

# Синтез 2,6-диалкильных производных пиримидин-4(1h)-она, обладающих противовоспалительным действием

И.П. Кодониди, Д.С. Аненко,  
А.Ю. Терехов, С.Ю. Сидорская, Э.Г. Григорянц  
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал  
Волгоградского государственного медицинского университета,  
Российская Федерация, 357532, Пятигорск, проспект Калинина, д. 11

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кодониди Иван Панайотович** – профессор кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института (ПятМФИ), доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (928) 319-93-12. E-mail: kodonidiip@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1333-3472

**Аненко Денис Станиславович** – аспирант кафедры органической химии, ПятМФИ. Тел.: +7 (928) 007-19-32. E-mail: anencko@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0566-1134

**Терехов Александр Юрьевич** – заведующий кафедрой патологии ПятМФИ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (938) 304-72-69. E-mail: tau200@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7781-362X

**Сидорская Светлана Юрьевна** – доцент кафедры патологии ПятМФИ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (928) 818-885. E-mail: mashirovasvetlana@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-6791-8412

**Григорянц Элина Гариевна** – аспирантка кафедры патологии ПятМФИ, Тел.: +7 (962) 017-56-30. E-mail: elinka11113@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2793-0908

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Поиск новых высокоэффективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) требуется для фармацевтической науки вследствие различных негативных фармакологических свойств этой группы лекарственных препаратов. Проведенные ранее исследования позволяют предположить, что дальнейшее молекулярное конструирование новых противовоспалительных структур целесообразно проводить варьированием различными алкильными заместителями в 2 и 6 положениях гетероциклического ядра.

**Цель исследования** – синтез 2,6-диалкильных N-сульфаниламидных и N-дифенилсульфоновых производных пиримидин-4(1H)-она, обладающих выраженным противовоспалительным действием соизмеримым с препаратом сравнения.

**Материал и методы.** Целевые продукты получены реакцией циклоконденсации N-ацил-β-кетоамидов с ароматическими аминами в среде уксусной кислоты. Чистоту синтезированных веществ определяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), строение синтезированных соединений подтверждали спектральными методами исследований. В синтезе прогнозируемых веществ в качестве исходных ароматических аминов использовались 4-аминобензолсульфонамид, 2-(4-аминобензолсульфамидо)-тиазол и 4,4'-диаминодифенилсульфон. Изучение противовоспалительной активности проводилось на модели острого экссудативного воспаления согласно методическим указаниям по изучению противовоспалительной активности в сравнении с диклофенаком, одним из наиболее широкоприменяемых НПВП.

**Результаты.** Выявлено, что выход производных 6-метил-2-этилпиримидин-4(1H)-она больше в сравнении с таковым для 2-метил-6-этилпиримидин-4(1H)-она. Объяснить различие в выходах продуктов реакции можно пространственным строением исходного карбонильного соединения, значительно влияющим на его реакционную способность. Результаты первичного фармакологического скрининга острого асептического воспаления позволили выявить соединения-лидеры, обладающие противовоспалительной активностью на уровне препарата сравнения диклофенака.

**Заключение.** Исходя из пространственного строения N-ацил-β-кетоамидов объяснены выходы 2,6-диалкильных производных пиримидин-4(1H)-она с фрагментами 4-аминобензолсульфонамида, 2-(4-аминобензолсульфамидо)-тиазола и 4,4'-диаминодифенилсульфона. Исследование целевых соединений на противовоспалительную активность позволило выявить наиболее перспективные из них, обладающие соизмеримым действием с препаратом диклофенак.

**Ключевые слова:** производные 2,6-диалкилпиримидин-4(1H)-она, квантово-химические методы расчета, противовоспалительная активность.

