

УДК 542.05:547.853:615.076.9:616-002

СИНТЕЗ НОВЫХ N- ГИДРОКСИФЕНИЛЬНЫХ И ТОЛИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4(1H)-ОНА, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**И.П. Кодониди¹, О.О. Новиков², С.А. Кулешова¹, Ю.И. Рябухин³,
С.С. Шатохин¹, А.В. Ивченко¹, М.И. Кодониди¹, О.М. Жилина¹**

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

²Медицинский институт ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет» Минздрава России,
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

³Астраханский государственный технический университет,
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, 16
E-mail: kodonidiip@mail.ru

Производные пиримидин-4-она по своей структуре сходны с эндогенными азотистыми основаниями. Это позволяет прогнозировать для них широкий спектр фармакологической активности. Соединения данного ряда проявляют нейротропную, иммунотропную, актопротекторную, гипотензивную, антигипоксическую, противовоспалительную и антиоксидантную активность. Исходя из этого, поиск и создание высокоэффективных и безопасных противовоспалительных лекарственных средств в ряду N-арилпиримидин-4(1H)-она является актуальным. Цель. Осуществить прогностические исследования и целенаправленный синтез N-замещенных производных пиримидин-4(1H)-она, обладающих противовоспалительной активностью, а также подтвердить обоснованность их молекулярного конструирования результатами фармакологических тестов. Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием логико-структурного подхода и информационных технологий. Компьютерный анализ биологической активности осуществлялся программой PASS. Синтез целевых соединений осуществлялся с помощью модифицированной методики. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью ¹Н ЯМР, ИК- и УФ-спектроскопии. Исследование противовоспалительного действия синтезированных соединений осуществлялось на модели острого асептического воспаления. Синтезированные вещества вводили внутрибрюшно, критерием оценки противовоспалительной активности являлась величина отека. Результаты и обсуждение. В ходе исследований с помощью логико-структурного подхода обоснованы гидроксифенильные и толильные производные пиримидин-4(1H)-она, обладающие противовоспалительными свойствами. Проведен предварительный анализ фармакологических свойств прогнозируемых структур с помощью программы PASS и отобраны наиболее перспективные соединения. Для синтеза толильных и гидроксифенильных производных пиримидин-4(1H)-она использовалась модифицированная методика. Суть её заключается в использовании каталитических количеств диметилсульфоксида с целью увеличения нуклеофильности аминной компоненты реакции. С целью подтверждения достоверности и целесообразности, осуществленного молекулярного конструирования, изучена антиэксудативная активность целевых соединений. Заключение. Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о перспективности поиска и создания новых биологически активных соединений, обладающих противовоспалительной активностью среди толильных и гидроксифенильных производных пиримидин-4(1H)-она.

Ключевые слова: пиримидин-4(1H)-он, молекулярное конструирование, целенаправленный синтез, цикло-конденсация, циклооксигеназа, противовоспалительное действие, антиэксудативная активность

Для цитирования:

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;5(6):556-567.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-6-556-567
© Кодониди И.П., Новиков О.О., Кулешова С.А.,
Рябухин Ю.И., Шатохин С.С., Ивченко А.В.,
Кодониди М.И., Жилина О.М., 2017

For citation:

Kodonidi I.P., Novikov O.O., Kuleshova S.A.,
Rjabuhin Ju.I., Shatohin S.S., Ivchenko A.V.,
Kodonidi M.I., Zhilina O.M.
**SYNTHESIS OF NEW N-HYDROXYPHENYL
AND TOLYL DERIVATIVES OF PYRIMIDINE-4
(1H)-ONE WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY.**
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(6):556-567. (In Russ.)
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-6-556-567

SYNTHESIS OF NEW N-HYDROXYPHENYL AND TOLYL DERIVATIVES OF PYRIMIDINE-4(1H)-ONE WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

I.P. Kodonidi¹, O.O. Novikov², S.A. Kuleshova¹, Ju.I. Rjabukhin³,
S.S. Shatokhin¹, A.V. Ivchenko¹, M.I. Kodonidi¹, O.M. Zhilina¹

¹*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State
Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532*

²*Medical Institute*

*“Belgorod State National Research University”, Russian Ministry of Health,
Russia, Belgorod, 85, Pobeda Str., 308015*

³*Astrakhan State Technical University,
Russia, Astrakhan, 16, Tatishchev Str., 414056*

E-mail: kodonidiip@mail.ru

In their structure pyrimidin-4-one derivatives are similar to the endogenous nitrogen bases. This makes it possible to predict a wide range of pharmacological activities characteristic for them. The compounds of this series exhibit neurotropic, immunotropic, actoprotective, hypotensive, antihypoxic, anti-inflammatory and antioxidant activity. Within this framework, the search for and creation of highly effective and safe anti-inflammatory drugs in the series of N-arylpirimidin-4(1H)-one is of great current interest. The aim of the work is to carry out predictive studies and targeted synthesis of N-substituted derivatives of pyrimidine-4(1H)-one with anti-inflammatory activity, as well as to confirm the validity of their molecular construction by the results of pharmacological tests. Materials and methods. The research was carried out using the logical-structural approach and information technologies. The computer analysis of biological activity was carried out by the PASS program. Synthesis of the target compounds was carried out using a modified procedure. The structure of the synthesized compounds was confirmed by ¹H NMR, IR and UV spectroscopy. The investigation of the anti-inflammatory effect of the synthesized compounds was carried out on the model of acute aseptic inflammation. The synthesized substances were injected intraperitoneally, the magnitude of the edema was the criterion for evaluating the anti-inflammatory activity. Results and discussion. In the course of the research on the basis of the logico-structural approach, hydroxyphenyl and alkyl derivatives of pyrimidin-4(1H)-one with anti-inflammatory properties were validated. A preliminary analysis of the pharmacological properties of the predicted structures was carried out using the PASS program and the most promising compounds were selected. To synthesize the tolyl and hydroxyphenyl derivatives of pyrimidin-4(1H)-one, a modified procedure was used. Its essence consists in the use of catalytic amounts of dimethylsulfoxide in order to increase the nucleophilicity of the amine component of the reaction. In order to confirm the reliability and expediency of the molecular construction, the antiexudative activity of the target compounds was studied. Conclusion. The results of pharmacological studies indicate the prospect of searching for and creating new biologically active compounds having anti-inflammatory activity among the tolyl and hydroxyphenyl derivatives of pyrimidin-4(1H)-one.

Keywords: pyrimidin-4(1H)-one, molecular construction, targeted synthesis, cyclocondensation, cyclooxygenase, anti-inflammatory action, antiexudative activity

Введение. Создание эффективных и малотоксичных нестeroидных противовоспалительных средств (НПВС) с целью лечения социально-значимых заболеваний является важным для медицины. В настоящее время применяется целый ряд нестeroидных противовоспалительных средств, однако препараты этой группы обладают различными негативными свойствами. Для производных пиримидин-4-она характерна структурная близость к производным урацила, который относится к эндогенным азотистым основаниям [1]. Они обладают высокой биологической активностью в сочетании с малой токсичностью, вследствие этого их широко используют для молекулярного конструирования биологически активных соединений [2, 3]. Соединения данного ряда и их бензанелированные структуры проявляют нейротропную [4], иммунотропную [5], актопротекторную [6], антибактериальную [7], ги-

потензивную [8], антигипоксическую, противовоспалительную [9] и антиоксидантную активность. В ряде работ [10, 11, 12, 13] показана противовоспалительная активность производных 1,3-диазиона-4, высказано предположение о возможности ингибиовать циклоксигеназу-2 (ЦОГ-2).

