85 %–25,93 %.

Таким чином, спостерігається збільшення діуретичної дії як для оксо-, так й для імінопохідних при заміні радикалу у положенні 5 та 6 молекули на тетраметиленовий. Тому, з точки зору цього показника

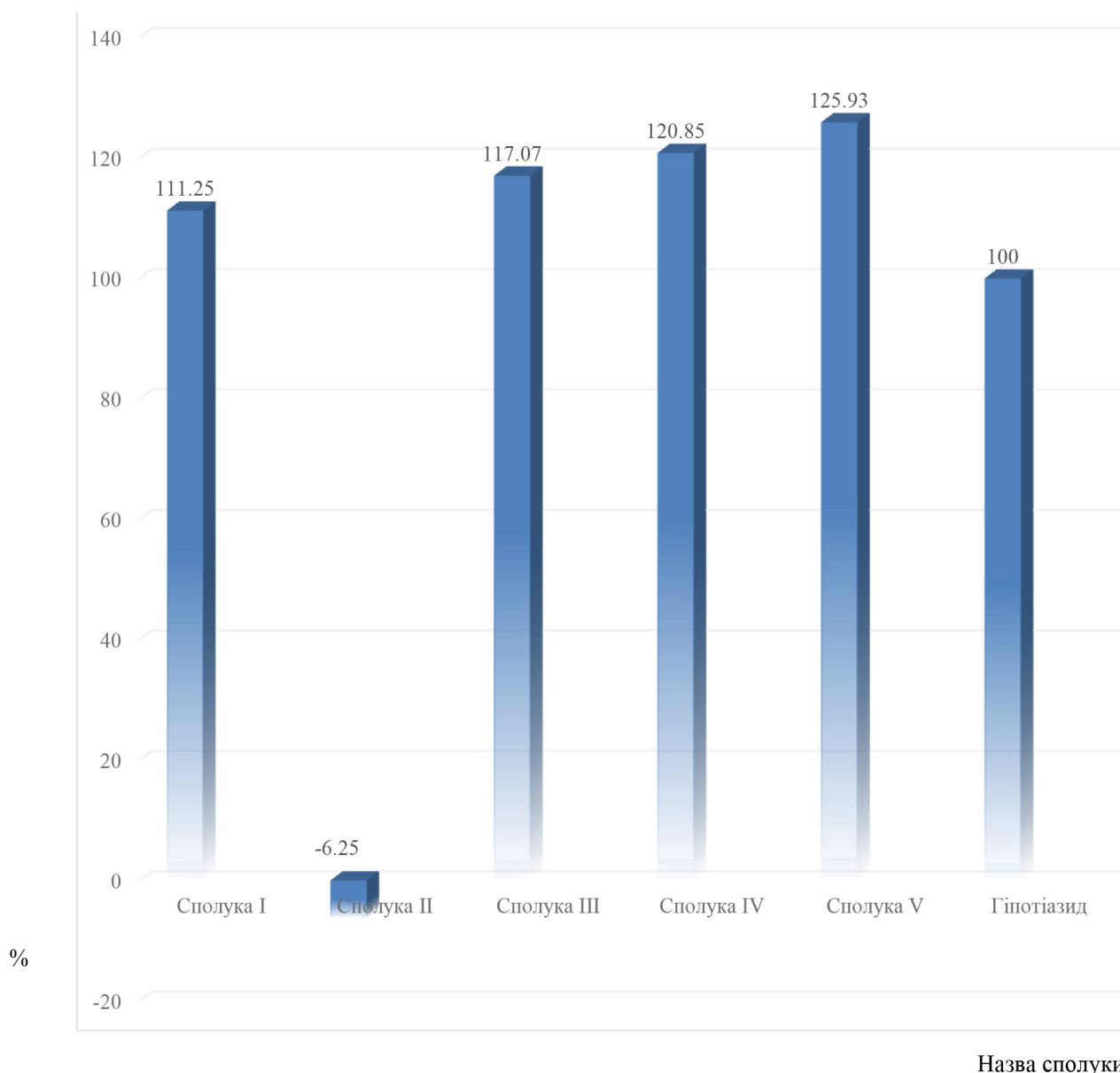


Рис. 2. Діуретична активність досліджуваних похідних 2,4-діоксо-3-феніл-5-г-6-г-тієно[2,3-d]піримідинів (сполуки I–III) та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-г-6-г-тієно[2,3-d]піримідинів (сполуки IV та V) порівнянно з гіпотіазидом

* Середня діуретична активність, %

сполука V (4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-тетраметилєно[2,3-d]піримідин) найперспективніша для подальших досліджень.

