

PIRRILO[2,3-D]PIRIMIDINLARNING BIOLOGIK FAOLLIGI

¹Xushnazarov Z.Sh, ²Anvarov.T.O' ²Kenjayeva L, ²Toshboyev F.N

¹Sh.Rashidov nomidagi Samarqand Davlat Universiteti,

²Samarqand davlat Tibbiyot Universitet Samarqand, O'zbekiston

Anotatsiya: Geterosikllar organik kimyoda muhim sinf birikmalari hisoblanib, saraton kasalligiga qarshi, antibakterial, antifungal va yallig'lanishga qarshi turli xil biologik faolliklarni namoyish etishi adabiyotlarda xabar berilgan va shuning uchun dorivor kimyo (ya'ni tibbiy kimyo) sohasida tez-tez foydalaniladi [1-7]. Pirrolopirimidinlar adabiyotlarda e'lon qilinayotgan kondensirlangan geterosikllarning katta qismidir [8-10]. So'nggi yillarda chop qilingan maqolalar shuni ko'rsatadiki, pirrolopirimidin skeleti saqlagan birikmalar, ya'ni pirrol va pirimidin halqalariga ega moddalar turli xil va istiqbolli farmakologik xossalarga ega [11-14].

Kalit so'zlar: 4,5-Almashgan-2-aminopirrol-3-karbon kislota etil efirlari, laktamlar, pirrolo[2,3-d]pirimidin 58a, IC₅₀=5.0 va 35 mg/ml.

Tadqiqot ob'ekti. 4,5-Almashgan-2-aminopirrol-3-karbon kislota etil efirlari, laktamlar, fosfor oksixlorid (POCl₃), trisiklik pirrolo[2,3-d]pirimidinlar.

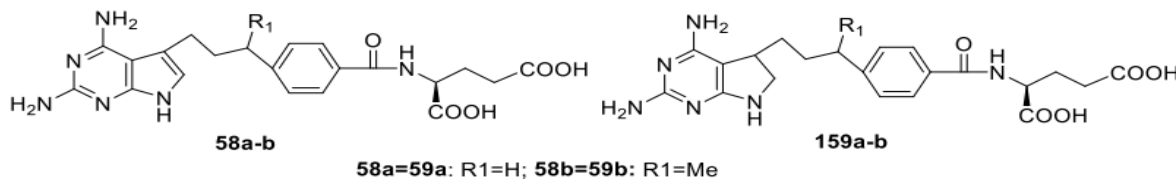
Tadqiqot predmeti. Halqalanish reaksiyasi, bir reaktorli sintez, saraton hujayralariga va patogen mikroblarga qarshi faollik uslublari va boshqalar.

Tadqiqot maqsadi: Trisiklik pirrolo[2,3-d]pirimidinlar sintezi, hamda olingan moddalarni tuzilishini va biologik faolligini sistemali o'rganish.

Tadqiqot vazifalari. Dastlabki xom ashyolar – 4,5-Almashgan-2-aminopirrol-3-karbon kislota etil efirlari sintez qilish; Trisiklik pirrolo[2,3-d]pirimidinlar olish va ularni halqalanish reaksiyalarini o'rganish, reaksiyalarning borishiga ta'sir etuvchi omillarni (substrat tuzilishi va reagentlar tabiati, reagentlar nisbati, reaksiyalar harorati va davomiyligi) aniqlash;

Tajriba qismi: Sintez qilingan birikmalar orasida biologik faol moddalar izlash; Olingan birikmalarning tuzilishini zamonaviy fizik-kimyoviy usullar yordamida o'rganish. Pirrolopirimidin hosilalarining o'smaga qarshi faolligini tekshirishdagi Mishak va boshqalar [68] pirrolo[2,3-d]pirimidin 58a,b va 59a,b halqalari bilan yangi antifolatlarining dizayni va samarali sintezi haqida ma'lumot berishdi. Ushbu antifolatlar in vitro inson epidermoid karsinoma hujayralari va insonning kichik hujayrali o'pka saratoni hujayralarining o'sishini ingibr qilishda metotreksatdan taxminan 1 daraja samaraliroq edi. N-[4-[3-(2,4-diamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propil]benzoil]-L-glutamik kislotaaning o'sishini ingibr qilish 158a inson va inson bo'lmagan epidermoid karsinoma hujayralari kichik hujayrali o'pka saratoni hujayralari mos ravishda IC₅₀=0.27 va 4,5 mg/ml qiymatlariga