Противовоспалительное действие пиримидин-4-онов реализуется путем активации процессов биосинтеза белков и нуклеиновых кислот, увеличения продукции гормонов коры надпочечников, стимуляции митотической активности и пролиферации клеток [14].

Механизм формирования и развития воспалительного процесса достаточно подробно изучен, и его осмысление позволяет осуществлять конструирование биологически активных соединений (БАС), обладающих выраженной противовоспалительной активностью. Наиболее важное действие НПВС свя-

зано с ингибированием синтеза циклооксигеназы и липооксигеназы – основных ферментов метаболизма арахидоновой кислоты [15].

Значимым достижением биохимии стало выделение двух изоформ циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2. Циклооксигеназа-1 – это структурный фермент, присутствующий в большинстве клеток здорового организма (исключая эритроциты). В процессе воспаления происходит индукция синтеза циклооксигеназы-2. Это приводит к избыточному количеству простагландинов E_2 и I_2 , которые вызывают расширение сосудов в очаге воспаления, повышают проницаемость стенок сосудов. Данные процессы приводят к развитию главных признаков воспаления и, прежде всего, отека.

Одним из первых перспективных препаратов, ингибирующих циклооксигеназу-2, является мелоксикам, модификация ранее известного НПВС – пироксикама. Главным отличием которого от мелоксикама является замена гетероциклического ядра пиридина на остаток 5-метилтиазола.

Ранее были синтезированы замещенные 1-арил-2-метилпиридо[2,3-d]пиридин-4-она, проявившие противовоспалительную и анальгетическую активность. Среди лекарственных средств, обладающих аналогичной активностью и содержащих ядро пиридинина, выделяется препарат меброн, который применяется для купирования острых воспалительных состояний.

Производные 2,3-диарилпроизводных хиназолиона-4 [16] обладают противовоспалительной активностью. Основываясь на анализе результатов фармакологических свойств этих производных, можно сделать вывод о зависимости между увеличением противовоспалительного действия веществ и их ингибированием циклооксигеназы-2. Исходя из этого, в качестве основного фармакофора выбрано ядро 4-оксопириимицина.

Целью исследования являлся прогноз, целенаправленный синтез и подтверждение молекуллярного конструирования результатами изучения фармакологии N-замещенных производных пиридин-4(1Н)-она, обладающих противовоспалительной активностью.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием информационных технологий. Компьютерный анализ биологической активности виртуальных соединений, генерированных на основе логико-структурного подхода, осуществлялся программой PASS, основанной на анализе структурных дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей известных веществ. Полученные результаты оформлены в виде перечня биологической активности с расчётными значениями вероятности проявления (Pa) каждого конструированного вещества.

ИК-спектры измерены на приборе Varian Excalibur 3100 FT-IR. Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе Bruker-300MHz в качестве внутреннего стандарта – ГМДС.

Прохождение реакции контролировали тонкослойной хроматографией с использованием пластинок «Sorbfil».

Методика получения 1-(3-Гидроксиfenил)-2,6-диметил-5-фенил-1-дигидропиридин-4-он (1)

Раствор, содержащий эквимолярные количества (0,01 моль) 2,19 г N-ацетилфенилацетоацетамида и 1,09 г п-аминофенола в 5 мл уксусной кислоты, кипятили в течение 1,5 часа. Продукт выделялся в виде осадка после охлаждения реакционной среды и добавления 50 мл диэтилового эфира, кристаллизовали из этанола. Выход – 2,72 г (87,6%). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$.

Температура плавления (T. пл.) – 297°C (из этанола). В ИК-спектре: 1649, 1605, 1581 см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1,78 (c, 3H, CH₃); 2,12 (c, 3H, CH₃); 6,82–7,52 (m, 9H, Ar); 10,93 (c, 1H, OH).

Методика получения 1-(4-Гидроксиfenил)-2,6-диметил-5-фенил-1-дигидропиридин-4-он (2)

Раствор, содержащий эквимолярные количества (0,01 моль) 2,19 г N-ацетилфенилацетоацетамида и 1,09 г п-аминофенола в 7 мл уксусной кислоты, кипятили в течение 1 часа. Продукт выделялся в виде осадка после охлаждения реакционной среды и добавления 50 мл диэтилового эфира, кристаллизовали из этанола. Выход – 2,82 г (91%). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, T. пл. – 302°C (из этанола). В ИК-спектре: 1632, 1603, 1580 см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1,65 (c, 3H, CH₃); 2,27 (c, 3H, CH₃); 6,75–7,10 (m, 9H, Ar); 12,03 (c, 1H, OH).

Методика получения 1-(3-Гидроксиfenил)-2,6-диэтил-5-фенил-1-дигидропиридин-4-он (3)

Раствор, содержащий эквимолярные количества (0,01 моль) 2,47 г N-пропионилфенилацетопропиониламида и 1,09 г п-аминофенола в 8 мл уксусной кислоты и 0,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО), кипятили в течение 1,5 часа. Продукт выделялся в виде осадка, затем перекристаллизовали из спирта. Выход – 1,77 г (52,3%). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, T. пл. – 276°C (из этанола). В ИК-спектре: 1653, 1600, 1578 см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,92 (c, 3H, CH₃); 1,48 (c, 3H, CH₃); 2,09 (d, 2H, CH₂); 2,15 (d, 2H, CH₂); 7,04–7,36 (m, 9H, Ar); 10,49 (c, 1H, OH).

Методика получения 1-(4-Гидроксиfenил)-2,6-диэтил-5-фенил-1-дигидропиридин-4-он (4)

Раствор, содержащий эквимолярные количества (0,01 моль) 2,47 г N-пропионилфенилацетопропиониламида и 1,09 г п-аминофенола в 5 мл уксусной кислоты и 0,5 мл диметилсульфоксида, кипятили в течение 1,5 часа. Раствор отфильтровали, промыли эфиром и перекристаллизовали из спирта. Выход – 2,34 г (69,1%). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, T. пл. – 285°C (из этанола). В ИК-спектре: 1621, 1596, 1564 см⁻¹. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,83 (c, 3H, CH₃); 1,17 (c, 3H, CH₃); 2,02 (d, 2H, CH₂); 2,11 (d, 2H, CH₂); 6,92–7,44 (m, 9H, Ar); 10,08 (c, 1H, OH).

Методика получения 1-(2-Гидроксифенил-4-нитро)-2,6-диметил-5-фенил-1-дигидропирамидин-4-он (5)

Раствор, содержащий эквимолярные количества (0,01 моль) 1,54 г 2-амино-5-нитрофенола растворяли в 7 мл уксусной кислоты и 0,5 мл диметилсульфоксида, прибавляли 2,19 г N-ацетилфенилацетамида, кипятили в течение 1 часа. К охлаждённому раствору добавляли 70 мл диэтилового эфира, осадок отделяли и перекристаллизовали из этанола. Выход – 1,59 г (47,9%). $C_{18}H_{15}N_3O_4$. Т. пл. – 305°C (из этанола). В ИК-спектре: 1627, 1605, 1555 см⁻¹. Спектр 1H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1,64 (с, 3Н, CH₃); 2,09 (с, 3Н, CH₃); 7,21–7,45 (м, 5Н, Ar); 7,81–7,95 (к, 4Н, Ar); 11,73 (с, 1Н, OH).

