

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-38-42](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-38-42)
УДК 547.854.1



Оригинальная статья / Research article

Синтез и оценка нестероидной противовоспалительной активности N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин- 5-карбоксамидов

Н. А. Бузмакова✉, И. П. Рудакова, Т. М. Замараева, Н. В. Дозморова, Н. В. Слепова

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Бузмакова Надежда Альбертовна. E-mail: ledysummer@mail.ru

ORCID: Н. А. Бузмакова – <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>; И. П. Рудакова – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>; Т. М. Замараева – <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>; Н. В. Дозморова – <https://orcid.org/0000-0001-8768-860X>; Н. В. Слепова – <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>.

Статья поступила: 14.10.2022

Статья принята в печать: 28.11.2022

Статья опубликована: 27.12.2022

Резюме

Введение. Среди производных пиримидина обнаружено большое число новых перспективных биологически активных соединений, обладающих различной фармакологической активностью. Сотрудниками Пермской государственной фармацевтической академии предложен простой и доступный способ синтеза функционализированных тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов, заключающийся в кратковременном сплавлении исходных компонентов. Продукты данной реакции ранее показали высокую анальгетическую и противовоспалительную активность.

Цель. Получить ранее неизвестные функционализированные пиримидины и изучить их анальгетическую, противовоспалительную и жаропонижающую активность.

Материалы и методы. Объекты исследования – 11 соединений N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды, строение которых подтверждено спектральными методами анализа. Оценку биологической активности проводили рекомендованными методами по доклиническому изучению новых фармакологических веществ.

Результаты и обсуждение. В данной работе приведены результаты доклинических испытаний полученных соединений.

Заключение. Некоторые соединения продемонстрировали высокую анальгетическую, противовоспалительную и жаропонижающую активность и могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве перспективных нестероидных противовоспалительных средств.

Ключевые слова: реакция Биджинелли, N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды, анальгетическая активность, противовоспалительная активность, жаропонижающая активность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. А. Бузмакова, Т. М. Замараева, Н. В. Слепова, Н. В. Дозморова осуществили синтез соединений и доказали строение. Н. А. Бузмакова и И. П. Рудакова провели исследование биологической активности соединений. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.

Для цитирования: Бузмакова Н. А., Рудакова И. П., Замараева Т. М., Дозморова Н. В., Слепова Н. В. Синтез и оценка нестероидной противовоспалительной активности N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4-1):38–42. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-38-42](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-38-42)

The Synthesis and Evaluation of Non-steroidal Antiinflammatory Activity of N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides

Nadezhda A. Buzmakova✉, Irina P. Rudakova, Tatiana M. Zamaraeva, Natalia V. Dozmorova,
Nadezhda V. Slepova

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

✉ Corresponding author: Nadezhda A. Buzmakova. E-mail: ledysummer@mail.ru

ORCID: Nadezhda A. Buzmakova – <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>; Irina P. Rudakova – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>; Tatiana M. Zamaraeva – <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>; Natalia V. Dozmorova – <https://orcid.org/0000-0001-8768-860X>; Nadezhda V. Slepova – <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>.

Received: 14.10.2022

Revised: 28.11.2022

Published: 27.12.2022

Abstract

Introduction. New potential biologically active compounds with different pharmacological activities were found among pyrimidine derivatives. Simple and available synthesis of tetrahydropyrimidine-5-carboxamides was developed in Perm State Pharmaceutical Academy. Products of this reaction previously shown high analgesic and anti-inflammatory activities.

© Бузмакова Н. А., Рудакова И. П., Замараева Т. М., Дозморова Н. В., Слепова Н. В., 2022

© Buzmakova N. A., Rudakova I. P., Zamaraeva T. M., Dozmorova N. V., Slepova N. V., 2022

Aim. To get previously unknown functionalized pyrimidines and to study their analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities.

Materials and methods. 11 compounds *N*,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides are objects of research. Their structure has been confirmed by spectroscopy methods. The biological activities were carried out by recommended methods for preclinical study of new pharmacological substances.

Results and discussion. This paper presents the results of preclinical tests of the obtained compounds.

Conclusion. Some compounds demonstrated high analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities and could be recommend for further study as perspective non-steroidal drugs.

