

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 2-ВИНИЛЕНЗАМЕЩЕННЫХ 4-(2,6-ДИАЛКИЛ-4-ОКСОПИРИМИДИН-1-ИЛ)- БЕНЗСУЛЬФАМИДА

Кодониди И.П.¹, Сочнев В.С.², Терехов А.Ю.¹, Сергеева Е.О.¹, Рябухин Ю.И.³

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, e-mail: kodonidiip@mail.ru;

²Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного Федерального университета, Ростов-на-Дону, e-mail: vsochnev@sfedu.ru;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный технический университет» Федерального агентства по рыболовству Российской Федерации, Астрахань, e-mail: ryabukhin@astu.org

Внимание к производным пиримидин-4(1H)-она объясняется проявлением этой группой соединений различных ценных фармакологических свойств. Использование этой гетероциклической системы для молекулярного конструирования активной фармацевтической субстанции (АФС) путем введения различных фармакофорных фрагментов позволило получить соединения, обладающие противовоспалительной, анксиолитической, антигипоксической, антивирусной и иммуностимулирующей активностью. Особый интерес вызывает изучение фармакологического потенциала 2-виниленамещенных 4-(2,6-диалкил-4-оксопиримидин-1-ил)-бензсульфамида, которые получают взаимодействием бензсульфаниламидного производного пиримидин-4(1H)-она с соответствующим альдегидом. Цель исследования – синтез 2-виниленамещенных 4-(2,6-диалкил-4-оксопиримидин-1-ил)-бензсульфамида и изучение их противовоспалительной активности. Синтез целевых веществ осуществлялся взаимодействием исходного 2,6-диметил-4-оксопиримидин-1-ил)-бензсульфамида с ароматическими альдегидами с использованием полярного апротонного растворителя ДМФА. Прохождение реакции, а также чистоту полученных веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), подтверждение строения синтезированных соединений осуществляли спектральными методами исследований. Исследование противовоспалительной активности проводилось на модели острого экссудативного воспаления согласно методическим указаниям по изучению противовоспалительной активности новых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС). Оценка влияния веществ на острое экссудативное воспаление изучалась на модели формалинового отека. Реакция получения целевых веществ основана на повышенной СН-кислотности метильной группы при атоме углерода во 2-м положении гетероциклического ядра, которое характеризуется сниженной электронной плотностью за счет влияния более электроотрицательных гетероатомов азота. Исходя из этого нами исследовалась способность метильной группы к формированию виниленового фрагмента в реакции с ароматическими альдегидами. Синтезировано семь 2-виниленамещенных производных 4-(2,6-диметил-4-оксопиримидин-1-ил)-бензсульфамида с выходами 55–94%. В сравнении с контрольной группой противовоспалительное действие проявляют все вещества, однако наиболее активными являются два соединения-лидера, которые характеризуются присутствием в структуре фенольного гидроксила. Наличие противовоспалительной активности у наиболее перспективных прогнозируемых виниленовых производных 4-(2,6-диметил-4-оксопиримидин-1-ил)-бензсульфамида подтверждает обоснованность поиска новых НПВС среди 2-винилпроизводных пиримидин-4(1H)-она.

Ключевые слова: 2-винилпроизводных пиримидин-4(1H)-она, СН-кислотность, противовоспалительная активность, экссудативное воспаление, формалиновый отек.

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY 2-VINYL DERIVATIVES OF 4-(2,6-DIMETHYL-4-OXO-5-PHENYL-4H-PYRIMIDIN-1- YL)-BENZSULFONAMIDE

Kodonidi I.P.¹, Sochnev V.S.², Terekhov A.Y.¹, Sergeeva E.O.¹, Ryabukhin Yu.I.³

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, e-mail: kodonidiip@mail.ru;

²Institute of Physical and Organic Chemistry of Southern Federal University, Rostov-on-Don, e-mail: vsochnev@sfedu.ru;