Методика получения 2,6-диметил-5-фенил-1-отолил-1Н-пирамидин-4-он (6)

В 5 мл ледяной уксусной кислоты и 0,5 мл диметилсульфоксида растворяли 2,19 г (0,01 моль) N-ацетилфенилацетамида и прибавляли 1,07 мл (0,01 моль) о-толуидина, кипятили в течение 1,5 часа. К охлаждённому раствору добавляли 50 мл диэтилового эфира, осадок отделяли и дважды кристаллизовали из этанола. **Вещество представляет собой белый кристаллический порошок, без запаха.** Выход – 2,09 г (72,2%). $C_{19}H_{18}N_2O_2$. Т. пл. – 183°C (из этанола). В ИК-спектре: 1647, 1627, 1598 см⁻¹. Спектр 1H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1,62 (с, 3Н, CH₃); 2,02 (с, 3Н, CH₃); 2,09 (с, 3Н, CH₃); 7,08–7,5 (м, 9Н, Ph).

Методика получения 2,6-диметил-5-фенил-1-п-толил-1Н-пирамидин-4-он (7)

В 6 мл ледяной уксусной кислоты и 0,5 мл диметилсульфоксида растворяли 2,19 г (0,01 моль) N-ацетилфенилацетамида и 1,07 г (0,01 моль) п-толуидина, кипятили в течение 1 часа. К охлаждённому раствору добавляли 70 мл диэтилового эфира, осадок отделяли и кристаллизовали из этанола. Выход – 2,3 г (79,4%). $C_{19}H_{18}N_2O_2$. Т. пл. – 209°C (из этанола). В ИК-спектре: 1627, 1613, 1587 см⁻¹. Спектр 1H ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1,95 (с, 3Н, CH₃); 2,01 (с, 3Н, CH₃); 2,26 (с, 3Н, CH₃); 6,06–7,1 (м, 9Н, Ph).

Таблица 1 – Прогноз биологической активности гидроксифенильных и толильных производных пирамидин-4(1Н)-она

Вид биологической активности	1	2	3	4	5	6	7
	Значения Ра в %						
Мембраностабилизирующая	–	–	–	–	–	87,1	87,1
Противосеборейная	76,0	78,0	67,8	71,4	–	–	–
Антигипертензивная	45,0	45,7	65,0	65,9	48,1	63,1	54,1
Ингибитор ЦОГ	–	–	–	–	–	33,7	38,2
Противовоспалительная	41,2	41,8	44,7	45,2	50,5	31,1	31,9
Нейропротекторная	–	53,6	–	–	54,6	59,4	56,1
Психотропная	–	61,6	–	–	34,2	33,6	30,5

Примечание: вероятность проявления биологической активности характеризует значение Ра в %

Для всех прогнозируемых структур возможна противовоспалительная активность, однако, вероятность её проявления близка к 50%.

Экспериментальные исследования фармакологической активности производных пирамидин-4(1Н)-она.

Исследование противовоспалительного действия осуществлялось на модели острого асептического воспаления, которое создавали введением 0,1 мл 10% взвеси каолина в лапы крыс субплантарно. Критерием оценки противовоспалительной активности служила величина отека, как наиболее выраженный показатель воспалительной реакции.

Эксперименты проведены на лабораторных половозрелых крысах обоего пола линии Wistar массой 220–240 г, разделенных на 8 групп. Целевые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг. Контролем служила группа животных, получавших в эквивалентном количестве воду очищенную. Исследуемые объекты вводили за 30 минут до создания модели воспаления. Объем лап животных регистрировали онкометрически до введения флогогена, через 4 часа (пик экссудации) и через 24 часа после моделирования отека. Прирост экссудата рассчитывали в % относительно исходного объема лап крыс [17, 18, 19].

Содержание животных в виварии ПМФИ, прошедших карантин в течение 14 дней, соответствовало действующим Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию вивария. Животные находились на стандартном водно-пищевом рационе со свободным доступом к воде и пище. Исследования выполнялись согласно ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и стандартным операционным процедурам, разработанным на основе Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. № 199 н «Правила лабораторной практики», по требованиям руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [20, 21].

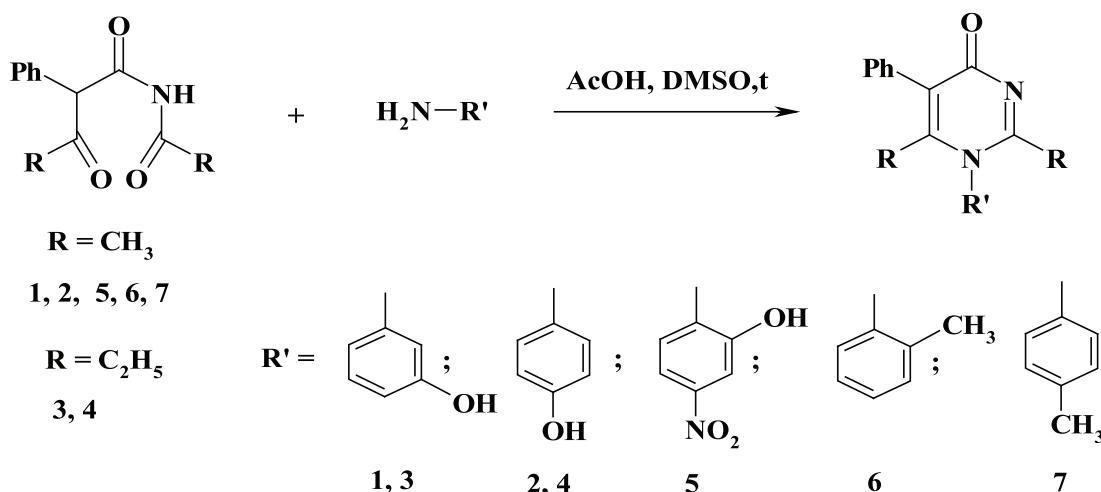
Результаты и обсуждение. Прогноз возможной противовоспалительной активности гидроксифенильных (1, 2, 3, 4, 5) и толильных (6, 7) производных пирамидин-4(1Н)-она представлен в таблице 1.

Согласно таблице 1, можно предположить, что целевые вещества, содержащие толильный фрагмент, обладают высокой мембраностабилизирующую-

щей активностью. Следует подчеркнуть, что прогнозируемые структуры, возможно, проявляют противовоспалительную активность, причем для толильных производных вероятно проявление противовоспалительной активности путем гибирования ЦОГ (табл. 1).

Синтез гидроксифенильных и толилпроизводных

пиридин-4(1Н)-она реализовали кипячением N-ацил-β-кетоамидов с эквимолярным количеством ариламина в ледяной уксусной кислоте в присутствии катализитического количества ДМСО. Целевые продукты выделяли диэтиловым эфиром, перекристаллизовывали из этанола. Выходы продуктов реакций составили от 65% до 87%.