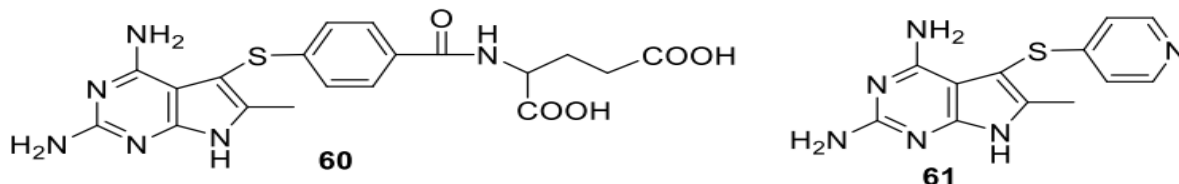
ega, metotreksat esa mos ravishda $IC_{50}=5.0$ va 35 mg/ml edi. Ushbu sinfdagi antifolatlarining boshqa hosilalari, 58b va 59a,b, 58a kabi deyarli bir xil faollik darajasini ko'rsatdi. Uning strukturaviy formulasi 1.16-rasmda ko'rsatilgan.



1.16-Rasm. 58-59a-b va 59a-b pirrolopirimidin hosilalari tuzilishlari

Klassik antifolik timidilat sintaza ingibitorlari ko'pincha o'smaga qarshi ta'sir ko'rsatishi uchun foliy kislotasini qabul qilish tizimini kamaytirishga olib keladi. Bundan tashqari, bu analoglar folilpoli- γ -glutamat sintaza bilan poliglutamylatsiya qilinadi va shu bilan analoglarning hujayrali chiqishini oldini oladi, umuman olganda, ularning timidilat sintaza ingibitiv faolligini oshiradi. Folat kislotasining so'rilishini pasayishi va folat- γ -glutamat sintazasining disfunktsiyasi bunday antifolatlariga qarshilikning potentsial manbalari hisoblanadi. Ganji va boshqalar [74] klassik analog [4-[(2,4-diamino-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tio]benzoil] -L -glutamik kislota (60) va klassik bo'lmagan analog 6-metil-5-(piridin-4-ilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diaminni sintez qildilar. Timidilat ingibitori sifatida sintaza va nomzod birikma 60 IC_{50} qiymatlari mos ravishda 42 va 21 nM bo'lgan inson va bakterial timidilat sintazasining kuchli ingibitoridir. 61-Birikma inson timidilat sintazasiga nisbatan 60-birikmaga qaraganda 10 baravar kam, lekin L. casei timidilat sintazasiga nisbatan 60- birikmaga qaraganda 4700 marta kam faolroq ekanligi aniqlangan.

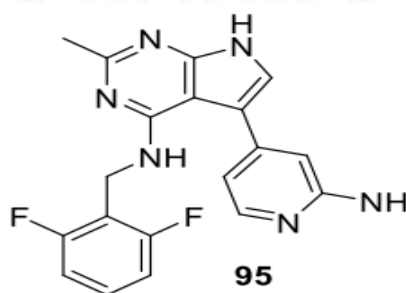
Natijalar:Inson o'tkir limfoblastik leykemiya hujayralaridan olingan sintaza, 60-modda o'tkir limfoblastik leykemiya hujayralari va farenks (FaDu) o'simta hujayralarining skuamoz hujayrali karsinomasi, shuningdek, folilpoli-sintitaza yetishmovchiligi bo'lgan odamning o'tkir limfoblastik leykemiya hujayralarining pastki qatori uchun sitotoksikdir. Timidinni himoya qilish bo'yicha tadqiqotlar timidilat sintazani birikma 60 ning asosiy maqsad sifatida aniqladi. Uning strukturaviy formulasi 1.17-rasmda ko'rsatilgan.