³Astrakhan State Technical University, Astrakhan, e-mail: ryabukhin@astu.org

The attention to pyrimidine-4(1H)-one derivatives is explained by the manifestation of various valuable pharmacological properties in this group of compounds. The use of this heterocyclic system for the molecular construction of an active pharmaceutical substance (APS) by introducing various pharmacophore fragments made it possible to obtain compounds with anti-inflammatory, anxiolytic, antihypoxic, antiviral and immunostimulating activities. Of particular interest is the study of the pharmacological potential of 2-vinylene-substituted 4-(2,6-dialkyl-4-oxopyrimidine-1-yl)-benzulfamide, which are obtained by the interaction of the benzulfamide derivative pyrimidine-4 (1H)-one with the corresponding aldehyde. The aim of the study are the synthesis of 2-vinylene-substituted 4-(2,6-dialkyl-4-oxopyrimidine-1-yl)-benzulfamide and the study of their anti-inflammatory activity. The synthesis of the target substances was carried out by the interaction of the initial 2,6-dimethyl-4-oxopyrimidine-1-yl)-benzulfamide with aromatic aldehydes using a polar aprotic solvent DMFA. The reaction passage, as well as the purity of the obtained substances, were controlled by thin-layer chromatography (TLC). The structure of the synthesized compounds was confirmed by spectral research methods. The study of anti-inflammatory activity was carried out on a model of acute exudative inflammation according to the methodological guidelines for studying the anti-inflammatory activity of new nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The assessment of the effect of substances on acute exudative inflammation was studied on the model of formalin edema. The reaction of obtaining the target substances is based on the increased CH-acidity of the methyl group at the carbon atom in the 2 position of the heterocyclic nucleus, which is characterized by a reduced electron density due to the influence of more electronegative nitrogen heteroatoms. Based on this, we investigated the ability of the methyl group to form a vinylene fragment in reaction with aromatic aldehydes. Seven 2-vinylene-substituted derivatives of 4-(2,6-dimethyl-4-oxopyrimidine-1-yl)-benzulfamide with yields of 55–94% were synthesized. In comparison with the control group, all substances have an anti-inflammatory effect, but the most active are two leader compounds, which are characterized by the presence of phenolic hydroxyl in the structure. The presence of anti-inflammatory activity in the most promising predicted vinylene derivatives of 4-(2,6-dimethyl-4-oxopyrimidine-1-yl)-benzulfamide confirms the validity of the search for new NSAIDs among 2-vinyl derivatives of pyrimidine-4 (1H)-one.

Keywords: 2-vinylene derivatives of pyrimidin-4(1H)-one, CH-acidity, anti-inflammatory activity, exudative inflammation, formalin edema.

Получение новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов является одним из важнейших направлений медицинской химии и фармацевтической науки. Первым этапом разработки оригинального лекарственного препарата всегда служат молекулярное конструирование новой химической структуры биологически активного соединений (БАС) или же поиск БАС среди множества природных веществ. Часто в качестве модифицированной структуры используется молекула с уже хорошо изученными фармакологическими свойствами, что позволяет на основе «фармакофорных» элементов химической структуры моделировать новое БАС. Для молекулярного конструирования БАС активно используются современные методы медицинской химии посредством компьютерных программ различной направленности. Таким образом, логико-структурный подход позволяет сгенерировать ряд новых БАС с заданными биологическими активностями, с помощью компьютерных технологий отбираются наиболее перспективные из них для последующего синтеза.

Создание БАС на основе эндогенных соединений позволяет понизить вероятные нежелательные побочные действия целенаправленно синтезированных структур. Одними из таких соединений являются производные пиримидинона, имеющие близкое строение с эндогенными азотистыми основаниями.

В настоящее время установлено, что в первую очередь N-замещенные оксопиримидина обладают полезными для фармацевтической науки свойствами в сочетании с низкой токсичностью. Некоторые из них проявляют психотропную активность, стимулируют

регенерацию тканей, обладают противовоспалительными свойствами и влияют на иммунные процессы, а также показали свою высокую эффективность в качестве противовирусных и противоопухолевых средств [1].

Воспалительный процесс является универсальным ответом организма на деструктивное воздействие факторов различной этиологии, которые проявляются главным образом в виде гиперемии, отека, повышения температуры, боли и нарушений функций организма. Исходя из этого разработка новых высокоэффективных и безопасных активных фармацевтических субстанций с противовоспалительной активностью представляется актуальным направлением развития фармацевтики [2].