Основываясь на механизме реакции, с целью усиления нуклеофильности аминной компоненты, следует использовать полярные аprotонные растворители. Известно, что такие растворители, вследствие межмолекулярного взаимодействия с аминами, значительно снижают образование сольватов и увеличивают их нуклеофильные свойства. Для оптимизации условий реакции циклоконденсации с образованием ядра пиридинида следует изменять соотношения уксусной кислоты и диметилсульфоксида в зависимости от различной реакционной способности нейтральных нуклеофилов.

Результаты исследования антиэссудативной активности N-арилзамещенных производных пири-

дин-4(1Н)-она статистически обработаны и представлены в таблице 2.

Величина отека на фоне всех производных пиридин-4(1Н)-она была ниже в той или иной степени, чем у животных контрольной группы в течение всего эксперимента. Через 4 часа от введения флогогена прирост объема лап крыс составил 31,8%, 47,4%, 49,0% на фоне гидроксифенильных производных 1, 2, 5 соответственно, что на 50–60% ниже контрольных животных. Через сутки наблюдения выявили, что снижение экссудации продолжалось не только у животных, которым вводили вещества 2, 5, но и на фоне веществ 3, 7.

Таблица 2 – Влияние производных пиридин-4(1Н)-она на экссудативный процесс, доза 10 мг/кг

Исследуемые вещества	V, мл исходный	Прирост объема (Δ%) через 4 часа	Прирост объема (Δ%) через 24 часа
Контроль	1,0±0,08	99,8±6,3	82,8±11,1
1	0,98±0,07	47,4±10,0*	65,5±14,8
2	1,10±0,08	49,0±19,8*	44,2±9,0*
3	1,21±0,09	66,4±8,5*	43,9±10,3
4	1,22±0,99	73,6±7,6*	73,3±13,1
5	1,20±0,09	31,8±3,9*	33,4±6,2*
6	1,02±0,03	80,0±14,7	54,0±8,9
7	1,03±0,04	54,5±12,5	49,0±11,7

Примечание: *- изменения достоверны относительно контроля, $P \leq 0,05$

Результаты фармакологических исследований показывают, что изучаемые вещества снижают величину отека, проявляя тем самым противовоспалительное действие, достигая максимальных показателей к концу эксперимента. Преимущества наблюдались при введении веществ 1, 2, 5.

Заключение. Таким образом, с помощью логико-структурного подхода и компьютерного моделирования из ряда прогнозируемых структур отобраны наиболее перспективные N-гидроксифенильных и толилпроизводных пиридин-4(1Н)-она. Осуществлен их синтез с использованием модифицированной

методики и изучена противовоспалительная активность.

Основываясь на результатах первичного фармакологического исследования противовоспалительной активности целевых соединений, возможно

Introduction. The development of effective and low-toxic non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the treatment of socially significant diseases is important for medicine. Currently, a number of non-steroidal anti-inflammatory drugs are used, but the drugs of this group have different negative properties. For pyrimidin-4-one derivatives, a structural similarity to uracil derivatives is characteristic, and uracil refers to endogenous nitrogenous bases [1]. They have a high biological activity in combination with low toxicity, therefore they are widely used for the molecular construction of biologically active compounds [2, 3]. The compounds of this series and their benzannelated structures exhibit neurotropic [4], immunotropic [5], actoprotective [6], antibacterial [7], hypotensive [8], antihypoxic, anti-inflammatory [9] and antioxidant activity. In a number of works [10, 11, 12, 13] the anti-inflammatory activity of 1,3-diazinon-4-derivatives was shown, besides, the possibility of inhibiting cyclooxygenase-2 (COX-2) was suggested. The anti-inflammatory effect of pyrimidin-4-ones is realized by activating the processes of protein and nucleic acid biosynthesis, increasing the production of adrenal cortex hormones, stimulating mitotic activity and cell proliferation [14]. The mechanism of formation and development of the inflammatory process has been studied in sufficient detail, and its comprehension allows the construction of biologically active compounds (BAC) with pronounced anti-inflammatory activity. The most important action of NSAIDs is associated with inhibition of synthesis of cyclooxygenase and lipoxygenase, the main enzymes of arachidonic acid metabolism [15].

A significant achievement of biochemistry was the isolation of two isoforms of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Cyclooxygenase-1 is a structural enzyme present in the majority of cells of a healthy organism (excluding erythrocytes). In the course of inflammation, the synthesis of cyclooxygenase-2 is induced. This leads to the excess of prostaglandins E₂ and I₂, which cause vasodilation in the inflammation focus, increase the permeability of the vessel walls. These processes lead to the development of the main signs of inflammation and, above all, edema.

One of the first promising drugs inhibiting cyclooxygenase-2 is meloxicam, a modification of the previously known NSAID-piroxicam. Its main difference from meloxicam is the replacement of the heterocyclic pyridine nucleus by the residue of 5-methylthiazole.

Previously, the substituted 1-aryl-2-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one, which exhibited anti-inflammatory and analgesic activity, was synthesized. Among the drugs having a similar activity and contain the core of pyrimidine, the drug mebron, used to stop acute inflammatory conditions, attracted pharmacologists' attention.

The derivatives of 2,3-diaryl derivatives of quinazoli-

предположить обоснованность логико-структурного подхода к поиску новых биологически активных соединений, обладающих противовоспалительной активностью в ряду толильных и гидроксифенильных производных пиримидин-4(1Н)-она.

none-4 [16] have an anti-inflammatory activity. Basing on the analysis of the pharmacological properties of these derivatives, a conclusion can be made about the relationship between the increase in the anti-inflammatory effect of the substances and their inhibition of cyclooxygenase-2. Hence, the nucleus of 4-oxypyrimidine was chosen as the main pharmacophore.

The aim of the study is prediction, targeted synthesis and confirmation of molecular construction by the results of the pharmacological study of the of N-substituted pyrimidine-4 (1H)-one derivatives with an anti-inflammatory activity.

Materials and methods. The study was conducted with the use of information technologies. A computer analysis of the biological activity of virtual connections generated on the basis of a logical-structural approach was carried out by the PASS program, based on the analysis of structural descriptors of multi-level atomic neighborhoods of known substances. The obtained results were designed in the form of a list of biological activity with calculated values of the probability of occurrence (Pa) of each constructed substance.

IR spectra were measured on a Varian Excalibur 3100 FT-IR instrument. The ¹H NMR spectra were recorded on a Brucker-300Mhz device as an internal standard - HMDS.

The progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography with the use of "Sorbfil" plates.

1-(3-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-5-phenyl-1-dihydropyrimidin-4-one (1)

A solution containing equimolar amounts (0.01 mol) of 2.19 g of N-acetylphenylacetamide and 1.09 g of *m*-aminophenol in 5 ml of acetic acid was boiled for 1.5 hours. The product was isolated as a precipitate after cooling of the reaction medium and addition of 50 ml of diethyl ether, crystallized from ethanol. The yield was 2.72 g (87.6%). **C₁₈H₁₆N₂O₂.** Solid, mp: 297 °C (from ethanol). The IR spectrum exhibited: 1649, 1605, 1581 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d6) δ, ppm: 1.78 (s, 3H, CH₃); 2.12 (s, 3H, CH₃); 6.82-7.52 (m, 9H, Ar); 10.93 (s, 1H, OH).