**Для цитирования:** 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; 70 (1): 11–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-01-02>

## SYNTHESIS OF 2,6-DIALKYL DERIVATIVES OF PYRIMIDINE-4 (1H)-ONE WITH AN ANTI-INFLAMMATORY EFFECT

I.P. Kodonidi, D.S. Anenko, A.Yu. Terekhov, S.Yu. Sidorskaya, E.G. Grigoryants

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch, Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Prospect, Pyatigorsk 357532, Russian Federation

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Kodonidi Ivan Panayotovitch** – Professor of the Department of Organic Chemistry of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (PyatMPhI), Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (928) 319-93-12. E-mail: kodonidiip@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-1333-3472*

**Anenko Denis Stanislavovich** – Post graduate student of the Department of Organic Chemistry, PyatMPhI. Tel.: +7 (928) 007-19-32. E-mail: anenko@gmail.com. *ORCID: 0000-0003-0566-1134*

**Terekhov Alexander Yurievich** – Head of the Department of Pathology, PyatMPhI, PhD. Tel.: +7 (938) 304-72-69. E-mail: tau200@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-7781-362X*

**Sidorskaya Svetlana Yurievna** – Associate Professor of the Department of Pathology, PyatMPhI, PhD. Tel.: +7 (928) 818-885. E-mail: mashirovasvetlana@rambler.ru. *ORCID: 0000-0001-6791-8412*

**Grigoryants Elina Garievna** – Post graduate student of the Department of Pathology, PyatMPhI. Tel.: +7 (962) 017-56-30. E-mail: elinka11113@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-2793-0908*

## SUMMARY

**Introduction.** Pharmaceutical science requires that new highly effective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be sought because of different negative pharmacological properties of this group of drugs. Previous studies may suggest that further molecular design of novel anti-inflammatory structures should be carried out by varying with different alkyl substituents at 2 and 6 positions of the heterocyclic nucleus.

**Objective:** to synthesize 2,6-dialkyl N-sulfonamide and N-diphenylsulfone derivatives of pyrimidine-4(1H)-one, which have a pronounced anti-inflammatory effect compared to that of the comparison drug.

**Material and methods.** The targeted products were obtained by cyclocondensation of N-acyl- $\beta$ -ketoamides with aromatic amines in acetic acid. The purity of the synthesized substances was determined by thin-layer chromatography (TLC); the structure of the synthesized compounds was confirmed by spectral studies. The synthesis of the predicted substances used 4-aminobenzenesulfonamide and 2-(4-aminobenzenesulfonamide)-thiazole and 4,4'-diaminodiphenylsulfone as primary aromatic amines. Their anti-inflammatory activity was investigated using a model of acute exudative inflammation according to the guidelines for the study of anti-inflammatory activity versus that of diclofenac, one of the most widely used NSAIDs.

**Results.** The yield of 6-methyl-2-ethylpyrimidine-4(1H)-one derivatives was found to be higher than that of 2-methyl-6-ethylpyrimidine-4(1H)-one. The difference in the yields of the reaction products can be explained by the spatial structure of the starting carbonyl compound, which considerably affects its reactivity. The results of primary pharmacological screening for acute aseptic inflammation could reveal the leading compounds with anti-inflammatory activity at the level of the comparison drug diclofenac.

**Conclusion.** Based on the spatial structure of N-acyl- $\beta$ -ketoamides, the authors explained the yields of 2,6-dialkyl derivatives of pyrimidine-4 (1H)-one with fragments of 4-aminobenzenesulfonamide, 2-(4-aminobenzenesulfonamide)-thiazole and 4,4'-diaminodiphenylsulfone. The investigation of the targeted compounds for anti-inflammatory activity could identify the most promising compounds among them, which had an effect commensurable with that of diclofenac.

**Key words:** 2,6-dialkylpyrimidine-4(1H)-one derivatives, quantum chemical calculations, anti-inflammatory activity.

**For reference:** Kodonidi I.P., Anenko D.S., Terekhov A.Yu., Sidorskaya S.Yu., Grigoryants E.G. Synthesis of 2,6-dialkyl derivatives of pyrimidine-4 (1H)-one with an anti-inflammatory effect. *Farmatsiya*, 2021; 70 (1): 11–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-01-02>

## Введение

Поиск и создание эффективных и малотоксичных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является актуальным, так как практически все лекарственные средства этой группы препаратов обладают рядом негативных свойств. Молекулярное конструирование новых биологически активных соединений (БАС), которые обладают противовоспалительной активностью и отвечают современным требованиям фармакологии, является приоритетным для медицины [1–8]. В массив современных НПВП входит ряд лекарственных препаратов, которые подразделяются на несколько групп согласно родоначальной струк-