Визначення протизапальної дії сполук I та IV показало незначний (в порівнянні з вольтареном) антиексудативний ефект, що був незначно вищий для сполуки I (22,52 % антиексудативної активності при $0,552 \pm 0,03$ г зменшення набряку) порівнянно зі сполукою IV (18,06 % антиексудативної активності при $0,592 \pm 0,03$ г зменшення набряку).

Проведені дослідження антимікробної дії дозволили встановити, що інгібувальна

концентрація сполук I та II відносно штамів грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, а також штаму дріжджеподібного грибка *C. albicans* ATCC 885-653 коливалась у межах 50–100 мкг/мл, а бактерицидна – 50–200 мкг/мл.

Результати встановлення протимікробної активності досліджуваних оксопохідних (сполуки I та II) свідчать про те, що обидві сполуки виявили помірну інгібувальну дію відносно штаму *S. aureus* ATCC 29213 у концентрації

50 мкг/мл. Відносно штамів *E. coli* ATCC 25922 та *B. subtilis* ATCC 6633 тільки сполука I проявила помірну інгібувальну дію у тій же концентрації. У ході проведеного дослідження виявлено, що відносно *C. albicans* ATCC 885-653 значна кількість досліджених сполук I проявила фунгістатичну дію у концентрації 50 мкг/мл. Таким чином, можна припустити, що наявність диметиленового угруповання у 5,6-положеннях молекули сприяє розширенню спектру антимікробної дії на відміну від впливу триметиленового радикалу.

Слабкими місцями дослідження є недостатня системність проведених дослідів.

Можливими обмеженнями можуть стати можливі зміни виходу кінцевого продукту при збільшенні обсягів реагентів для синтезу та очищення отриманої сполуки.

Перспективами подальших досліджень є більш поглиблене та більш різнобічне вивчення сполуки V – 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину: вивчення антимікробної дії відносно клінічних штамів мікроорганізмів, визначення

протизапальної дії на інших моделях (зимозановий набряк, ревматоїдний артрит).

Висновки і перспективи подальших досліджень

1. Вперше з'ясована кореляція хімічна будова – біологічна активність для похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R-тієно[2,3-d]піримідинів.

2. Встановлено закономірність «функціональна група біологічна дія» для похідних 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R-тієно[2,3-d]піримідинів відносно діуретичної, протизапальної та антимікробної дії. Доведено підвищення діуретичної активності оксо- та імінопохідних за наявності у молекулі тетраметиленового угруповання. В цей час наявність диметиленового радикалу у молекулі оксопохідних незначно корелює з антимікробною дією сполук.