1.17-Rasm. 60 va 61 pirrolopirimidin hosilalarining tuzilishi

Shundan so'ng, Gangje tadqiqot guruhi doimiy ravishda antitumor faolligi bo'lgan turli xil pirrolopirimidin birikmalarning (62-73) ko'plab klassik yoki klassik bo'lmagan

tadqiqotlari haqida ma'lumot berdi [75-91]. Ularning strukturaviy formulasining bir qismi 1.18-rasmda ko'rsatilgan. Serin treonin kinaz tirozin fosforillanishi bilan tartibga solinadigan rekombinant bispesifik kinaz 1A bo'lib, saraton rivojlanishi bilan bog'liq ko'plab hujayra jarayonlarini, jumladan, hujayra siklini nazorat qilish, DNK shikastlanishini tiklash, apoptozdan himoya, hujayra differentsiatsiyasi va metastazdan himoya qilishda ishtirok etadi. Bundan tashqari, tirozin fosforillanishi bilan tartibga solinadigan rekombinant bispesifik kinaz 1A faolligi oshishi Daun sindromi belgilarining kuchayishi bilan bog'liq. Shuning uchun tirozin fosforillanishi bilan boshqariladigan rekombinant bispesifik kinaz 1A ning selektiv ingibitorlari terapevtik foyda keltirishi mumkin. Lee va boshqalar [104] o'simta modellarida in vivo faollikni ko'rsatadigan tirozin fosforillanishi 95 bilan tartibga solinadigan kinaz 1A ning yuqori selektiv, yaxshi muhosaba qilingan, miyaga kirib boradigan rekombinant bispesifik ingibitorini aniqlash uchun fragmentlar va tuzilishga asoslangan aniqlash usullaridan foydalanganlar. Ushbu ingibitor kasallik modellarida tirozin fosforillanishi bilan tartibga solinadigan rekombinant bispesifik kinaz 1A ingibitsyonining rolini yanada o'rganish uchun foydali vositadir. Uning strukturaviy formulasi 1.27-rasmda ko'rsatilgan.



1.27-Rasm. Pirrolopirimidin 95-hosilasining tuzilishi

Xulosa:

1. Ilk bor tabiiy alkaloidlar Dezoksivazisinon va Makinazolinonlarning molekulasidagi benzol halqasi besh a'zoli pirrol halqasi almashtirilib, trisiklik pirrolo[2,3-d]pirimidinonlar olindi.
2. Sintez qilingan pirrolo[2,3-d]pirimidinonlar uchun kerak bo'ladigan dastlabli moddalar 2-aminopirrol hosilalari yuqori unumlarda sintez qilindi.
3. Tadqiqotlarda o'rganilgan reaksiyalar muhiti atroflicha o'rganildi va obyektlar uchun mos sharoitlar tablab olindi hamda tavsiya qilindi.
4. Sintez qilingan birikmalar turli xil patogen mikroblar va saraton hujayralariga qarshi skrining qilindi, natijada ular orasida faol moddalar borligi aniqlandi
5. 2-Amino-1,5-dimetil-pirrol-3-karbon kislota etil efiri (4a) A549 o'pka saratoniga qarshi yuqori ($8.9 \pm 1.4 \mu\text{M}$) faollik ko'rsatdi, uning halqalangan mahsuloti 1,2-dimetil-1,6,7,8-tetragidro-4H-dipirrolo[1,2-a:2',3'-d]pirimidin-4-on (12) esa Staphylococcus

aureus bakteriyasiga qarshi 14 mm ingibirlash zonasini namoyon qilib selektiv faollik ko'rsatdi.