туре, лежащей в основе молекулы. Они делятся на производные салициловой, индоловой, гетероарил-уксусной, пропионовой, эноловой кислот, производные пиразолона, коксибы и др. Основной механизм противовоспалительного действия НПВП реализуется ингибированием синтеза циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и липооксигеназы (ЛОГ) – ключевых ферментов метаболизма арахидоновой кислоты [9]. Одним из наиболее широко используемых в медицине НПВП является диклофенак, входящий в перечень жизненно необходимых лекарственных средств. Однако он увеличивает (примерно на 40%) при длительном приеме риск инфарктов и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Ранее нами был получен ряд серосодержащих производных пиримидин-4(1H)-она, обладающих выраженной противовоспалительной активностью. Большинство из них относится к 2,6-диметильным производным пиримидин-4(1H)-она [10]. Следовательно, исследования, являющиеся продолжением ранее проведенного логико-структурного анализа и молекулярного конструирования новых НПВП среди N-гетерильных и N-карбоксылных производных пиримидин-4(1H)-она являются обоснованными [11].

Целью настоящей работы является целенаправленный синтез БАС, обладающих противовоспалительной активностью среди сульфаниламидных и дифенилсульфоновых производных 5-фенилпиримидин-4(1H)-она.

### Материал и методы

Прохождение реакции, а также чистоту полученных веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Sorbfil. В качестве подвижной фазы использовали этиловый спирт и систему «бутанол – уксусная кислота – вода» (БУВ) в соотношении 4:1:2. Детектирование осуществляли в УФ-свете при 256 и 354 нм в йодной камере. Определение температуры плавления проводили на приборе ПТП(М) ТУ 92-891. ИК-спектры измеряли на приборе ИК-Фурье спектрометре ФСМ 1201, спектры <sup>1</sup>H ЯМР – на приборе «Bruker» с рабочей частотой 400 МГц в DMSO-d<sub>6</sub> с использованием растворителя в качестве внутреннего стандарта.

*Общий метод синтеза N1-сульфаниламидных и N1-дифенилсульфоновых производных 5-фенилпиримидин-4(1H)-она.* К суспензии соответствующего ароматического амина 0,01 моль в 6–10 мл ледяной уксусной кислоты при нагревании добавляют 0,01 моль исходного N-ацилкетоамида Ia или Ib. Образовавшийся гомогенный раствор кипятят в течение 3–5 ч. Прохождение реакции контролируют методом ТСХ, затем реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и осаждают образовавшийся продукт диэтиловым эфиром. Полученный осадок фильтруют под вакуумом и сушат. Соединения IIIa, IIIb, IIIг, IIIд, IIIе очищают перекристаллизацией из этилового спирта и из изопропилового спирта (для соединения IIIв). Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1.

Изучение противовоспалительной активности синтезированных соединений выполнено на модели острого экссудативного воспаления на мышцах-самцах согласно с методическими реко-

мендациями по изучению противовоспалительной активности новых НПВП [12]. Оценка влияния веществ на острое экссудативное воспаление проведена на модели формалинового отека. Исследуемые вещества вводили в дозе 50 мг/кг однократно перорально в виде водной суспензии за один час до инъекции раствора формальдегида. Препаратом сравнения в первичном скрининге использовали диклофенак в дозе 50 мг/кг. Спустя 1 ч после перорального разового введения исследуемых веществ воспроизводили формалиновый отек субплантарным путем введения 0,05 мл 2% раствора формалина в правую лапку. Для оценки выраженности воспалительной реакции считывали прирост массы правой лапки через 3 ч после введения флоггена. В качестве контроля служила группа животных, которым вводили перорально воду очищенную.

Исследования проводили на мышцах-самцах линии Balb/C весом 22,0–24,0 г (на момент начала эксперимента). Разброс массы животных по исходной массе не превышал 10%. Животные, полученные из питомника ФГУП «ПЛЖ «Рапполово», содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении.