Оксопиримидины обладают сродством с эндогенными пиримидиновыми основаниями, и, как следствие, их противовоспалительное действие во многом основано на стимуляции механизмов образования белков и нуклеиновых кислот, усилении продуцирования гормонов коры надпочечников, а также активации процессов, связанных с пролиферацией клеток [3, 4].

Синтезированы ряды производные конденсированных производных пиридо[2,3-d]пиримидин-4-она, проявляющие анальгетическую и противовоспалительную активность. Среди препаратов, обладающих выраженным противовоспалительным действием и содержащих ядро пиримидина, выделяется 1-(4-метокси-6-метил-3-пиримидинил)-3-метил-5-метоксипиразол (меброн), используемый для лечения острых воспалительных состояний [5].

Во множестве научных работах описаны конденсированные производные 4-оксипиримидина, содержащие во 2-м положении гетероциклического ядра алифатические или ароматические заместители, в частности производные хиназолинона-4 [6, 7].

В более ранних работах сообщались результаты целенаправленного синтеза 2-й и 6-й алифатических производных пиримидин-4(1H)-он, обладающих антиэкссудативной активностью [8–10].

Целями данной работы являются целенаправленный синтез 2-винилзамещенных 4-(2,6-диалкил-4-оксопиримидин-1-ил)-бензсульфамида, оказывающих противовоспалительное действие, и подтверждение посредством первичного фармакологического скрининга целесообразности поиска новых НПВС среди 2-винилзамещенных пиримидин-4(1H)-она.

Материал и методы исследования. Прохождение реакции, а также чистоту полученных веществ определяли посредством тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Sorbfil. Для этой цели использовали подвижную фазу этанол и БУВ 4:1:2 (бутанол – уксусная кислота – вода). Детектирование результатов ТСХ осуществляли в УФ-свете при 256 и 354 нм и с использованием йодной камеры. Температуру плавления определяли на приборе ПТП(М) ТУ 92-891. Строение синтезированных соединений подтверждали ИК-спектрами, измеренными на приборе ИК-Фурье спектрометре ФСМ 1201, и спектрами ¹H

ЯМР, полученными на приборе «Bruker» в DMSO-d₆ с использованием растворителя в качестве внутреннего стандарта.

Методика получения 2-винилзамещенных 4-(2,6-диалкил-4-оксопиримидин-1-ил)-бензсульфамида.

Исходный 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)бензсульфамид в количестве 0,01 моль растворяют при нагревании в 4–7 мл диметилформамида. Далее прибавляют эквимолярное количество соответствующего альдегида в 3 мл этанола. Реакционную смесь кипятят 2–3 ч. После окончания процесса продукт выделяют из реакционной среды водой. Выделившийся при охлаждении реакционной среды осадок отфильтровывают и промывают водой. Полученный целевой продукт очищают перекристаллизацией из смеси этанола и ДМСО.

Синтезированы следующие вещества.

4-{2-[2-(4-Метоксифенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (III). Данное вещество является пластинчатыми кристаллами со слабым характерным запахом. Выход продукта реакции 55%. Т. пл. 312–314°C (этанол). Растворимо в этиловом спирте, ДМФА, ДМСО. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1624 (C=O), 1607 (C=N), 1582 (C=C). Спектр ¹H ЯМР (300 МГц), δ , м.д. в DMSO-d₆: 1,70 (с, 3H, CH₃); 3,75 (с, 3H, CH₃); 5,983–6,033 (д, 1H, CH; J=15); 6,90–6,93 (д, 2H, ArH); 7,28–7,35 (м, 5H, ArH); 7,39–7,60 (м, 2H, ArH); 7,60 (с, 2H, NH₂); 7,80–7,86 (м, 3H, ArH, CH); 8,05–8,08 (д, 2H, ArH).

