

Н. А. Бузмакова*, И. П. Рудакова, Т. М. Замаева

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ N,6-ДИАРИЛ-4-МЕТИЛ-2-ТИОКСО-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН- 5-КАРБОКСАМИДОВ

ФГБОУ ВО "Пермская государственная фармацевтическая академия" Минздрава РФ, Россия,
614990, Пермь, ул. Полевая, 2.

* e-mail: ledysummer@mail.ru

Взаимодействием ацетоацетанилидов со смесью ароматического альдегида и тиомочевны получены *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды. Осуществлена оценка противовоспалительной активности ряда синтезированных соединений. Показано, что противовоспалительная активность 4-метил-*N*,6-дифенил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды и 4-метил-*N*-фенил-6-(2-хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды, под действием которых процент торможения реакции воспаления составил 79,54 и 79,84 % соответственно, достоверно превосходит противовоспалительный эффект нимесулида, под действием которого уровень торможения отека стопы крыс составил 55,74 %.

Ключевые слова: синтез; трехкомпонентная реакция; *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды; противовоспалительная активность.

Продукты реакции Биджинелли — производные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она (тиона), являются азотистыми аналогами дигидропиридинов класса нифедипина, который принадлежит к известной фармакологической группе лекарственных средств — блокаторов кальциевых каналов [1]. Среди данных соединений обнаружены вещества, обладающие противовирусной [1, 2], антибактериальной [3, 4], противоопухолевой [5], антиоксидантной [6], анальгетической [7, 8] активностью. Последние исследования показали наличие гепатопротекторной активности у производных пиримидина, вследствие структурной схожести с пиримидиновыми основаниями рибонуклеиновых кислот [9]. В связи с этим дальнейшее исследование фармакологической активности таких соединений является актуальным.

Ранее был описан синтез *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов трехкомпонентной реакцией Биджинелли [10]. У продуктов реакции Биджинелли изучены анальгетическая

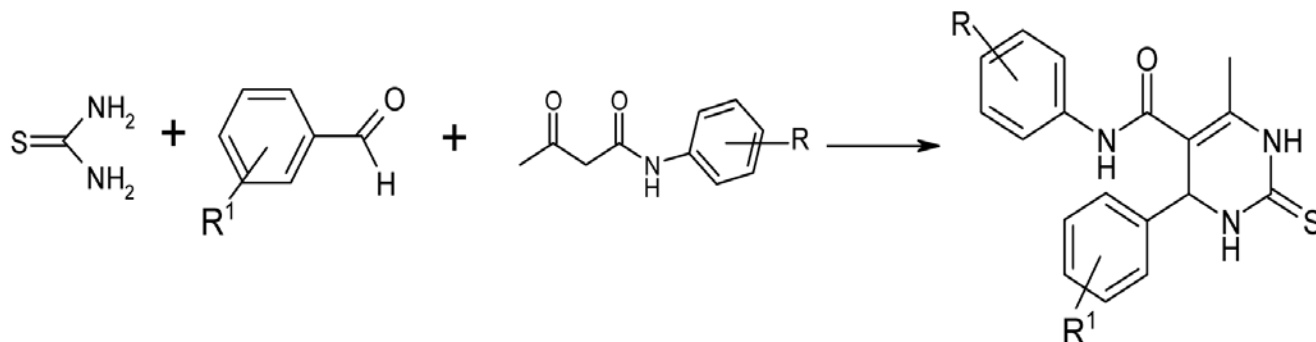
активность и острая токсичность [8]. Представляет интерес изучить противовоспалительную активность подобных соединений, так как эти 2 вида активности являются сопутствующими для лекарственных средств, относящихся к классу нестероидных противовоспалительных препаратов.

В данной работе представлен синтез новых *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов **IV-VII** по известной методике [8], а также результаты изучения противовоспалительной активности вновь полученных соединений **I-IX**.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений записаны на спектрофотометре Specord M-80 в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C были зарегистрированы на спектрометре Bruker 300 (рабочая частота 300 и 75 МГц) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт — тетраметилсилан

Схема



I-V: R = H, R¹ = H (**I**); R¹ = 4-F (**II**); R¹ = 2-Cl (**III**); R¹ = 3-Br (**IV**); R¹ = 3-CH₃O (**V**);
VI-IX: R = 2-Cl, R¹ = 4-OC₂H₅ (**VI**); R¹ = 4-(CH₃)₂CH (**VII**); R¹ = 2,4-(Cl)₂ (**VIII**); R¹ = 4-F (**IX**).