Контролируемые условия содержания животных во время эксперимента составляли: температура окружающего воздуха 22±2°С, относительная влажность 65±5%. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики и проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали среднее значение (M) и стандартные ошибки среднего значения (m). Для нормального распределения в качестве параметрического критерия использовали критерий Стьюдента, а в случаях ненормального распределения в качестве непараметрического критерия – U-критерий Манна–Уитни.

### Результаты и обсуждение

Целевые продукты получены реакцией циклоконденсации N-ацил-β-кетоамидов (Ia, Ib) с 4-аминобензолсульфонамидом, 4,4'-диаминодифенилсульфоном или 2-(4-аминобензолсульфамидо)тиазолом (рис.). Взаимодействие исходных веществ приводит к формированию 2,6-диалкильных N-сульфаниламидных и N-дифенилсульфоновых производных пиримидин-4(1H)-она (IIIa – IIIe) [13].

Первая стадия реакции циклоконденсации подразумевает нуклеофильную атаку ароматическим амином атома углерода кетогруппы N-ацил-β-кетоамида. Известно, что величина отрица-

## Характеристика синтезированных соединений

Table 1

## Characteristics of synthesized compounds

Синтезированное соединение	Выход, %	Описание	T° плавления	Растворимость	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР (400 мгц), $\delta$ , м.д. В DMSO-d <sub>6</sub>
Ша 4-(2-метил-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамид	68	Белый кристаллический порошок без запаха	294–296°C	Растворим в этиловом спирте, практически нерастворимо в диэтиловом эфире и воде	1632 (C=O), 1606 (C=N), 1586 (C=C)	0,65–0,68 (т, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 1,63–1,66 (к, 2Н, CH <sub>2</sub> ); 2,00 (с, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 7,22–7,44 (м, 5Н, arh); 7,62 (с, 2Н, NH <sub>2</sub> ); 7,82–8,05 (м, 4Н, arh)
Шб 4-(6-метил-2-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамид	71	Белый кристаллический порошок без запаха	302–304°C	Растворим в этиловом спирте, практически нерастворимо в диэтиловом эфире и воде	1631 (C=O), 1605 (C=N), 1586 (C=C)	1,04–1,07 (т, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 1,65 (с, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 2,18–2,24 (к, 2Н, CH <sub>2</sub> ); 7,24–7,42 (м, 5Н, arh); 7,61 (с, 2Н, NH <sub>2</sub> ); 7,81–7,84 (дд, 2Н, arh); 8,01–8,04 (м, 2Н, arh)
Шв 1-[4-(4-аминобензсульфонил)Фенил]-2-метил-6-этил-5-фенил-1Н-пиримидин-4-он	72	Светло-бежевый кристаллический порошок без запаха	321–323°C	Мало растворим в этиловом спирте, практически нерастворим в диэтиловом эфире и воде	1623 (C=O), 1604 (C=N), 1582 (C=C)	0,66–0,69 (т, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 1,64–1,67 (к, 2Н, CH <sub>2</sub> ); 2,03 (с, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 7,23–7,45 (м, 5Н, arh); 7,62 (с, 2Н, NH <sub>2</sub> ); 7,84–8,06 (м, 4Н, arh), 8,12–8,18 (м, 4Н, arh)
Шг 1-[4-(4-аминобензсульфонил)Фенил]-6-метил-2-этил-5-фенил-1Н-пиримидин-4он	82	Светло-бежевый кристаллический порошок без запаха	318–320°C	Мало растворим в этиловом спирте, практически нерастворим в диэтиловом эфире и воде	1621 (C=O), 1600 (C=N), 1582 (C=C)	1,01–1,04 (т, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 1,60 (с, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 2,15–2,21 (к, 2Н, CH <sub>2</sub> ); 7,25–7,43 (м, 5Н, arh); 7,61 (с, 2Н, NH <sub>2</sub> ); 7,83–7,87 (дд, 2Н, arh); 8,02–8,05 (м, 2Н, arh), 8,11–8,17 (м, 4Н, arh)
Шд 4-(2-метил-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-N-тиазол-2-ил-бензсульфамид	68	Белый кристаллический порошок без запаха	266–269°C	Растворим в диметилсульфоксиде, малорастворим в этиловом спирте, нерастворим в диэтиловом эфире и воде	1627 (C=O), 1605 (C=N), 1586 (C=C)	0,61–0,65 (т, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 1,61–1,64 (кв, 2Н, CH <sub>2</sub> ); 1,97 (с, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 7,20–7,43 (м, 7Н, arh); 7,77–8,00 (м, 4Н, arh); 12,91 (уш. С, 1Н, NH)
Ше 4-[6-метил-2-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил]-N-тиазол-2-ил-бензсульфамид	83	Белый кристаллический порошок без запаха	308–310°C	Растворим в диметилсульфоксиде, малорастворим в этиловом спирте, нерастворим в диэтиловом эфире и воде	1631 (C=O), 1606 (C=N), 1589 (C=C)	1,02–1,05 (т, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 1,62 (с, 3Н, CH <sub>3</sub> ); 2,16–2,21 (кв, 2Н, CH <sub>2</sub> ); 7,23–7,50 (м, 7Н, arh); 7,77–8,00 (м, 4Н, arh); 12,91 (уш. С, 1Н, NH)

