

ПОЛУЧЕНИЕ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА РЯДА ПИРИМИДИНКАРБОКСАМИДОВ, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫСОКОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ*



Н.А. Бузмакова,
Пермская государственная
фармацевтическая академия

Видоизмененной трехкомпонентной реакцией Биджинелли был получен ряд новых соединений – производных пиримидина. В ходе скрининга их биологической активности отобрано производное пиримидин-5-карбоксамида с высокой анальгетической активностью и низкой токсичностью.

Ключевые слова: реакция Биджинелли, производные пиримидина, анальгетическая активность, острая токсичность.

В настоящее время существует проблема создания высокоэффективных и низкотоксичных лекарственных средств. Производные пиримидина привлекают внимание исследователей как класс гетероциклических соединений с широким спектром биологической активности, среди которых найдены вещества, проявляющие анальгетическое, противомикробное, противогрибковое, противоопухолевое, противовирусное действия [1–3].

Одним из методов получения производных пиримидина является трехкомпонентная реакция Биджинелли, основанная на использовании β -дикарбонильных соединений, ароматических альдегидов и мочевины.

Общепринятая методика получения

соединений Биджинелли заключается либо в длительном (2–3 суток) перемешивании реагентов в этаноле в присутствии HCl, либо в их кипячении в течение 3–4 часов. Однореакторная реакция обычно протекает с небольшими выходами (20–50 %) и требует продолжительного времени (15–20 ч) [3].

В ходе исследовательских работ на кафедре общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии были изучены возможности реакции Биджинелли и предложен более простой способ получения пиримидин-5-карбоксамидов. Реакция заключается в сплавлении исходных компонентов с последующим выделением и очисткой продукта реакции, выход составляет 80–90 % [4].

* Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

У полученных по данной методике соединений определяли острую токсичность и анальгетическую активность.

Острую токсичность синтезированных соединений определяли при внутрибрюшинном введении нелинейным мышам массой 20–25 г. Результаты обрабатывали по Прозоровскому [5] с вычислением средней смертельной дозы (ЛД₅₀). Соединения вводили в виде взвеси в 1 %-ной крахмальной слизи. Острая токсичность (ЛД₅₀) соединений составила 4470...>5100 мг/кг.

Анальгетическую активность определяли на беспородных мышах массой 18–23 г по методике «уксусных корчей» [6]. Уксусную кислоту вводили в виде 0,75 %-ного раствора внутрибрюшинно в левую подвздошную область в объеме 0,2 мл, подсчет «корчей» начинали сразу и производили в течение 15 мин. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в правую подвздошную область в дозе 50 мг/кг за 30 мин до введения уксусной

кислоты. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» по сравнению с контрольными животными. Результаты статистически обработаны с вычислением критерия Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при $P < 0,05$. В качестве эталона сравнения использовали нимесулид и метамизол натрия.

В ходе скрининга биологической активности полученных соединений было отобрано наиболее активное производное. Анальгетическая активность полученного соединения оказалась в 3 раза выше метамизола натрия (анальгина) и в 2 раза выше нимесулида, при этом острая токсичность полученного вещества в 2 раза ниже токсичности метамизола натрия.

Таким образом, необходимо дальнейшее исследование данного соединения с целью создания высокоэффективного отечественного лекарственного препарата класса анальгетиков для выхода на фармацевтический рынок.

Библиографический список

1. Вдовина С.В., Мамедов В.А. Успехи химии. – 2008. – Т. 77. – С. 1091–1128.
2. Wan J.-P., Liu Y. Synthesis. – 2010. – P. 3943–3957.
3. Kappe C.O. Multicomponent Reaction. – 2005. – P. 95–120.
4. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Зорина А.А., Вахрин М.И. Журн. органической химии. – 2009. – Т. 45. – № 10. – С. 1591.
5. Прозоровский В.В., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Фармакология и токсикология. – 1987. – Т. 41. – № 4. – С. 497.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К. – 2012. – С. 206.

SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE PYRIMIDINECARBOXAMIDES CLASS SUBSTANCE WITH HIGH ANALGESIC ACTIVITY

N.A. Buzmakova

Perm Pharmaceutical Academy

The new pyrimidine derivatives were synthesized by the modified three-component Biginelli reaction. During the screening study of their biological activities the new substance of pyrimidine-5-carboxamides with high analgesic activity and low toxicity were selected.

Keywords: Biginelli reaction, pyrimidine derivatives, analgesic activity, acute toxicity.

Сведения об авторе

Бузмакова Надежда Альбертовна, аспирант кафедры общей и органической химии, Пермская государственная фармацевтическая академия (ПГФА), 614000, г. Пермь, ул. Полевая, 2; e-mail: ledysummer@mail.ru

Материал поступил в редакцию 25.05.2015 г.