4-{2-[2-(4-Этоксифенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (IV). Полученный продукт представляет собой желтоватый порошок без запаха. Выход целевого продукта 58%. Т. пл. 253–255°C (этанол). Растворим в этиловом спирте, ДМФА, ДМСО. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1626 (C=O), 1609 (C=N), 1583 (C=C). Спектр ¹H ЯМР (300 МГц), δ , м.д. в DMSO-d₆: 1,42–1,46 (т, 3H, CH₃); 2,12 (с, 3H, CH₃); 4,31–4,38 (к, 2H, CH₂); 6,331–6,383 (д, 1H, CH; J=15,6); 6,99–7,03 (д, 2H, ArH); 7,19–7,41 (к, 4H, ArH); 7,42–7,56 (м, 5H, ArH); 7,73–7,76 (д, 2H, ArH); 8,160–8,212 (д, 1H, CH; J=15,6); 8,48 (с, 2H, NH₂).

4-{2-[2-(4-Диметиламинофенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (V). Соединение представляет собой желтый кристаллический порошок или желтые кристаллы без запаха. Выход 66%. Т. пл. 306–308°C (этанол). Продукт растворим в этиловом спирте, ДМФА, ДМСО. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1622 (C=O), 1607 (C=N), 1597 (C=C). Спектр ¹H ЯМР (300 МГц), δ , м.д. в DMSO-d₆: 2,18 (с, 3H, CH₃); 2,83 (д, 6H, CH₃); 6,223–6,274 (д, 1H, CH; J=15); 6,47–6,60 (к, 4H, Ar); 6,971–7,022 (д, 1H, CH; J=15,3); 7,18–7,23 (т, 2H, Ar); 7,41–7,57 (м, 5H, Ar); 7,73–7,76 (д, 2H, Ar); 8,63 (с, 2H, NH₂).

4-{2-[2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (VI). Продукт является желтым мелкокристаллическим

порошком. Выход целевого продукта 68%. Т. пл. 198–200°C (этанол). Мало растворим в этиловом спирте, хорошо – в ДМФА и диметилсульфоксиде. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 (C=O), 1609 (C=N), 1581 (C=C). Спектр ^1H ЯМР (300 МГц), δ , м.д. в DMSO- d_6 : 1,72 (с, 3H, CH₃); 3,68 (с, 3H, O-CH₃); 5,871–5,922 (д, 1H, CH; J=15,3); 6,72–6,89 (м, 3H, ArH); 7,28–7,43 (м, 6H, ArH); 7,61 (с, 2H, NH₂); 7,75–7,86 (м, 3H, ArH, CH); 8,05–8,08 (д, 2H, ArH); 9,62 (с, 1H, OH).

4-{2-[2-(3,5-Дибром-2-гидрокси-фенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4H-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (VII). Подученное соединение представляет собой желтый кристаллический порошок. Выход продукта реакции 94%. Т. пл. 220–222°C (этанол). Продукт растворим в этиловом спирте, ДМФА и ДМСО. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1631 (C=O), 1604 (C=N), 1581 (C=C). Спектр ^1H ЯМР (300 МГц), δ , м.д. в DMSO- d_6 : 1,69 (с, 3H, CH₃); 6,339–6,390 (д, 1H, CH; J=15,3); 7,29–7,42 (м, 6H, ArH); 7,61 (с, 2H, NH₂); 7,72–8,07 (м, 6H, ArH, CH); 10,18 (с, уш., 1H, OH).

4-{2-[2-(2-Фторфенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4H-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (VIII). Подученное соединение представляет собой белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Выход продукта реакции 62%. Т. пл. 311–312°C (этанол). Продукт растворим в этиловом спирте, ацетоне, ДМФА и ДМСО. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1633 (C=O), 1608 (C=N), 1589 (C=C). ^1H ЯМР (300 МГц), δ , м.д. в DMSO- d_6 : 1,72 (с, 3H, CH₃); 6,325–6,377 (д, 1H, CH; J=15,6); 7,20–7,22 (м, 2H, ArH); 7,29–7,45 (м, 7H, ArH); 7,60 (с, 2H, NH₂); 7,86–7,91 (м, 3H, ArH, CH); 8,05–8,08 (д, 2H, ArH).