тельного заряда на атоме азота исходного амина является одним из критериев нуклеофильности аминной компоненты. Поэтому осуществлен расчет молекулярных диаграмм сульфамидов и 4,4'-диаминодифенилсульфона и из которого следует, что разница в величине частично отрицательных зарядов на атоме азота исходных аминов

находится в пределах  $\pm 0,010$  (табл. 2). Незначительная разница в значениях позволяет сделать вывод, что зарядовый контроль не является определяющим.

С целью выявления определяющего фактора, который влияет на полноту прохождения реакции, проведена оптимизация геометрии сульфамидов



и 4,4'-диаминодифенилсульфона. Она указывает, что в исходных аминах алкильные заместители, располагающиеся в *para*-положении ароматического ядра не приводят к пространственным затруднениям, так как они удалены от ароматической аминогруппы и не могут ее экранировать. Экспериментальными исследованиями выявлено, что выход производных 6-метил-2-этильных пириимидин-4(1H)-она больше такового для 2-метил-6-этилпириимидин-4(1H)-она. Этот факт можно объяснить исходя из пространственного строения исходного карбонильного соединения в реакции циклоконденсации N-пропаноил-3-оксо-2-фенилбутанамида и N-ацетил-3-оксо-2-фенилпентанамида. Во взаимодействии N-ацил-β-кетоамида с нуклеофилом принимает участие самая низкая по энергии вакантная орбиталь (НВМО) атома углерода кетогруппы, соответствующая π\*-уровню. Теоретически рассчитан и экспериментально подтвержден угол атаки нейтрального нуклеофила, который должен составлять приблизительно 106° между атомами кислорода, углерода и нуклеофилом [14]. Следовательно, выход продуктов реакции выше в случае атаки ароматическим амином атома углеродного кетогруппы, связанной с метильным, а не с этильным заместителем, так как в этом случае пространственные затруднения сводятся к минимуму. Теоретические рассуждения подтвердили молекулярные диаграммы N-ацетил-3-оксо-2-фенилпентанамида (Ia) и N-пропаноил-3-оксо-2-фенилбутанамида (IIб) и экспериментальными данными выходов соединений IIIа–IIIе (см. табл. 1).

Первичные исследования противовоспалительной активности изучаемых соединений в дозе 50 мг/кг при их однократном пероральном введении, выполняемые на ограниченном количестве животных (n=3), показали досто-