6. Tadqiqotlar natijasi asosida 3 ta ma'ruzalar tezisi chop qilindi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Toshboyev F. N., Iskandar o'g'li M. S., Fayzullo o'g'li S. S. XITIZAN VA SUT ZARDOI BILAN OZIQLANDIRILGAN BROILER JO'JALARINING BIOKIMYOVIY KO'RSATKICHLARI //Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi. – 2024. – T. 14. – №. 1. – C. 78-80.
2. Nizomiddinovich T. F. et al. QON TOMIR KASALIKLARIDA ENOSNING O'RNI: Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari //Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari. – 2024. – T. 6. – №. 1. – C. 56-62.
3. Nizomiddinovich T. F. et al. EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION LDH BILAN CORRECTION OF NATHIJALARI: Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari //Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari. – 2024. – T. 6. – №. 1. – C. 63-68.
4. Normurot F. et al. Effect of the Number of Active Components of the Catalyst on the Yield of the Product During the Synthesis of Vinyl Acetate From Ethylene and Acetic Acid //Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7. – №. 4. – С. 301-311.
5. Байкулов А. К., Муртазаева Н. К., Тошбоев Ф. Н. ДИНАМИКА ВЛИЯНИЯ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА //World of Scientific news in Science. – 2024. – Т. 2. – №. 3. – С. 244-251.
6. Baxodirovich S. S., Nizomiddinovich T. F., Ergashboevna E. M. GAZ ARALASHMALARINI NAZORAT QILISHNING TERMOKATALITIK USULI //Journal of Universal Science Research. – 2024. – Т. 2. – №. 2. – С. 276-281.
7. Мусулмонов Н. и др. КИНЕТИКА СИНТЕЗА ЭТИЛАЦЕТАТА ИЗ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ //Збірник наукових праць ЛОГОС. – 2020. – С. 49-54.
8. Normurot F., Firdavsiy B. The Effect of Catalytic Activity of Catalyst (Carrier) Nature in the Synthesis of Vinyl Acetate //International Journal of Human Computing Studies. – 2021. – Т. 3. – №. 10. – С. 16-19.
9. Тошбоев Ф. Н., Анваров Т. О., Изатуллаев С. А. ОПРЕДЕЛЕНИЕ PH СРЕДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ //World of Scientific news in Science. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 166-169.
10. Toshboyev F. N., Akhmadov J. Z., Eshonqulov Z. A. ETHYLENE OXYACETYLATION REACTION KINETICS LEARN //Modern Scientific Research International Scientific Journal. – 2024. – Т. 2. – №. 1. – С. 253-256.