4-[6-Метил-4-оксо-5-фенил-2-(2-тиофен-2-ил-винил)-4H-пиримидин-1-ил]-бензсульфамид (IX). Подученное соединение представляет собой желтый кристаллический порошок. Выход продукта реакции 86%. Т. пл. 205–206°C (этанол). Продукт растворим в этиловом спирте, ДМФА и ДМСО. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1669 (C=O), 1601 (C=N), 1580 (C=C). Спектр ^1H ЯМР (300 МГц), δ , м.д. в DMSO- d_6 : 1,71 (с, 3H, CH₃); 5,826–5,877 (д, 1H, CH; J=15,3); 7,09 (т, 1H, ArH); 7,28–7,41 (м, 6H, ArH); 7,59–7,61 (д, 3H, NH₂, ArH); 7,84–7,86 (д, 2H, ArH); 8,007–8,057 (д, 1H, CH; J=15); 8,09 (д, 2H, ArH).

Исследование противовоспалительной активности проводилось на модели острого экссудативного воспаления. Первичный фармакологический скрининг осуществлялся в соответствии с методическими указаниями по выявлению противовоспалительной активности новых биологически активных соединений [11]. Оценка влияния веществ на острое экссудативное воспаление проведена на модели формалинового отека. Исследуемые вещества вводили перорально в дозе 50 мг/кг в виде водной суспензии за 1 ч до инъекции раствора формальдегида. Выбор дозы 50 мг/кг основан на ранее полученных данных, исходя из которых близкородственные соединения проявляли различные виды фармакологической активности при данной дозе. Для оценки выраженности воспалительной

реакции рассчитывали прирост массы правой лапки через 3 ч после введения флогогена в процентах к массе левой лапки. Животные предварительно умерщвлялись путем дислокации шейных позвонков. В качестве контроля достоверности результатов биологического эксперимента использовали группу животных, которым вводили воду очищенную. Количество животных в группе – по 6 особей.

Для исследования использовали мышей-самцов линии Balb/C весом 22,0–24,0 г (на момент начала эксперимента). Разброс массы лабораторных животных не превышал 10%. Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и были получены из питомника ФГУП «ПЛЖ “Рапполово”».

Животные содержались при температуре окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $65 \pm 5\%$. В исследовании для лабораторных животных использовался стандартный пищевой рацион с доступом к корму (Полнорационный комбикорм рецепт ПК-120 для содержания лабораторных животных, ГОСТ Р 50258-92, производитель ООО «Лабораторкорм»). Маркировка групп подопытных животных выполнялась путем проставления цветных меток.

Полученные результаты опытов подвергались анализу методом вариационной статистики. Проверка данных эксперимента на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую обработку результатов всех групп животных проводили путем вычисления среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m) посредством пакета программ «StatPlus 2009». В зависимости от типа распределения результатов эксперимента в отношении к межгрупповым различиям они анализировались параметрическими или непараметрическими методами. Для нормального распределения данных в качестве параметрического критерия использовали критерий Стьюдента. Анализ для ненормального распределения значений осуществлялся с использованием в качестве непараметрического критерия U-критерия Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. В качестве исходного вещества для синтеза 2-винилзамещенных пиримидин-4(1H)-она использован 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4H-пиримидин-1-ил)-бензсульфамид (**I**), который, взаимодействуя с соответствующими альдегидами (**II**) в среде этанола и диметилформамида, образует целевые продукты (**III-IX**) (рис. 1).

В предыдущих работах, посвященных реакции формирования стирильного фрагмента, был предложен метод синтеза 2-винилзамещенных в смеси этанола и диметилсульфоксида [12]. Диметилсульфоксид усиливает СН-кислотность метильной группы, тем самым активизирует прохождение реакции. Исходный 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4H-пиримидин-1-ил)бензсульфамид (**I**) является труднорастворимым веществом, поэтому для проведения

реакции в условиях гомогенного катализа потребовалось увеличение его количества по отношению к этанолу. Синтез протекает при достаточно длительном кипячении (3–4 ч), а ДМСО в этих условиях может частично разлагаться, что приводит к параллельному прохождению окислительно-восстановительных реакций. Исходя из этого для синтеза этой группы биологически активных соединений следовало заменить диметилсульфоксид на более устойчивый к нагреванию диметилформамид.