1-(4-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-5-phenyl-1-dihydropyrimidin-4-one (2)

A solution containing equimolar amounts (0.01 mol) of 2.19 g of N-acetylphenylacetamide and 1.09 g of *p*-aminophenol in 7 ml of acetic acid was boiled for 1 hour. The product was isolated as a precipitate after cooling of the reaction medium and addition of 50 ml of diethyl ether, crystallized from ethanol. The yield was 2.82 g (91%). **C₁₈H₁₆N₂O₂.** Solid, mp: 302 °C (from ethanol). The IR spectrum exhibited: 1632, 1603, 1580 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d6) δ, ppm: 1.65 (s, 3H, CH₃); 2.27 (s, 3H, CH₃); 6.75-7.10 (m, 9H, Ar); 12.03 (s, 1H, OH).

1-(3-Hydroxyphenyl)-2,6-diethyl-5-phenyl-1-dihydropyrimidin-4-one (3)

A solution containing equimolar amounts (0.01 mol) of 2.47 g of N-propionylphenylacetopropionyl amide and 1.09 g of *m*-aminophenol in 8 ml of acetic acid and 0.5 ml of dimethylsulfoxide (DMSO) was boiled for 1.5 hours. The product was isolated as a precipitate, then recrystallized from alcohol. The yield was 1.77 g (52.3%). $C_{20}H_{20}N_2O_2$. Solid, mp: 276 °C (from ethanol). The IR spectrum exhibited: 1653, 1600, 1578 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d6) δ, ppm: 0.92 (s, 3H, CH₃); 1.48 (s, 3H, CH₃); 2.09 (d, 2H, CH₂); 2.15 (d, 2H, CH₂); 7.04–7.36 (m, 9H, Ar); 10.49 (s, 1H, OH).

1-(4-Hydroxyphenyl)-2,6-diethyl-5-phenyl-1-dihydropyrimidin-4-one (4)

A solution containing equimolar amounts (0.01 mol) of 2.47 g of N-propionyl phenylacetopropionyl amide and 1.09 g of *p*-aminophenol in 5 ml of acetic acid and 0.5 ml of dimethylsulfoxide was boiled for 1.5 hours. The solution was filtered, washed with ether and recrystallized from alcohol. The yield was 2.34 g (69.1%). $C_{20}H_{20}N_2O_2$. Solid, mp: 285 °C (from ethanol). The IR spectrum exhibited: 1621, 1596, 1564 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d6) δ, ppm: 0.83 (s, 3H, CH₃); 1.17 (s, 3H, CH₃); 2.02 (d, 2H, CH₂); 2.11 (d, 2H, CH₂); 6.92–7.44 (m, 9H, Ar); 10.08 (s, 1H, OH).

1-(2-Hydroxyphenyl-4-nitro)-2,6-dimethyl-5-phenyl-1-dihydropyrimidin-4-one (5)

A solution containing equimolar amounts (0.01 mol) of 1.54 g of 2-amino-5-nitrophenol was dissolved in 7 ml of acetic acid and 0.5 ml of dimethylsulfoxide, 2.19 g of N-acetylphenylacetamide was added and boiled for 1 hour. 70 ml of diethyl ether was added to the cooled solution, the precipitate was separated and recrystallized from ethanol. The yield was 1.59 g (47.9%). $C_{18}H_{15}N_3O_4$. Solid, mp: 305 °C (from ethanol). The IR spectrum exhibited: 1627, 1605, 1555 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d6) δ, ppm: 1.64 (s, 3H, CH₃); 2.09 (s, 3H, CH₃); 7.21–7.45 (m, 5H, Ar); 7.81–7.95 (q, 4H, Ar); 11.73 (s, 1H, OH).

2,6-Dimethyl-5-phenyl-1-o-tolyl-1H-pyrimidin-4-one (6)

2.19 g (0.01 mol) of N-acetylphenylacetamide was dissolved in 5 ml of glacial acetic acid, then 0.5 ml of dimethylsulfoxide and 1.07 ml (0.01 mol) of *o*-toluidine were added and boiled for 1.5 hours. 50 ml of diethyl ether was added to the cooled solution, the precipitate was separated and twice crystallized from ethanol. The substance was white crystalline odorless powder. The yield was 2.09 g (72.2%). $C_{19}H_{18}N_2O_2$. Solid, mp: 183 °C (from ethanol). The IR spectrum exhibited: 1647, 1627, 1598 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d6) δ, ppm: 1.62 (s, 3H, CH₃); 2.02 (s, 3H, CH₃); 2.09 (s, 3H, CH₃); 7.08–7.5 (m, 9H, Ph).

2,6-Dimethyl-5-phenyl-1-p-tolyl-1H-pyrimidin-4-one (7)

2.19 g (0.01 mol) of N-acetylphenylacetamide and 1.07 g (0.01 mol) of *p*-toluidine were dissolved in 6 ml of glacial acetic acid and 0.5 ml of dimethylsulfoxide and boiled for 1 hour. 70 ml of diethyl ether was added to the cooled solution, the precipitate was separated and crystallized from ethanol. The yield was: 2.3 g (79.4%). $C_{19}H_{18}N_2O_2$. Solid, mp: 209 °C (from ethanol). The IR spectrum exhibited: 1627, 1613, 1587 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d6) δ, ppm: 1.95 (s, 3H, CH₃); 2.01 (s, 3H, CH₃); 2.26 (s, 3H, CH₃); 6.06–7.1 (m, 9H, Ph).

Experimental studies of pharmacological activity of pyrimidin-4 (1H) -one derivatives

The investigation of the anti-inflammatory effect was carried out on the model of acute aseptic inflammation, which had been created by introducing 0.1 ml of a 10% kaolin suspension into the claws of the rats subplantally. The criterion for evaluating anti-inflammatory activity was the size of the edema, as the most pronounced indicator of the inflammatory response.

The experiments were performed on laboratory mature rats of both sexes of the Wistar line weighing 220–240 g, divided into 8 groups. The target compounds were administered intraperitoneally at the dose of 10 mg/kg. The experimental control group was a group of animals that received purified water in an equivalent amount. The investigated objects were injected 30 minutes before the creation of the model of inflammation.

The volume of the paws of the animals was recorded oncometrically prior to administration of the phlogogen, after 4 hours (peak of exudation) and 24 hours after modeling the edema. The increase in exudate was calculated in % relative to the initial volume of the rat paws [17, 18, 19].

The maintenance of animals in the PMPHI vivarium, which had passed quarantine within 14 days, corresponded to the current Sanitary Rules for the arrangement, equipment and maintenance of the vivarium.

The animals were on a standard water-food diet with a free access to water and food. The research was carried out in accordance with GOST R 53434-2009 “Principles of Good Laboratory Practice” and standard operating procedures developed on the basis of Order No. 199 of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of April 1, 2016, “Rules of Laboratory Practice”, on (preclinical) study of new pharmacological substances [20, 21].

Results and discussion. The prognosis of the possible anti-inflammatory activity of hydroxyphenyl (1, 2, 3, 4, 5) and tolyl (6, 7) pyrimidine-4 (1H) -one derivatives is shown in Table 1.