11. Baykulov A. K., Toshboyev F. N., Akhmadov J. Z. BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGICAL CHANGES IN PARASITE PARAMETERS IN THE HOST-PARASITE RELATIONSHIP //Modern Scientific Research International Scientific Journal. – 2024. – T. 2. – №. 1. – C. 257-262.
12. Xudoyberdiyev I. I. et al. ETILEN VA SIRKA KISLOTADAN VINILASETAT OLINISHI JARAYONINING FIZIK-KIMYOVIY ASOSLARI //Zamonaviy fan va ta'lim yangiliklari xalqaro ilmiy jurnal. – 2023. – T. 1. – №. 5. – C. 59-62.
13. Toshboyev F. N., Bobokulova S. A., Suyunova M. O. SYNTHESIS OF VINYL ACETATE FROM ACETYLENE WITH THE PARTICIPATION OF A NANOCATALYST AND STUDY OF ITS KINETICS //World of Scientific news in Science. – 2024. – T. 2. – №. 2. – C. 11-18.
14. Восканян П. С. Влияние содержания и соотношения активных компонентов на активность и селективность катализатора синтеза винилацетата газофазным ацетоксилированием этилена //Катализ в промышленности. – 2010. – №. 2. – C. 43-49.
15. Nizomiddinovich T. F., Abdimannonovich I. S., Zoirovich A. J. OF ORGANIC SUBSTANCES BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHIC METHOD //Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi. – 2024. – T. 14. – №. 1. – C. 70-72.
16. Тошбоев Ф. Н., Ахмадов Д. З., Эшанкулов З. А. ДИНАМИКА НИТРЕГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ //Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi. – 2024. – T. 14. – №. 1. – C. 73-77.
17. Toshboyev F. N. et al. SELECTIVITY OF YKS CATALYZATION IN THE SYNTHESIS OF VINYL ACETATE FROM ETHYLENE AND ACETIC ACID //World of Scientific news in Science. – 2023. – T. 1. – №. 2. – C. 31-35.
18. Toshboyev F. N., Tashanov O. S., Izatullayev S. A. OZIQA TARKIBIDAGI SPIRTLARNI OKSIDLANISH JARAYONINI MATIMATIK MODILASHTIRISH ORQALI XISOBLASH //GOLDEN BRAIN. – 2023. – T. 1. – №. 28. – C. 117-120.
19. K. Bozorov, J. Zhao, H.A. Aisa, 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 27 (2019) 3511-3531.
20. B.C. Das, M. Adil Shareef, S. Das, N.K. Nandwana, Y. Das, M. Saito, L.M. Weiss, Boron-Containing heterocycles as promising pharmacological agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 63 (2022) 116748.
21. H. Huo, G. Li, B. Shi, J. Li, Recent advances on synthesis and biological activities of C-17 aza-heterocycle derived steroids, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 69 (2022) 116882.
22. Sh X. Z., Toshboyev F. N., Izatullayev S. A. PIRIMIDIN HALQASI ISHTIROKIDA SINTEZ VA PIRIMIDINNING BIOLOGIK FAOLLIGI //TADQIQOTLAR. UZ. – 2024. – T. 38. – №. 5. – C. 28-34.
23. Normurot, F., Firdavsii, B., Noriigit, M., Orif, Q., & Feruz, T. (2021). Effect of the Number of Active Components of the Catalyst on the Yield of the Product During the Synthesis of Vinyl Acetate From Ethylene and Acetic Acid. Бюллетень науки и практики, 7(4), 301-311.

24. Nizomiddinovich T. F. et al. QON TOMIR KASALIKLARIDA ENOSNING O'RNI: Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari //Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari. – 2024. – T. 6. – №. 1. – C. 56-62.
25. Nizomiddinovich T. F. et al. QON TOMIR KASALIKLARIDA ENOSNING O'RNI: Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari //Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari. – 2024. – T. 6. – №. 1. – C. 56-62.
26. Nizomiddinovich, Toshboev Feruz, Toshmuradov Shamshodjon To'lg'in o'g, and Urolova Maftuna Nurmamatovna. "EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION LDH BILAN CORRECTION OF NATHIJALARI: Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari." *Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari* 6.1 (2024): 63-68.
27. Мурадова Д. К., Муродов К. М., Анваров Т. У. Оптимизация процесса каталитического синтеза нитрилов //Universum: химия и биология. – 2020. – №. 12-2 (78). – С. 16-19.
28. Ahadov, I. K., Mardanova, D. E., & Anvarov, T. (2024). PENTADETSIL SPIRTINING SIANLASH REAKSIYASINING KINETIK QONUNIYATLARINI O'RGANISH. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 40(4), 49-51.
29. Toxirjon O'kir o'g, A. (2024). TERMODINAMIK JARAYONLARNING TIBBIYOTDAGI ROLI. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 40(4), 12-15.
30. Anvarov, T., Murodov, K., & Muradova, D. (2024). The study of the efficiency of octanitrile synthesis. In *E3S Web of Conferences* (Vol. 474, p. 01022). EDP Sciences.
31. Ergashev, I. M., Anvarov, T. O., Sh, X. S., Raxmanov, I. B., & Pulatova, S. Z. (2022). The role of thin layer chromatography in the analysis of vegetable oils.
32. Мурадова, Д., Мамадиёров, Д. К., Муродов, К. М., & Анваров, Т. У. (2022). ИЗО-БУТИРОНИТРИЛНИНГ КАТАЛИТИК СИНТЕЗИ. *Журнал естественных наук*, 1(1 (6)), 115-118.