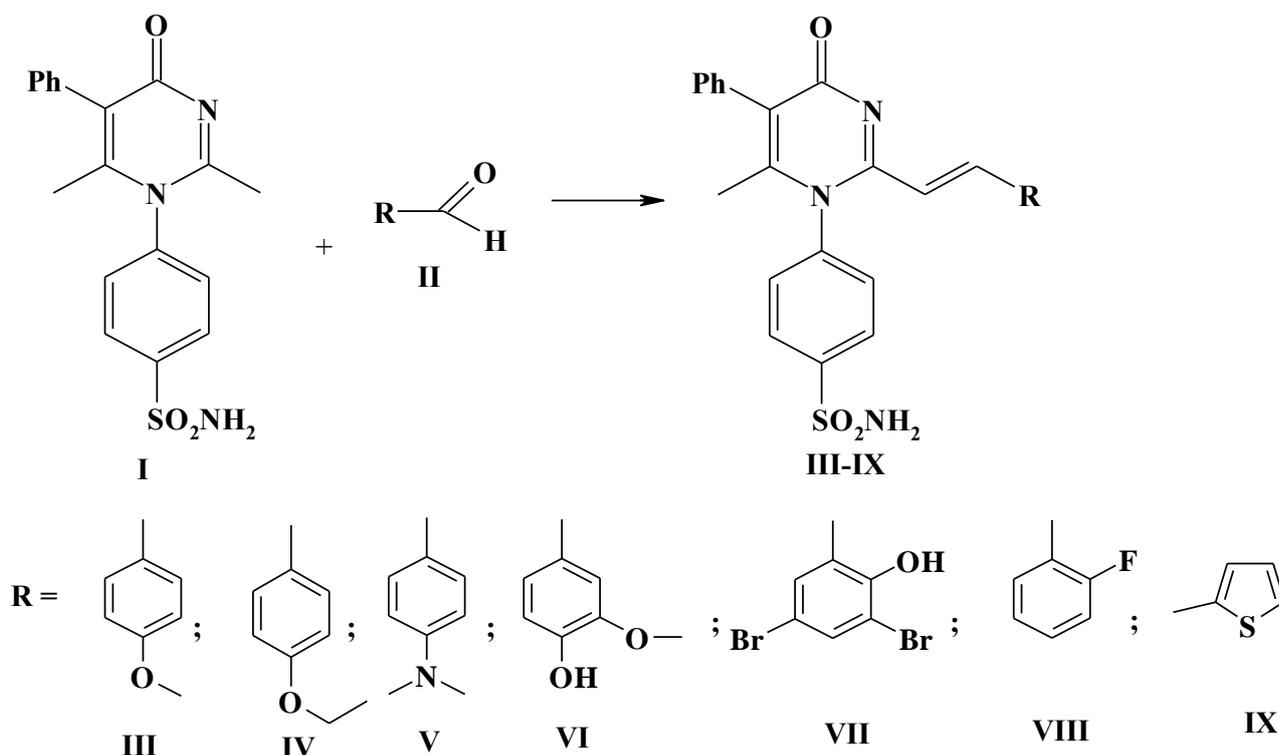


Рис. 1. Получение целевых 2-винилзамещенных 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4H-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида

В ИК-спектрах полученных 2-винилпроизводных наблюдаются соответствующие колебания гетероциклической карбонильной группы в области $1656\text{--}1620\text{ см}^{-1}$ и виниленовой связи в области $980\text{--}960\text{ см}^{-1}$, что косвенно характеризует трансoidную конфигурацию виниленовой группы. В спектрах ^1H ЯМР сигналы протонов виниленовой группы во 2-м положении 4-оксопиримидинового цикла проявляются в виде дублетов с константами спин-спинового взаимодействия более 14 Гц у всего ряда полученных соединений. Эти спектральные характеристики свидетельствуют о том, что двойная связь виниленового фрагмента имеет трансoidную конфигурацию и относятся *E*-π диастеромерам.

Скрининговые фармакологические исследования противовоспалительной активности исследуемых соединений показали, что введение практически всех веществ сопровождалось достоверным снижением по отношению к контрольным значениям выраженности

воспалительной реакции. В случае использования соединений с шифром **VI** и **VII** (табл. 1) наблюдается максимальный антиэкссудативный эффект, что позволяет предположить их выраженную противовоспалительную активность.