(ТМС). Обнаружение сигналов СН-, СН₂-, СН₃-групп, а также четвертичных углеродов произведено после выполнения ДЕРТ-эксперимента. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям. Температуры плавления определяли на приборе М-565.

4-Метил-*N*,6-дифенил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (I) (общая методика). Смесь 0,01 моль *N*-ариламидаацетилюксусной кислоты, 0,01 моль ароматического альдегида и 0,01 моль тиомочевины выдерживали при 120 – 150 °С в течение 5 – 7 мин до прекращения газовой выделения, после охлаждения остаток обрабатывали этанолом, отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 2,86 г (88 %). Бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 216 – 217 °С (EtOH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1612 (C=C), 1680 (CON), 3280 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 2,05 (3H, с, 4-CH₃); 5,33 (1H, д, H-6, $J_{1,6}$ 2,8 Гц); 6,9 – 7,52 (10H, м, 2C₆H₅); 9,85 (1H, уш. с, NH-3 и SH-2); 9,59 (1H, с, NH); 9,3 (1H, д, NH-1, $J_{1,6}$ 2,8 Гц). C₁₈H₁₇N₃OS.

4-Метил-*N*-фенил-6-(4-фторфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (II). Выход 2,90 г (85 %). Бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 151 – 153 °С (EtOH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1616 (C=C), 1680 (CON), 3264 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 2,11 (3H, с, 4-CH₃); 5,4 (1H, д, H-6, $J_{1,6}$ 1,8 Гц); 7,03 – 7,6 (9H, м, C₆H₅, FC₆H₄); 10,09 (1H, уш. с, NH-3 и SH-2); 9,78 (1H, с, NH); 9,5 (1H, д, H-1, $J_{1,6}$ 1,8 Гц). C₁₈H₁₆FN₃OS.

4-Метил-*N*-фенил-6-(2-хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (III). Выход 2,97 г (83 %). Бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 218 – 219 °С (EtOH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1608 (C=C), 1680 (CON), 3230 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 2,0 (3H, с, CH₃); 5,7 (1H, д, H-6, $J_{1,6}$ 2,4 Гц); 7,09 – 7,48 (9H, м, C₆H₅, ClC₆H₄); 9,93 (1H, уш.с, NH-3 и SH-2); 9,73 (1H, с, NH), 9,22 (1H, д, H-1, $J_{1,6}$ 2,4 Гц). C₁₈H₁₆ClN₃OS.

6-(3-Бромфенил)-4-метил-*N*-фенил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (IV). Выход 3,24 г (81 %). Бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 120 – 122 °С (EtOH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1608 (C=C), 1680 (CON), 3272 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 2,1 (3H, с, CH₃); 5,32 (1H, д, H-6, $J_{1,6}$ 2,8 Гц); 6,9 – 7,46 (9H, м, C₆H₅, BrC₆H₄); 9,96 (1H, уш.с, NH-3 и SH-2); 9,63 (1H, с, NH); 9,35 (1H, д, H-1, $J_{1,6}$ 2,8 Гц). C₁₈H₁₆BrN₃OS.

6-(3-Метоксифенил)-4-метил-*N*-фенил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (V). Выход 2,95 г (84 %). Бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 209 – 210 °С (EtOH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1616 (C=C), 1676 (CON), 3344 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 2,04 (3H, с, 4-CH₃); 3,65 (3H, с, OCH₃); 5,32 (1H, д, H-6, $J_{1,6}$ 2,38 Гц); 6,71 – 7,5 (9H, м, C₆H₅, 3-CH₃OC₆H₄); 9,87 (1H, уш. с, NH-3 и SH-2); 9,61 (1H, с, NH); 9,29 (1H, д, H-1, $J_{1,6}$ 2,38 Гц). C₁₉H₁₉N₃O₂S.

4-Метил-*N*-(2-хлорфенил)-6-(4-этоксифенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид

(VI). Выход 3,41 г (85 %). Светло-желтые кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 215 – 217 °С (EtOH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1616 (C=C), 1656 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 1,28 (т, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$, J 7,2 Гц); 2,15 (с, 3H, 4-CH₃); 3,91 (2H, кв., $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$, J 7,2 Гц); 5,26 (д, 1H, H-6, $J_{1,6}$ 1,8 Гц); 7,09 – 7,36 (м, 8H, 4-C₂H₅OC₆H₄, 2-ClC₆H₄); 9,3 (д, 1H, H-1, $J_{1,6}$ 1,8 Гц); 9,96 и 9,97 (2с, 1H, NH-3 и SH-2); 9,23 (с, 1H, NH). C₂₀H₂₀ClN₃O₂S.