3. Перспективу подальшого вивчення цього ряду сполук як потенційних АФІ-діуретиків можливо пов'язати з дослідженнями сполуки V – 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5,6-триметиленотієно[2,3-d]піримідину.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Білецький С. В., Сидорчук Л. П., Петринич О. А., Казанцева Т. В., Білецький С. С., Бойко В. В. Діуретики при лікуванні хронічної серцевої недостатності: фуросемід або торасемід (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2024. Т. 110, № 2. С. 137–141. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.21>
2. Можина Т. Л. Якому петльовому діуретику надати перевагу: огляд даних доказової медицини. *Український медичний часопис*. 2023. № 2. С. 67–70. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.154.241239
3. Faris R., Flather M., Purcell H., Henein M., Poole-Wilson P., Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Cardiology*. 2002. № 82. Р. 149–158.
4. Лазарєв П. О. Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності. *Ліки України*. 2023. № 1. С. 5–7.
5. Можина Т. Л. Місце тіазидоподібного діуретика хлорталідону в лікуванні артеріальної гіпертензії: дані оновлених настанов ESC. *Український медичний часопис*. 2023. № 12. С. 9–13. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.158.249695
6. Супрун Є. А. Место диуретиков в лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия*. 2017. Т. 44, № 3. С. 66–74.
7. Escudero V. J., Mercadal J., Molina-Andújar A., Piñeiro G. J., Cucchiari D., Jacas A. New insights into diuretic use to treat congestion in the ICU: beyond furosemide. *Frontiers in Nephrology*. 2022. 2:879766. DOI: 10.3389/fneph.2022.879766
8. Українець І. В., Сидоренко Л. В., Голик Н. Ю., Черненко І. Н. Поиск новых диуретиков среди... *КуйвPharma-2017*. Київ, 2017. С. 170.
9. Drapak I. V., Zimenkovsky B. S., Slabyu M. V., Holota S. M., Perekhoda L. O., Yaremkevych R. V., Nektegayev I. O. Synthesis and diuretic activity of novel 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol derivatives. *Biopolymers and Cell*. 2021. Vol. 37, N 1. Р. 33–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A4A>
10. Ergena A., Rajeshwar Y., Solomon G. Synthesis and diuretic activity of substituted 1,3,4-thiadiazoles. *Scientifica (Cairo)*. 2022. Vol. 8. Р. 3011531. DOI: 10.1155/2022/3011531
11. Маркина А. Ю., Мищенко О. Я. Скрининговые исследования новых производных 2-оксоиндолина. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. Т. 54, № 3. С. 69–73.
12. Голік М. Ю., Українець І. В., Сидоренко Л. В., Сім Г. Закономірності зв'язку «будова – діуретична дія»... *Матеріали конференцій*, Харків, 2018. С. 36.

13. Пат. u 2012 01452 Україна... Заявл. 13.02.2012.
14. Різак Г. В. Біоорганічна хімія: навчально-методичний посібник. Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2024. 667 с.
15. Різак Г. В. Методологія органічного синтезу: навчальний посібник. Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2024. 490 с.
16. Різак Г. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості.... Київ : Наукова думка, 2016. 112 с.
17. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. С. 292–297.
18. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов... *Токсикология новых промышленных химических веществ*. М. : Медицина, 1973. Вип. 13. С. 47–57.
19. Хаджай Я. М. О графическом способе определения эффективной дозы... *Фармакология и токсикология*. 1968. № 1. С. 118–123.
20. Лакин Г. Ф. Биометрия. М. : Высшая школа, 1990. 352 с.

REFERENCES:

1. Biletskyi, S. V., Sydorchuk, L. P., Petrynych, O. A., Kazantseva, T. V., Biletskyi, S. S., & Boiko, V. V. (2024). Diuretyky pry likuvanni khronichnoi sertsevoi nedostatnosti furosemid abo torasemid (ohliad literatury) [Diuretics in the treatment of chronic heart failure furosemide or torasemide (literature review)]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovinian Medical Herald*, 110(2), 137–141. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.21> [in Ukrainian].
2. Mozhina, T. L. (2023). Yakomu petl'ovomu diuretyku nadaty perevahu ohliad danykh dokazovoi medytsyny [Which loop diuretic to choose a review of evidence-based medicine data]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, (2), 67–70. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.154.241239> [in Ukrainian].
3. Faris, R., Flather, M., Purcell, H., Henein, M., Poole-Wilson, P., & Coats, A. (2002). Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure a meta analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Cardiology*, 82, 149–158.
4. Lazarev, P. O. (2023). Petl'ovi diuretyky – pravyla pryznachennia pry zastinii khronichnii sertsevoi nedostatnosti [Loop diuretics – prescription rules for congestive chronic heart failure]. *Liky Ukrainy – Drugs of Ukraine*, (1), 5–7. [in Ukrainian].
5. Mozhina, T. L. (2023). Mistse tiazidopodibnoho diuretyka khlorotalidonu v likuvanni arteriiialnoi hipertenzii dany onovlenykh nastanov ESC [The role of the thiazide-like diuretic chlorthalidone in the treatment of arterial hypertension updated ESC guidelines]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, (12), 9–13. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.158.249695> [in Ukrainian].
6. Suprun, Ye. A. (2017). Mesto diuretykov v lechenii arterial'noi hipertenzii [The place of diuretics in the treatment of arterial hypertension]. *Ratsional'na farmakoterapiia – Rational Pharmacotherapy*, 44(3), 66–74.
7. Escudero, V. J., Mercadal, J., Molina-Andújar, A., Piñeiro, G. J., Cucchiari, D., & Jacas, A. (2022). New insights into diuretic use to treat congestion in the ICU beyond furosemide. *Frontiers in Nephrology*, 2, 879766. <https://doi.org/10.3389/fneph.2022.879766>
8. Ukrainets, I. V., Sydorenko, L. V., Holyk, N. Yu., & Chernenok, I. N. (2017). Poisk novykh diuretykov sredi... [Search for new diuretics among...]. *KyivPharma-2017*, Kyiv, 170. [in Russian].
9. Drapak, I. V., Zimenkovsky, B. S., Slabyi, M. V., Holota, S. M., Perekhoda, L. O., Yaremkevych, R. V., & Nekhtegayev, I. O. (2021). Synthesis and diuretic activity of novel 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol derivatives. *Biopolymers and Cell*, 37(1), 33–45. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A4A> [in English].
10. Ergena, A., Rajeshwar, Y., & Solomon, G. (2022). Synthesis and diuretic activity of substituted 1,3,4-thiadiazoles. *Scientifica (Cairo)*, 8, 3011531. <https://doi.org/10.1155/2022/3011531>
11. Markina, A. Yu., & Mishchenko, O. Ya. (2017). Skrynynhovie yssledovanyia novykh proyvodnykh 2-oksoindolyna [Screening studies of new derivatives of 2-oxoindoline]. *Farmakolohiia ta likars'ka toksykolohiia – Pharmacology and Drug Toxicology*, 54(3), 69–73. [in Russian].
12. Holik, M. Yu., Ukrainets, I. V., Sydorenko, L. V., & Sim, H. (2018). Zakonomirnosti zviazku budova – diuretychna diia [Structure–diuretic activity relationships]. *Materialy konferentsii – Conference Proceedings*, Kharkiv, 36. [in Ukrainian].
13. Pat. u 2012 01452 Ukraina... [Patent u 2012 01452 Ukraine...]. (2012, February 13). [in Ukrainian].
14. Rizak, H. V. (2024). Bioorhanichna khimiiia navchalno-metodychnyi posibnyk [Bioorganic chemistry educational-methodological manual]. Uzhhorod : FOP Sabov A. M. [in Ukrainian].
15. Rizak, H. V. (2024). Metodolohiia orhanichnoho synthezu navchal'nyi posibnyk [Methodology of organic synthesis educational manual]. Uzhhorod : FOP Sabov A. M. [in Ukrainian].
16. Rizak, H. V. (2016). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli [Synthesis, physicochemical and biological properties]. Kyiv : Naukova dumka. [in Ukrainian].

17. Doklinichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv (metodychni rekomendatsii) / Za red. O. V. Stefanova. (2001). [Preclinical studies of medicinal products (methodical recommendations)]. Kyiv : Avicena, 292–297. [in Ukrainian].
18. Sydorov, K. K. (1973). O klassifikatsii toksichnosti yadov [On the classification of the toxicity of poisons]. *Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv – Toxicology of New Industrial Chemical Substances*, 13, 47–57.
19. Khadzhai, Ya. M. (1968). O hraficheskoy sposobe opredeleniya effektivnoy dozy [On the graphical method for determining the effective dose]. *Farmakologiya i toksikologiya – Pharmacology and Toxicology*, 1, 118–123.
20. Lakin, H. F. (1990). Biometriya [Biometry]. Moscow : Vysshaia shkola.