Table 1 – Forecast of the biological activity of hydroxyphenyl and tolyl derivatives of pyrimidin-4 (1H)-one

Type of biological activity	1	2	3	4	5	6	7
	Values of Pa, %						
Membrane stabilizing activity	–	–	–	–	–	87.1	87.1
Antiseborrheic activity	76.0	78.0	67.8	71.4	–	–	–
Antihypertensive activity	45.0	45.7	65.0	65.9	48.1	63.1	54.1
COX-2 inhibitor	–	–	–	–	–	33.7	38.2
Anti-inflammatory activity	41.2	41.8	44.7	45.2	50.5	31.1	31.9
Neuroprotective activity	–	53.6	–	–	54.6	59.4	56.1
Psychotropic activity	–	61.6	–	–	34.2	33.6	30.5

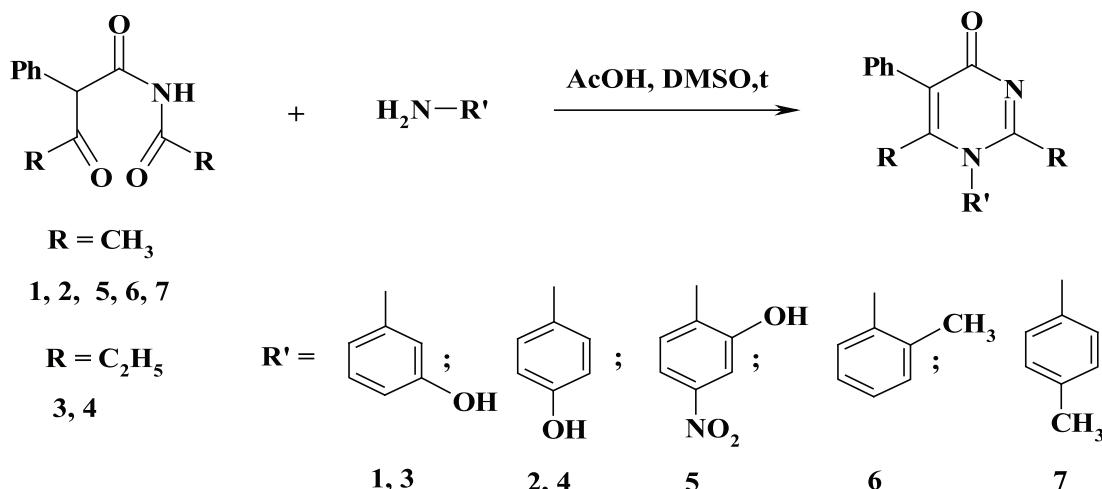
Note: the probability of the occurrence of biological activity characterizes the value of Pa in %

The anti-inflammatory activity is possible for all predictable structures. However, the likelihood of its manifestation is close to 50%.

According to Table 1, it can be assumed that the target substances containing the tolyl fragment have a high membrane stabilizing activity. It should be emphasized that the predicted structures may exhibit anti-inflammatory activity, and as for the tolyl derivatives, the manifestation of anti-inflammatory

activity by inhibition of COX is quite possible (Table 1).

Synthesis of hydroxyphenyl and tolyl derivatives of pyrimidin-4(1H)-one was accomplished by boiling N-acyl-β-ketoamides with an equimolar amount of arylamine in glacial acetic acid in the presence of a catalytic amount of DMSO. The desired products were isolated with diethyl ether, recrystallized from ethanol. The yields of reaction products were from 47% to 91%.



Based on the mechanism of the reaction, in order to enhance the nucleophilicity of the amine component, polar aprotic solvents should be used. It is known that such solvents, due to intermolecular interaction with amines, significantly reduce the formation of solvates and increase their nucleophilic properties. To optimize the conditions for the cyclocondensation reaction to form a pyrimidine nucleus, the ratios of acetic acid and dimethyl sulfoxide should be varied depending on the different reactivities of the neutral nucleophiles.

The results of the study of the antiexudative activity of N-arylsubstituted pyrimidin-4(1H)-one deriv-

atives were statistically processed and are presented in Table 2. The magnitude of edema against the background of all derivatives of pyrimidine-4(1H)-one was lower to some extent than in the animals of the control group throughout the entire experiment. After 4 hours from the introduction of phlogogens, the increase in the volume of rats' claws was 31.8%, 47.4%, 49.0% against the background of hydroxyphenyl derivatives 1, 2, 5, respectively, which is 50-60% lower than that of the control animals. After 24 hours, the observations revealed that the decrease in exudation continued not only in animals treated with substances 2, 5, but also against substances 3, 7.

Table 2 – Influence of pyrimidin-4(1H)-one derivatives on the exudative process, the dose of 10 mg / kg

Test substances	V, ml / Initial	Volume increase ($\Delta\%$) in 4 hours	Volume increase ($\Delta\%$) in 24 hours
Test	1.0 \pm 0.08	99.8 \pm 6.3	82.8 \pm 11.1
1	0.98 \pm 0.07	47.4 \pm 10.0*	65.5 \pm 14.8
2	1.10 \pm 0.08	49.0 \pm 19.8*	44.2 \pm 9.0*
3	1.21 \pm 0.09	66.4 \pm 8.5*	43.9 \pm 10.3
4	1.22 \pm 0.99	73.6 \pm 7.6*	73.3 \pm 13.1
5	1.20 \pm 0.09	31.8 \pm 3.9*	33.4 \pm 6.2*
6	1.02 \pm 0.03	80.0 \pm 14.7	54.0 \pm 8.9
7	1.03 \pm 0.04	54.5 \pm 12.5	49.0 \pm 11.7

Note: * – the changes are valid with respect to the test, $P \leq 0.05$

The results of pharmacological studies show that the studied substances reduce the size of edema, thus showing an anti-inflammatory effect, reaching the maximum values by the end of the experiment. The advantages were observed with the introduction of substances 1, 2, 5.

Conclusion. Thus, the most promising N-hydroxyphenyl and tolyl derivatives of pyrimidin-4(1H)-one have been selected from a number of predicted structures with the use of the logical-structural approach and computer modeling.

They were synthesized on the basis of a modified technique, and their anti-inflammatory activity was studied.

Basing on the results of the primary pharmacological study of the anti-inflammatory activity of the target compounds, it is possible to assume the validity of the logical-structural approach to the search for new biologically active compounds possessing anti-inflammatory activity in the tolyl and hydroxyphenyl derivatives of pyrimidin-4(1H)-one.