6-(4-*i*-Пропилфенил)-4-метил-*N*-(2-хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (VII). Выход 2,96 г (74 %). Бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 220 – 221 °С (EtOH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1616 (C=C), 1676 (CON), 3344 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 1,13 (д, 3H, ($\underline{\text{CH}_3}$)₂CH); 1,20 (д, 3H, ($\underline{\text{CH}_3}$)₂CH); 2,15 (3H, с, 4-CH₃); 2,83 (1H, м, ($\underline{\text{CH}_3}$)₂CH); 5,28 (1H, д, H-6, $J_{1,6}$ 2,38 Гц); 7,15 – 7,36 (8H, м, 4-C₃H₇C₆H₄, 2-ClC₆H₄); 9,91 (1H, уш. с, NH-3 и SH-2); 9,33 (1H, с, NH); 9,14 (1H, д, H-1, $J_{1,6}$ 2,38 Гц). C₂₁H₂₂ClN₃OS.

6-(2,4-Дихлорфенил)-4-метил-*N*-(2-хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (VIII). Выход 3,12 г (76 %). Бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 256 – 258 °С (EtOH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1604 (C=C), 1656 (CON), 3344 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 2,10 (3H, с, 4-CH₃); 5,66 (1H, д, H-6); 7,06 – 7,49 (7H, м, 2,4-Cl₂C₆H₃, 2-ClC₆H₄); 9,99 (1H, уш. с, NH-3 и SH-2); 9,37 (1H, с, NH); 9,23 (1H, д, H-1, $J_{1,6}$ 1,9 Гц). C₁₈H₁₄Cl₃N₃OS.

4-Метил-6-(4-фторфенил)-*N*-(2-хлорфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (IX). Выход 3,41 г (91 %). Светло-желтые кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 150 – 152 °С (EtOH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1616 (C=C), 1656 (CON), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 2,16 (с, 3H, 4-CH₃); 5,32 (д, 1H, H-6, $J_{1,6}$ 1,8 Гц); 7,02 – 7,39 (м, 8H, FC₆H₄, ClC₆H₄); 9,38 (д, 1H, H-1, $J_{1,6}$ 1,8 Гц); 9,96 и 9,97 (2с, 1H, NH-3 и SH-2); 9,23 (с, 1H, NH). C₁₈H₁₅ClFN₃OS. Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 16,91 (CH₃-4), 55,56 (CH-6), 106,45, 115,58, 124,15, 125,06, 125,61, 127,54, 129,36, 135,19, 138,36, 138,74, 138,78 (ArC), 161,07 (C⁴), 164,77 (NHCO), 175,18 (C²).

Экспериментальная биологическая часть

Объектом исследования явились 9 соединений — *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды I–IX.

Все исследовательские работы с лабораторными животными проводились в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, с соблюдением Правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований, действующих на территории РФ [11].

Определение противовоспалительной активности основано на оценке прироста объема воспаленной стопы крыс после введения флогогенного вещества каррагинина [12].

Исследование проводилось на неленейных половозрелых крысах обоего пола массой 180 – 250 г (группа включала 6 животных) на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением

Исследование противовоспалительной активности производных пиримидин-5-карбоксамидов I-IX

Соединение	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение реакции, %
I	15,68 ± 5,48**	79,54
II	25,08 ± 10,74*	67,27
III	15,45 ± 4,0**	79,84
IV	57,94 ± 18,38	24,38
V	55,48 ± 7,67	27,59
VI	36,71 ± 9,87*	52,09
VII	19,89 ± 5,31*	74,62
VIII	50,37 ± 8,33*	34,26
IX	29,31 ± 6,9*	61,75
Нимесулид	33,91 ± 6,8*	55,74
Контроль	76,62 ± 7,15	

* – различие достоверно по сравнению с контролем при $p < 0,05$;
 ** – различие достоверно по сравнению с нимесулидом при $p < 0,05$.

в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1 % водного раствора каррагенина. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически до введения и через 3 ч после введения каррагенина. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг за 0,5 ч до введения флогенного вещества.

Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем крахмальной слизи. Препаратом сравнения служил нимесулид.

Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента. На основе полученных результатов определяли эффект торможения воспаления в процентах к контрольному уровню. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции. Если этот показатель был больше 30 %, результат учитывался как положительный.