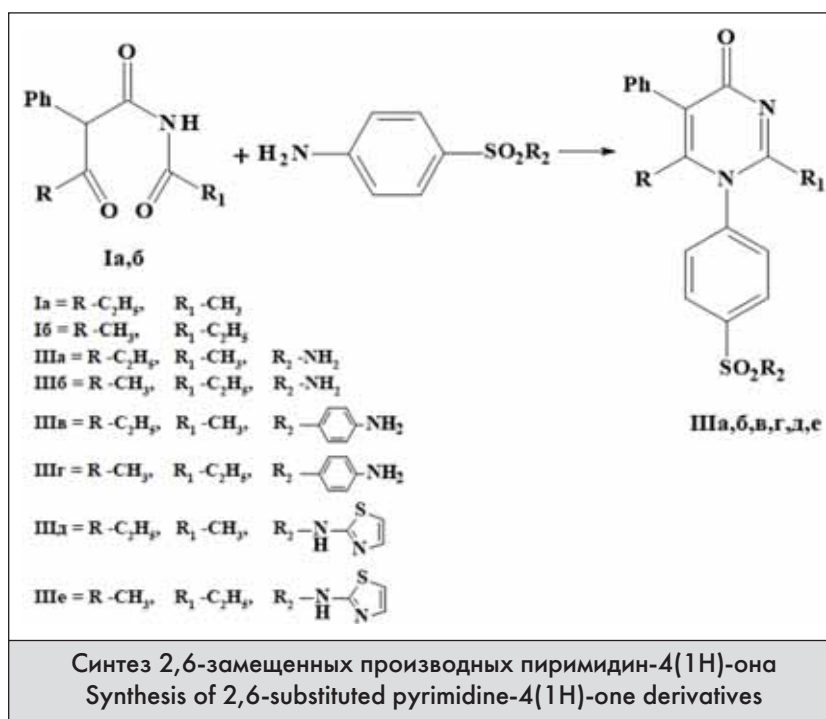


Таблица 2

### Величина заряда на атомах азота ароматических аминогрупп в сульфамидах и 4,4'-диаминодифенилсульфоне

Table 2

### The amount of charge on the nitrogen atoms of aromatic amino groups in sulfamides and 4,4'-diaminodiphenylsulfone

Название сульфаниламидов	Заряд на атоме азота, а.е.
4-аминобензолсульфонамид	-0,357
2-(4-аминобензолсульфамидо)-тиазол	-0,365
4,4'-диаминодифенилсульфон	-0,355

Таблица 3

### Влияние исследуемых соединений на экссудативную фазу острого воспаления (n=3) в дозе 50 мг/кг

Table 3

### Effect of the test compounds at a dose of 50 mg/kg on the exudative phase of acute inflammation, n=3

Группы животных	Прирост массы лапы, %
Контрольная группа	63,70 ± 5,92
IIIб	52,30 ± 6,20
IIIа	40,00 ± 7,74
IIIг	36,60 ± 1,59
IIIв	45,90 ± 4,39

*Примечание.* Здесь и в табл. 3, 4, 5: n – количество животных в группе, p – уровень достоверности по отношению к контрольной группе (p≤0,05).  
*Notes.* Here and in Tables 3, 4, 5: n – the number of animals in the group. p – confidence level in relative to the control group (p≤0.05).

верное снижение острого асептического воспаления по отношению к контрольным значениям в случае использования соединений с шифром Ша и ШГ (табл. 3). Далее для этих соединений более были проведены углубленные исследования с использованием опытных групп животных по 8 осо-

бей в каждой. Введение референтного средства (диклофенак) за 1 ч до инъекции уменьшило интенсивность воспаления, прирост массы правой лапки снизился до 36,3%, а прирост массы лапки на 22% и был достоверно ниже значений контрольных животных. Применение соединения Ша

Таблица 4

**Влияние соединений-лидеров и препарата сравнения на экссудативную фазу острого воспаления в дозе 50 мг/кг**

Table 4

**Effect of the leading compounds and the reference drug at a dose of 50 mg/kg on the exudative phase of acute inflammation**

Группы животных	Показатели		P
	прироста массы лапы, %	прирост массы лапы, г	
Контроль	52,1±0,15	0,073±0,009	
Диклофенак	36,3±7,88	0,057±0,013	≤0,05–22%
Ша	37,3±6,94	0,060±0,011	≤0,05–18%
ШГ	37,5±7,24	0,060±0,014	≥0,05