Библиографический список

- Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Глушко А.А., Тюренков И.Н., Багметова В.В., Золотых Д.С., Погребняк А.В. Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропириимида на основе тормозных нейромедиаторов // Хим.-фармац. журн. 2009. Т.43. №10. С. 32–39.
- Гражданцева Н.Н., Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Хлебцова Е.Б., Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Золотых Д.С. Дозозависимость иммунотропных свойств производных дигидропириимида // Фармация. 2010. №5. С. 42–44.
- Кодониди И.П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазиона-4 // Фармация. 2010. №1. С. 36–40.
- Pedro Soares, Raquel Costa, Hugo J.C. Froufe, Ricardo C. Calhelha, Daniela Peixoto, Isabel C.F.R. Ferreira, Rui M.V. Abreu, Raquel Soares, Maria-João R.P. Queiroz 1-Aryl-3-[4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]ureas as VEGFR-2 Tyrosine Kinase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modelling Studies // BioMed Research International. 2013. Vol. 2013. 9 p. DOI: 10.1155/2013/154856
- Kodonidi I.P., Oganesyan E.T., Zolotyh D.S. Antiallergic and immunomodulating activity of N-[heteraryl-substituted] of 4-[oxopyrimidine]. XXXVIIIth Meeting European Histamine Research Society: Fulda, Germany, 13–16 May 2009. P. 59.
- Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Кулешова С.А., Макарова Л.М., Жогло Е.Н., Бандура А.Ф., Сочнев В.С. Целенаправленный синтез производных 1,4-дигидро-4-оксопириимида, обладающих актопротекторной активностью // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. №3. С. 21–27.
- Sheorey R.V., Thangathiruppathy A., Alagarsamy V. Antibacterial and antimycobacterial activities of 2,3-disubstituted quinazolin-4-ones // IJCPs. 2014. Vol 2(1). P. 571–575.
- Alagarsamy V., Pathak U.S. Synthesis and antihypertensive activity of novel 3-benzyl-2- substituted-3-H-[1,2,4] triazolo[5,1-b] quinazoline-9-ones // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 15. P. 3457–3462. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.03.007
- Pankaj S. Salunkhe Study of analgesic & anti-inflamatory evaluation of some 2,3-dihydroquinozoline-4-one derivatives // Intern. J. of Pharma Research and Development. 2010. Vol 2. №1. P. 1–5.
- Amir M., Javed S., Kumar H. Pyrimidine as Antiinflammatory Agent: A Review // Indian J. of Pharm. Sciences. May-June 2007. P. 337-343. DOI: 10.4103/0250-474X.34540
- Panda S.S., Chowdary P.V. Synthesis of Novel Indolyl-Pyrimidine Antiinflammatory, Antioxidant and Antibacterial Agents // Indian J. of Pharm. Sciences. 2008. Vol. 70. No. 2. P. 208–215. DOI: 10.4103/0250-474X.41457
- Alagarsamy V., Shankar D., Solomon V.R., Sheorey R.V., Parthiban P. Synthesis and pharmacological evalution of 3-cyclohexyl-2-substituted hydrazine-3H-quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents // Acta Pharm. 2009. N. 59. P. 75–88. DOI: 10.2478/v10007-009-0004-0
- Alagarsamy V., Gopal M., Venkateshperumal R. Synthesis, analgesic, antiinflamatory and antibacterial activities

- of some novel 2-methyl-3-substituted quinazolin-4(3H)-ones // Biol. Pharm. Bull. 2003. N 26. P. 1711–1714. DOI: 10.1248/bpb.26.1711
14. Якугаку Дзасси. Изучение синтеза производных 2(IH) – пиридона. 1. Синтез и фармакологические свойства 6-замещенных 2(IH)-пиридонов // J.pharm. Soc. Jap. 1979. Vol. 99. №6. P. 588–597; РЖ Химия. 1980. №11. С. 349.
 15. Щекина Е.Г. Механизмы действия и перспективы применения современных НПВС // Провизор. 2007. №11. С. 38–41.
 16. Yadav M.R., Shirude S.T., Parmar A., Balaraman R., Giridhar R. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2,3-diaryl-4(3H)-Quinazolinones // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2006. Vol. 42. Is. 8. P. 1038–1045.
 17. Кулешова С.А., Кодониди И.П., Ивашев М.Н., Нечволод Д.А. Синтез и фармакология производных 4-оксо-1,4-дигидропиридинина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр./ Пятигорск. ГФА. Пятигорск, 2007. Вып. 62. С. 491–492.
 18. Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Лысенко Т.А., Ивченко А.В., Золотых Д.С., Бичеров А.В. Исследование противовоспалительной активности производных хиназолиона-4 и их ациклических предшественников // Биомедицина. 2010. №5. 105–107.
 19. Кодониди И.П., Давыдов В.С., Смирнова Л.П. Синтез нестероидных противовоспалительных средств и изучение антиэксудативной активности N-арилпроизводных 4-оксопиридинина // Экология и здоровье: Сб. науч. тр. Ессентуки: Ассоциация мед. центров «Юнеско», 2009. Вып. №13. С. 73–78.
 20. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
 21. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Наука, 2000. 352 с.

References

1. Kodonidi IP, Oganesyan ET, Glushko AA, Tyurenkov IN, Bagmetova VV, Zolotyh DS, Pogrebnyak AV. Molekulyarnoe konstruirovaniye i celenapravlennyj sintez N-zameshchennyh proizvodnyh 4-okso-1,4-digidropirimidina na osnove tormoznyh nejromediatorov [Molecular design and purposeful synthesis of N-substituted derivatives of 4-oxo-1,4-dihydropyrimidin on the basis of the inhibitory neurotransmitters]. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2009;43(10):32-9. Russian.
2. Grazhdanceva NN, Samottrueva MA, Tyurenkov IN, Hlebcova EB, Oganesyan ET, Kodonidi IP, Zolotyh DS. Dозозависимост иммунотропных свойств производных дигидропиридинина [The dose-dependence of the immunotropic properties of dihydropyrimidine derivatives]. Pharmacy. 2010;5:42 – 4. Russian.
3. Kodonidi IP. Molekulyarnoe konstruirovaniye N-zameshchennyh proizvodnyh 1,3-diazinona-4 [Molecular construction of N-substituted 1,3-diazinon-4 derivatives]. Pharmacy. 2010;1:36 – 40. Russian.
4. Pedro Soares, Raquel Costa, Hugo JC Froufe, Ricardo C Calhelha, Daniela Peixoto, Isabel CFR Ferreira, Rui MV Abreu, Raquel Soares, Maria-João RP Queiroz. 1-Aryl-3-[4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl]ureas as VEGFR-2 Tyrosine Kinase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modelling Studies. BioMed Research International. 2013; 2013. 9 p. DOI: 10.1155/2013/154856
5. Kodonidi IP, Oganesyan ET, Zolotyh DS. Antiallergic and immunomodulating activity of N-[hetaryl-substituted] of 4-[oxopyrimidine]. XXXVIIth Meeting European Histamine Research Society: Fulda, Germany, 13 – 16 May 2009. P. 59.
6. Oganesyan ET, Kodonidi IP, Kuleshova SA, Makarova LM, ZHoglo EN, Bandura AF, Sochnev VS. Celenapravlennyj sintez proizvodnyh 1,4-dihydro-4-oksopirimidina obladayushchih aktoprotektornoj aktivnostyu [A targeted synthesis of 1,4-dihydro-4-oxopirimidine derivatives having actioprotective activity]. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2013;3:21–7. Russian.
7. Sheorey RV, Thangathirupathy A, Alagarsamy V. Antibacterial and antimycobacterial activities of 2,3-disubstituted quinazolin-4-ones. IJCPs. 2014;2(1):571-5.
8. Alagarsamy V, Pathak US. Synthesis and antihypertensive activity of novel 3-benzyl-2- substituted-3-H-[1,2,4] triazolo[5,1-b] quinazoline-9-ones. Bioorg. Med. Chem. 2007;15:3457-62. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.03.007
9. Pankaj S. Salunkhe Study of analgesic & anti-inflammatory evaluation of some 2,3-dihydroquinazoline-4-one derivatives. Intern. J. of Pharma Research and Development. 2010;2(1):1–5.
10. Amir M, Javed S, Kumar H. Pyrimidine as Antiinflammatory Agent: A Review. Indian J. of Pharm. Sciences. May-June 2007. P. 337-43. DOI: 10.4103/0250-474X.34540
11. Panda SS, Chowdary PV. Synthesis of Novel Indolyl-Pyrimidine Antiinflammatory, Antioxidant and Antibacterial Agents. Indian J. of Pharm. Sciences. 2008;70(2):208-15. DOI: 10.4103/0250-474X.41457
12. Alagarsamy V, Shankar D, Solomon VR, Sheorey RV, Parthiban P. Synthesis and pharmacological evalution of 3-cyclohexyl-2-substituted hydrazine-3H-quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents. Acta Pharm. 2009;59:75-88. DOI: 10.2478/v10007-009-0004-0
13. Alagarsamy V, Gopal M, Venkateshperumal R. Synthesis, analgesic, antiinflamatory and antibacterial activities of some novel 2-methyl-3-substituted quinazolin-4(3H)-ones. Biol. Pharm. Bull. 2003;26:1711-4. DOI: 10.1248/bpb.26.1711
14. Yakugaku Dzassi. Izuchenie sinteza proizvodnyh 2 IH piridona 1 Sintez i farmakologicheskie svojstva 6-zameshchennyh 2 IH -piridonov [Study of the synthesis of the derivatives of 2 (IH) -pyridone. 1. Synthesis and pharmacological properties of 6-substituted 2 (IH) -pyridones.]. J.pharm. Soc. Jap. 1979;99(6):588 – 97; RJ Chemistry. 1980;11. P. 349. Russian.
15. Shekina EG. Mekhanizmy dejstviya i perspektivy primeneniya sovremennoj NPVS [Mechanisms of action and prospects for the use of modern NSAIDs]. Provizor. 2007;11:38-41. Russian.