Keywords: Biginelly reaction, *N*,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides, analgesic activity, anti-inflammatory activity, antipyretic activity

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Nadezhda A. Buzmakova, Tatiana M. Zamaraeva, Nadezhda V. Slepova and Natalia V. Dozmorova carried out the synthesis of the substances. Nadezhda A. Buzmakova and Irina P. Rudakova conducted studies of the biological activity of compounds. All authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2022.

For citation: Buzmakova N. A., Rudakova I. P., Zamaraeva T. M., Dozmorova N. V., Slepova N. V. The synthesis and evaluation of non-steroidal antiinflammatory activity of *N*,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides. *Drug development & registration*. 2022;11(4-1):38–42. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-38-42](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-38-42)

ВВЕДЕНИЕ

Производные пиримидина играют огромную роль в процессах жизнедеятельности человека, они составляют структурную основу нуклеиновых кислот, входят в состав природных и синтетических лекарственных средств [1]. В литературных источниках имеются данные о наличии у производных пиримидина противовирусной [2, 3], противоопухолевой [4], гипотензивной [5], антиоксидантной, противомикробной активности [6, 7].

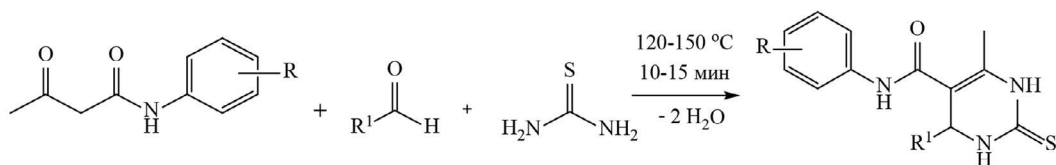
Одним из известных способов получения пиримидиновых оснований является трехкомпонентная реакция Биджинелли [1]. Многокомпонентные реакции чрезвычайно популярны в области синтетической химии, благодаря своей эффективности, безопасности, экономичности [8]. Они позволяют получать продукты со сложной структурой из коммерчески и синтетически доступных реагентов.

Сотрудниками кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России было обнаружено, что трехкомпонентная реакция Биджинелли, в которой в качестве β-дикарбонильного соединения участвуют *N*-замещенные амиды ацетилюксусной кислоты протекает легче и с более высокими выходами,

чем в случае использования эфиров ацетилюксусной кислоты, и в дальнейшем разработан общий доступный метод синтеза карбамоилпроизводных пиримидина реакцией Биджинелли, основанный на сплавлении исходных компонентов [9]. Предыдущие исследования показали, что в ряду *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов целесообразен поиск веществ с анальгетической [9] и противовоспалительной активностью [10]. Помимо этого, анализ потенциальных видов активности по системе PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) у данного ряда соединений показал, что высока вероятность проявления анальгетической, неопиоидной активности ($P_a > 0,6$).

Целью работы является получение ранее неизвестных функционализированных пиримидинов и изучение их биологической активности. Взаимодействием *N*-ариламидов ацетилюксусной кислоты, ариальдегидов, тиомочевины, используя известный подход, осуществлен синтез новых *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (I а-л) (рисунк 1).

Выходы соединений I а-л составляют 63–91 %. Выход образующихся соединений зависит в определенной степени от характера заместителя в ариальде-



R = H (а-в); 2-Cl (г-ж); 2-CH₃ (з, и); 2,4-(CH₃)₂ (к, л); R¹ = C₆H₅ (а); 2-ClC₆H₄ (б); 3-CH₃OC₆H₄ (в); 4-FC₆H₄ (г); 2,4-Cl₂C₆H₃ (д); 4-(CH₃)₂CC₆H₃ (е); 2-FC₆H₄ (ж); 3-HOC₆H₄ (з); 4-C₂H₅OC₆H₄ (и); 4-H₃CC₆H₄ (к); 4-ОНС₆H₄ (л)

Рисунок 1. Схема синтеза соединений I а-л

гиде – в случае присутствия электроноакцепторных заместителей в *орто*- или *пара*- положении наблюдается увеличение выхода продукта реакции, при наличии электронодонорных заместителей наблюдается его снижение.

Соединения (I а-л) представляют собой белые или желтые кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этаноле, ледяной уксусной кислоте, практически нерастворимы в воде. В ИК- и ¹H ЯМР-спектрах количество и характер сигналов соответствует структуре полученных N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов.