Таблица 5

**Влияние исследуемых соединений на экссудативную фазу острого воспаления, n=6, в дозе 50 мг/кг**

Table 5

**Effect of the test compounds at a dose of 50 mg/kg on the exudative phase of acute inflammation, n=6**

Группы животных	Прирост массы лапы, г	p, %
Контроль	0,100±0,009	
Диклофенак	0,070±0,005	≤0,05–30
Ше	0,063±0,003	≤0,05–37
ШД	0,073±0,003	≤0,05–27

Таблица 6

**Изучение противовоспалительной активности веществ при курсовом применении на модели формалинового отека (n=8) в дозе 50 мг/кг**

Table 6

**Investigation of the anti-inflammatory activity of substances at a dose of 50 mg/kg in the cycle use on the model of formalin-induced edema, n=8**

Группы животных	Прирост массы лапы, г	P
Контроль	0,090±0,006	
Диклофенак	0,061±0,002	≤0,05–32%
Ше	0,0740±0,0094	≤0,05–22%
ШД	0,107±0,006	≥0,05

достоверно по отношению к контролю уменьшило интенсивность воспаления до 37,3%, а прирост массы лапки на 18%. Разовое введение соединения ШГ достоверно по отношению к контролю уменьшило процент прироста массы лапки до 37,5%, абсолютные значения прироста в граммах имели динамику к снижению, но эти изменения не были достоверными (табл. 4).

В другой серии опытов по аналогичной методике осуществлялось изучение противовоспалительного действия соединений Ше и ШД, содержащих в сульфаниламидном фрагменте гетероцикл тиазол. Установлено, что достоверное снижение по отношению к контрольным значениям выраженности воспалительной реакции отмечено в случае применения соединения с шифром Ше на 37%, а ШД на 27%. Препарат сравнения достоверно уменьшил степень отека на 30% (табл. 5). В следующем эксперименте оценивали эффективность соединений Ше и ШД при пятидневном курсовом применении. Выявлено достоверное снижение массы лапки на 22% по сравнению с контрольным уровнем при введении соединения Ше, при использовании соединения ШД интенсивность воспалительной реакции оставалась на уровне контроля (табл. 6). Прирост массы лапки в группе животных, которым вводили диклофенак, снизился на 32% (P≤0,05).

**Заключение**

Целенаправленно синтезированы новые 2,6-диалкильные N-сульфаниламидные и N-дифенилсульфоновые производные пиримидин-4(1H)-она. Исполь-

зование квантово-химических расчетов пространственного строения исходных карбонильных соединений позволило объяснить тенденцию снижения выхода 2-метил-6-этилпиримидин-4(1H)-онов в сравнении с 6-метил-2-этильными производными пиримидин-4(1H)-она. Результаты, характеризующие интенсивность развития острого асептического воспаления, показали, что максимальной противовоспалительной активностью обладают соединения IIIa и IIIe. Соединения-лидеры по эффективности противовоспалительного действия обладают соизмеримой активностью в сравнении с препаратом диклофенак.

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

**Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest*

**Литература/References**

1. Nofal Z.M., Fahmy H.H., Zarea E.S., El-Eraky W. Synthesis of new pyrimidine derivatives with evaluation of their anti-inflammatory and analgesic activities. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2011; 68 (4): 507–17.
2. Siham Lahsasni, Dunya A. M. Al-Hemyari, Hazem A. Ghabbour et al. Synthesis, Characterization, and Antibacterial and Anti-Inflammatory Activities of New Pyrimidine and Thiophene Derivatives. *J. of Chemistry*. 2018; vol. 2018, Article ID 8536063, 1–11. DOI: 10.1155/2018/8536063
3. Abd El-Salam O.I., Zaki M.E.A., Said M.M., Abdulla M. Synthesis, Structural Characterization of Some Pyrazolo [3,4-d] pyrimidine Derivatives as Anti-inflammatory Agents. *Egyptian J. of Chemistry*. 2012; 55 (5): 529–47. DOI: 10.21608/EJCHEM.2012.1172
4. Chetan M. Bhalgat, M. Irfan Ali, B. Ramesh, G. Ramu. Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity. *Arabian J. of Chemistry*. 2014; 7 (6): 986–93. DOI: 10.1016/j.arabj.2010.12.021
5. Amir M., Javed S.A., Harish Kumar. Pyrimidine as Antiinflammatory Agent: A Review. *Indian J. of Pharmaceutical Sciences*. 2007; 69 (3): 337–43. DOI: 10.4103/0250-474X.3450
6. Власов С.В., Ткаченко О.В., Яковлева Л.В. и др. Скрининговые исследования противовоспалительной активности и влияния на ЦНС производных 3-бензил-2-тио-5-метил-4-оксо-3,4-дигидроотиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты. *Научно-практический журнал «Вестник КазНМУ»*. 2015; 2: 513–7. [Vlasov S.V., Tkachenko O.V., Iakovlieva L.V. et al. Screening study of anti-inflammatory and psychoactive properties of the derivatives of 3-benzyl-2-thio-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic

acid. *Nauchno-prakticheskij zhurnal «Vestnik KazNMU»*. 2015; 2: 513–7 (in Russian)].

7. Abu-Hashem A.A., Youssef M.M. Synthesis of New Visnagen and Khellin Furochromone Pyrimidine Derivatives and Their Anti-Inflammatory and Analgesic Activity. *Molecules*. 2011; 16 (3): 1956–72. DOI: 10.3390/molecules16031956

8. Chandra T., Garg N., Kumar A. Synthesis of Sulpha Drug Quinazolin-4-one Derivatives and Their Evaluation for Anti-inflammatory Activity. *World J. of Chemistry*. 2009; 4 (2): 210–8.

9. Щекина Е.Г. Механизмы действия и перспективы применения современных НПВП. *Провизор*. 2007; 11: 38–41. [Shhekina E.G. Mechanisms of action and prospects for the use of modern NSAIDs. *Провизор*. 2007; 11: 38–41 (in Russian)].

10. Луговой И.С., Кодониди И.П., Сергеева Е.О. и др. Исследование противовоспалительной активности новых производных 1,3-диазинона-4 и их ациклических предшественников, полученных на основе дофамина. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017; 19 (3): 140–3. [Lugovoy I.S., Kodonidi I.P., Sergeeva E.O. et al. Research of antiinflammatory activity of new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their acyclic predecessors received on the basis of dopamine. *Journal of scientific articles «Health and Education Millenium»*. 2017; 19 (3): 140–3 (in Russian)].

11. Луговой И.С., Кодониди И.П., Воронков А.В. и др. Целенаправленный синтез N-пептидных производных пиримидин -4(1H)-она, обладающих церебропротекторными свойствами. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017; 19 (8): 195–9. [Lugovoy I.S., Kodonidi I.P., Voronkov A.V. et al. Purposeful synthesis of N-peptide derivatives of pyrimidine-4(1H)-on, having cerebroprotective properties. *Journal of scientific articles «Health and Education Millenium»*. 2017; 19 (8): 195–9 (in Russian)].

12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. (под ред. А.Н. Миронова). М.: Гриф и К, 2012, 944. [Preclinical drug research manual. Part 1. (ed. by Mironov A.N.). Moscow: Grif & K, 2012; 944 (in Russian)].

13. Аненко Д.С., Кодониди И.П., Смирнова Л.П. и др. Синтез 2,6-диалкильных замещенных сульфаниламидных и сульфоновых производных пиримидин-4(1H)-она. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2018; 20 (12): 30–3. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-12-30-33 [Anenko D.S., Kodonidi I.P., Smirnova L.P. et al. Synthesis of 2,6-dialkyl substituted sulfonamides and sulfones derivatives of pyrimidine-4(1H)-on. *J. of scientific articles «Health and Education Millenium»*. 2018; 20 (12): 30–3. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-12-30-33 (in Russian)].

14. Ласло П. Логика органического синтеза. М: Мир, 1998; 21–3. [Laszlo P. The logic of organic synthesis. Moscow: Mir, 1998; 21–3. (in Russian)].

*Поступила 21 сентября 2020г.*

*Received 21 September 2020*

*Принята к публикации 15 января 2021 г.*

*Accepted 15 January 2021*