16. Yadav MR, Shirude ST, Parmar A, Balaraman R, Giridhar R. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2,3-diaryl-4(3H)-Quinazolinones. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2006;42(8):1038–45.
17. Kuleshova SA, Kodonidi IP, Ivashev MN, Nechvolod DA. Sintez i farmakologiya proizvodnyh 4-okso-1,4-dihydropyrimidina [Synthesis and pharmacology of derivatives of 4-oxo-1,4-dihydropyrimidin]. Razrabotka issledovaniye i marketing novoj farmacevticheskoy produkci. sb. nauch. tr. Pyatigorsk, 2007;62:491–2. Russian.
18. Oganesyan ET, Kodonidi IP, Lysenko TA, Ivchenko AV, Zolotyh DS, Bicherov AV. Issledovanie protivospalitelnoj aktivnosti proizvodnyh hinazolinona-4 i ih aciklicheskikh predshestvennikov [Investigation of the anti-inflammatory activity of quinazolinone-4 derivatives and their acyclic precursors]. Biomedicine. 2010;5:105–7. Russian.
19. Kodonidi IP, Davydov VS, Smirnova LP. Sintez nesteroidnyh protivovospalitelnyh sredstv i izuchenie antiekssudativnoj aktivnosti N-arylproizvodnyh 4-oksopirimidina [Synthesis of non-steroidal anti-inflammatory drugs and study of the antiexudative activity of N-aryl derivatives of 4-oxopirimidine]. Ekologiya i zdorove. Sb. nauch. tr.: Essentuki Associaciya med centrov YUnesko, 2009;13:73–8. Russian.
20. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv [A guide to preclinical drug research]. Mironov AN, editor. Moscow: Grif i K, 2012;(Pt 1):944. Russian.
21. Sernov LN, Gacura VV. Elementy eksperimentalnoj farmakologii [Elements of experimental pharmacology]. Moscow: Nauka, 2000. 352 p. Russian.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Кодониди Иван Панайотович – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Область научных интересов: молекулярное конструирование, целенаправленный синтез и изучение взаимосвязи структура – активность синтезированных соединений. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Новиков Олег Олегович – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогности, профессор Медицинского института ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Область научных интересов: поиск биологически активных соединений, целенаправленный синтез и изучение взаимосвязи структура – активность синтезированных соединений

Кулешова Светлана Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Область научных интересов: исследование биологической активности веществ синтетического и растительного происхождения.

Рябухин Юрий Иванович – доктор химических наук, профессор кафедры химии Астраханского Государственного Технического Университета. Область научных интересов: синтез и изучение химических свойства гетероциклических соединений, а также исследование взаимосвязи структура – активность. E-mail: ryabukhin@astu.org

Ивченко Александр Владимирович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Область научных интересов: исследование взаимосвязи структура – активность у вновь синтезированных соединений.

Kodonidi Ivan Panayotovich – PhD (Pharmacy), Professor of the Department of Organic Chemistry, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University. Research interests: molecular constructing, targeted synthesis and study of the structure-activity relationship of synthesized compounds. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Novikov Oleg Olegovich – PhD (Pharmacy), Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Professor of the Medical Institute of “Belgorod State National Research University”. Research interests: search for biologically active compounds, targeted synthesis and study of the structure-activity relationship of synthesized compounds

Kuleshova Svetlana Anatolevna – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacology with the course of Clinical Pharmacology of Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University. Research interests: study of biological activity of substances of synthetic and plant origin.

Ryabukhin Yuriy Ivanovich – PhD (Chemistry), Professor of the Department of Chemistry of Astrakhan State Technical University. Research interests: synthesis and study of the chemical properties of heterocyclic compounds, as well as study of the relationship between structure and activity. E-mail: ryabukhin@astu.org

Ivchenko Alexander Vladimirovich – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Organic Chemistry of Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University. Research interests: study of the structure-activity relationship in newly synthesized compounds.

Шатохин Станислав Сергеевич – студент Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Область научных интересов: синтез и изучение новых биологически активных производных тирамидин-4-она. E-mail: Shatohin.stanislav95@yandex.ru

Кодониди Максим Иванович – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры экономики и организации здравоохранения и фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Область научных интересов: молекулярное моделирование, поиск биологически активных соединений и изучение взаимосвязи структура – активность.

Жилина Оксана Михайловна – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Область научных интересов: биологически активные вещества растений, методы их выделения, очистки и идентификации. E-mail: sharenko_oks@mail.ru

Shatokhin Stanislav Sergeevich – student of Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University. Research interests: synthesis and study of new biologically active derivatives of pyrimidin-4-one. E-mail: Shatohin.stanislav95@yandex.ru

Kodonidi Maxim Ivanovich – PhD (Pharmacy), Senior lecturer of the chair of economics and organization of public health and pharmacy of Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University. Research interests: molecular constructing, search for biologically active compounds and study of the structure-activity relationship.

Zhilina Oksana Mikhaylovna – PhD (Pharmacy), lecturer of the Department of Organic Chemistry of Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University. Research interests: biological active substances of plants, methods for their isolation, purification and identification. E-mail: sharenko_oks@mail.ru

Поступила в редакцию: 15.10.2017

Отправлена на доработку: 10.11.2017

Принята к печати: 22.11.2017

Received: 15.10.2017

Sent back for revision: 10.11.2017

Accepted for publication: 22.11.2017