Результаты и их обсуждение

Соединения I-IX (схема) представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании — в этаноле, ацетоне, уксусной кислоте, нерастворимые в воде, толуоле, бензоле.

В ИК-спектрах соединений I-IX наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями группы CON (1656 – 1680 см⁻¹) и связей N-H (3120 – 3232 см⁻¹), C=C в области 1596 – 1616 см⁻¹, C=S (1140 – 1210 см⁻¹).

В спектрах ¹H ЯМР N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ними групп, наблюдаются: синглет группы CH₃ в области 1,88 – 2,16 м.д., дублеты C-6 в области 5,21 – 5,56 м.д. и NH-1 в области 8,86 – 9,44 м.д., J_{1,6} 1,8 – 2,1 Гц, уширенный синглет NH группы в 3 положении цикла в об-

ласти 9,72 – 10,02 м.д., синглет протона NH боковой цепи в области 8,96 – 9,23 м.д.

Результаты исследования противовоспалительной активности синтезированных соединений представлены в таблице.

Введение флогенного вещества вызывало существенное увеличение стопы животных к 3 часу наблюдения, прирост достигал 76,62 %, что было принято за контрольную величину. Использование препарата сравнения нимесулида (Нимесил, Лабораториос Менарини С. А., Испания), который успешно применяется в практической медицине в качестве противовоспалительного средства, при аналогичном способе введения, в аналогичной дозе, показало достоверное снижение каррагенинового отека до 33,91 %. Профилактическое введение исследуемых соединений вызвало торможение воспалительной реакции по сравнению с контролем. Под действием соединений II, VI, VII, VIII, IX процент нарастания каррагенинового отека статистически достоверно снижался до 50 – 20 %. Кроме того, противовоспалительная активность веществ I и III, под действием которых процент торможения реакции воспаления составил 79,54 и 79,84 % соответственно, достоверно превосходит противовоспалительный эффект нимесулида, под действием которого уровень торможения отека стопы крыс составил 55,74 %.

Таким образом, целенаправленный поиск среди производных пиримидин-5-карбоксамидов соединений с НПВС-активностью является перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy, *Tetrahedron Let.*, **57**, 5135 – 5149 (2016).
2. А. Н. Гейсман, К. Н. Лысенко, *Фундаментальные исследования*, № 2, 4225 – 4230 (2015).
3. С. М. Bhalgat, B. Ramesh, *Bull. of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, **52**(2), 259 – 267 (2014).
4. N. Sangaraiah, S. Murugan, S. Poovan, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **58**, 464 – 469 (2012).
5. D. Russowsky, R. F. S. Canto, S. A. A. Sanches, et al., *Bioorg. Chem.*, **34**(4), 173 – 182 (2006).
6. О. В. Кушнир, О. Н. Волошук, Р. И. Ефтеньева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(4), 25 – 27 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(4), 246 – 248 (2014).
7. J. V. dos Anjos, R. M. Srivastava, J. H. Costa-Silva, et al., *Molecules*, **17**(1), 809 – 819 (2012).
8. В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Н. А. Бузмакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **50**(4), 19 – 21 (2016); *Pharm. Chem. J.*, **50**(4), 226 – 228 (2016).
9. Э. Р. Кудояров, Д. Д. Каримов, Т. Г. Кутлина и др., *Токсикол. вестник*, **4**, 38 – 42 (2019).
10. В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. А. Зорина, М. И. Вахрин, *Журн. орг. химии*, **45**(10), 1591 (2009).
11. Правила надлежащей лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 1 апреля 2016 г., Москва (2016).
12. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, под ред. А. Н. Миронова, Гриф и К, Москва (2012).

Поступила 11.04.21

THE SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF N,6-DIARYL-4-METHYL-2-THIOXO-1,2,3,6- TETRAHYDOPYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDES

N. A. Buzmakova^{1,*}, I. P. Rudakova¹, and T. M. Zamaraeva¹

¹ Perm Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

* e-mail: ledysummer@mail.ru

Previously unreported N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides possessing high anti-inflammatory activity were synthesized by three-component reaction of acetoacetanilide with a mixture of aromatic aldehyde and thiourea. The activity of 4-methyl-N,6-diphenyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide and 4-methyl-N-phenyl-6-(2-chlorophenyl)-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide, which inhibit the inflammation reaction in rat foot edema model by 79.54 and 79.84%, respectively, reliably exceeds the effect (55.74%) of nimesulide.

Keywords: synthesis; three-component reaction; N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides; anti-inflammatory activity.