В ИК спектрах соединений (I а-л) присутствуют полосы валентных колебаний карбонила амидной группы (1668–1680), связей N–H (3230–3280), C=C (1592–1616), C=S (1200–1210). В протонных спектрах, помимо сигналов ароматических протонов (6.94–7.48 м.д.) и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствуют синглеты протонов метильной (1.97–2.04 м.д.) и амидной групп (9.59–9.64 м.д.), дублеты протонов в 1 (9.22–9.35 м.д.) и 6 положении (5.33–5.63 м.д.), уширенный синглет протона в 3 положении (9.86–10.0 м.д.), что свидетельствует о возможности существования соединений в двух таутомерных формах (рисунок 2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИК-спектры соединений записывали на спектрофотометре Spесord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Bruker 500 (рабочая частота 500,13 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – TMS.

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполняли в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в организации, производящей исследования, которые соответствуют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей¹.

Анальгетическую активность соединений определяли на беспородных мышах массой 20–25 г, содержащихся на обычном рационе вивария, по методике «уксусных корчей» (характерные движения животных, включающие сокращения брюшных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины) [11]. Количество животных в опытной и контрольной группах – 6. Уксусную кислоту вводили в виде 0,75 %-ного раствора внутривбрюшинно в левую подвздошную область в объеме 0,2 мл, подсчет «корчей» начинали сразу и производили в течение 15 мин.

¹ Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203348/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddd518/ Ссылка активна на 21.10.2022.

Исследуемые соединения вводили внутривбрюшинно в правую подвздошную область в дозе 50 мг/кг за 30 мин до введения уксусной кислоты [11]. 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 эталонов сравнения использовали метамизол натрия (АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», Россия) и нимесулид («Нимесил», Laboratorios Menarini S.A., Испания) в дозе 50 мг/кг. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Анальгетическая и противовоспалительная активность N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов

Table 1. Analgesic and anti-inflammatory activity of N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides

Соединение Compound	Количество корчей Number of writhing	% уменьшения корчей % reduction in writhing	Прирост объема стопы через 3 часа, % Increase in foot volume after 3 hours, %	Торможение реакции, % Reaction inhibition, %
а	4,6 ± 2,4*	85,0	15,6 ± 5,5**	79,5
б	12,5 ± 1,8*	59,2	–	–
в	15,7 ± 2,3*	48,7	–	–
г	4,9 ± 1,8*	84,0	29,3 ± 6,9*	81,5
д	12,8 ± 5,3*	58,2	–	–
е	10,2 ± 2,8*	64,1	14,2 ± 4,2**	81,5
ж	6,2 ± 2,1*	79,7	20,9 ± 5,9*	72,8
з	10,4 ± 2,4	66,0	38,7 ± 7,6*	49,5
и	9,1 ± 2,6*	70,3	57,8 ± 7,7	24,6
к	17,8 ± 2,8*	41,8	–	–
л	7,2 ± 1,7*	76,5	34,2 ± 6,2*	55,4
Метамизол натрия Metamizole sodium	16,0 ± 3,5*	47,7	–	–
Нимесулид Nimesulide	7,5 ± 2,2*	75,5	33,9 ± 6,8*	55,7
Контроль Control	30,6 ± 2,2	–	76,6 ± 7,1	–

Примечание. * Различие достоверно по сравнению с контролем при *p* < 0,05.

** Различие достоверно по сравнению с нимесулидом при *p* < 0,05.

Note. * The difference is significant in comparison with the control at *p* < 0.05.

** The difference is significant in comparison with nimesulide at *p* < 0.05.

Противовоспалительную активность соединений с наиболее высокой анальгетической активностью (I а, г, е, ж, з, и, л) исследовали на «карагениновой модели», по оценке прироста объема стопы крыс после введения флогенного агента. Исследование проводилось на нелинейных половозрелых крысах массой 180–250 г, обоего пола, группа включала 6 животных.