Таблица 1

Влияние исследуемых соединений на экссудативную фазу острого воспаления в дозе 50

мг/кг

Группы животных, № исследуемых веществ	Прирост массы лапы, %
Контрольная группа	63,7±5,92
III	41,3±6,95 P≥0,05
IV	44,6±5,5 P≥0,051
V	57,9±7,51 P≥0,05
VI	35,1±3,46 P≤0,05
VII	36,9±5,63 P≤0,05
VIII	45,6±1,08 P≥0,05
IX	53,5±1,83 P≥0,05
Примечания: n = 6 – количество животных в группе, P – уровень достоверности по отношению к контрольной группе.	

Заключение. Осуществлен целенаправленный синтез семи 2-винилзамещенных производных 4-(2,6-диалкил-4-оксопиримидин-1-ил)-бензсульфамида. При использовании модели «формалинового отека» определена противоотечная активность полученных веществ. Максимальной противовоспалительной активностью обладают соединения-лидеры **VI** и **VII**. Введение виниленовых заместителей в положение 2-го ядра гетероцикла, содержащих гидроксифенильный фрагмент, приводит к достоверному снижению процента прироста массы лапки. Полученные результаты первичного фармакологического скрининга позволяют судить о перспективности целенаправленного синтеза новых НПВС в ряду 2-винилзамещенных пиримидин-4(1H)-она.

Список литературы

1. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренок И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов // Астраханский медицинский журнал. 2015. Т. 10. № 1. С. 12-29.

2. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Нажмудинов Р.З. Идентификация нестероидных противовоспалительных средств как основа концепции необходимости соотношения эффективности и рисков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 12. С. 124-131.
3. Amir M., Javed S.A., Kumar H. Pyrimidines as Antiinflammatory Agent: A Review. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2007. no. 5. P. 337-343.
4. Ajmal R.B. Biological Activity of Pyrimidine Derivatvies: A Reviw. Organic & Medicinal Chem. 2017. vol 2. no. 2. P. 555581.
5. Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Синтез и биологическая активность производных пиримидина // Башкирский химический журнал. 2007. Т. 14. № 4. С. 5-21.
6. Yadav M.R., Shirude S.T., Parmar A., Balaraman R. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2,3-diaryl-4(3H)-Quinazolinones. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2006. vol. 42. no. 8. P. 1198–1205.
7. Abuelizz H.A., Anouar E.H., Mohamed M., EssamE., Azza A.A., Rashad Al-S.. Molecular modeling, enzyme activity, anti-inflammatory and antiarthritic activities of newly synthesized quinazoline derivatives. Future Med. Chem. 2017. vol. 9. no. 17. P. 1995-2009.
8. Луговой И.С., Кодониди И.П., Сергеева Е.О., Смирнова Л.П., Аджиенко В.В. Исследование противовоспалительной активности новых производных 1,3-дiazинона-4 и их ациклических предшественников, полученных на основе дофамина // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. № 3. С. 140-143.
9. Кодониди И.П., Новиков О.О., Кулешова С.А., Рябухин Ю.И., Шатохин С.С., Ивченко А.В., Кодониди М.И., Жилина О.М. Синтез новых N-гидроксифенильных и толильных производных пиримидин-4(1H)она, обладающих противовоспалительной активностью // Фармация и фармакология. 2017. Т. 5. № 6. С. 556 – 567.
10. Кодониди И.П., Аненко Д.С., Терехов А.Ю., Сидорская С.Ю., Григорянц Э.Г. Синтез 2,6-диалкильных производных пиримидин-4(1H)-она, обладающих противовоспалительным действием // Фармация. 2021. Т. 70. № 1. С. 11–17.
11. Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепяхин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
12. Жогло Е.Н., Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Воронков А.В., Дьякова И.Н., Бандура А.Ф., Сочнев В.С., Смирнова Л.П., Ивченко А.В. Синтез и анксиолитическая активность 2-

стирилпроизводных 4-оксопиримидина // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 8-6.
С. 1413-1417.