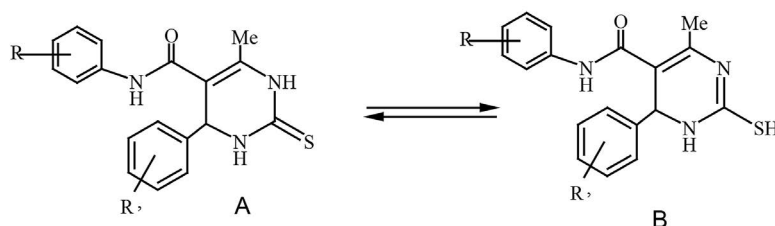


Рисунок 2. Возможность существования соединений в двух таутомерных формах

Таблица 2. Жаропонижающая активность *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов

Table 2. Antipyretic activity of *N*,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides

Препарат Drug	Температура тела в градусах Body temperature in degrees					
	Исходная Initial	Срок после введения пирогенала, ч The period after the introduction of pyrogenal, h				
		1	2	3	4	
Контроль Control	37,1 ± 0,3	37,8 ± 0,4 $p > 0,05$	38,5 ± 0,2 $p < 0,05^*$	38,2 ± 0,1 $p < 0,05^*$	37,1 ± 0,3 $p > 0,05$	
Ацетилсалициловая кислота Acetylsalicylic acid	37,3 ± 0,3	38,0 ± 0,2 $p < 0,05^*$ $p' > 0,05$	38,0 ± 0,2 $p < 0,05^*$ $p' > 0,05$	37,5 ± 0,1 $p > 0,05$ $p' < 0,05^*$	37,5 ± 0,1 $p > 0,05$ $p' > 0,05$	
Соединение I г Compound I g	37,8 ± 0,1	38,2 ± 0,2 $p > 0,05$ $p' > 0,05$ $p'' > 0,05$	36,3 ± 0,3 $p < 0,001^*$ $p' < 0,001^*$ $p'' < 0,002^*$	36,8 ± 0,3 $p < 0,02^*$ $p' < 0,001^*$ $p'' < 0,05^*$	36,9 ± 0,2 $p < 0,001^*$ $p' > 0,05$ $p'' < 0,02^*$	
Соединение I а Compound I a	37,9 ± 0,2	38,2 ± 0,4 $p > 0,05$ $p' > 0,05$ $p'' > 0,05$	36,8 ± 0,1 $p < 0,001^*$ $p' < 0,001^*$ $p'' < 0,001^*$	37,0 ± 0,2 $p < 0,02^*$ $p' < 0,001^*$ $p'' < 0,05^*$	36,9 ± 0,2 $p < 0,01^*$ $p' > 0,05$ $p'' < 0,02^*$	

Примечание. p – достоверность различий в сравнении с исходным уровнем.

p' – достоверность различий в сравнении с контролем.

p'' – достоверность различий в сравнении с ацетилсалициловой кислотой.

* Статистически значимое отличие.

Note. p – significance of differences in comparison with the baseline.

p' – significance of differences in comparison with control.

p'' – significance of differences in comparison with acetylsalicylic acid.

* Statistically significant difference

Острую воспалительную реакцию воспроизводили субплантарным введением 0,1 мл 1 % раствора каррагина (сульфатированный полисахарид из ирландского морского мха). Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 ч после индукции воспаления по изменению объема лапы (онкометрически) [12]. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг за 30 минут до введения флогогенного агента.

Противовоспалительный эффект, оцениваемый по уменьшению отека, выражали в процентах к контролю. Контролем служили животные не получавшие препарата. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента. Препаратом сравнения выступал нимесулид в дозе 50 мг/кг («Нимесил», Laboratorios Menarini S.A., Испания). Результаты приведены в таблице 1.

Жаропонижающие свойства соединений оценивали по их способности оказывать гипотермический эффект у животных с лихорадкой.

Опыты проводили на крысах обоего пола, массой 180–200 г. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси с 1 % крахмальной слизью. Каждое соединение изучали на 6 крысах. Контрольным животным вводили физиологический раствор. Гипертермию у крыс вызывали внутривенным введением пирогенала в дозе 50 мкг/кг массы тела за 1 час до введения препарата [11]. Измерение температуры тела проводили в прямой кишке с помощью электронного термометра ежесекундно на протяжении 4 часов после введения пирогенала. О жаропонижающей активности препарата судили по его способности ослаблять гипертермическую реакцию у крыс. Оценку действия проводили через 1 час после внутрибрюшинного введения препарата на фоне максимального повышения температуры и в динамике. Препаратом сравнения – ацетилсалициловая кислота (ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика», Россия), как наиболее популярное жаропонижающее средство. Данные приведены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Как видно из приведенных результатов, все исследуемые соединения обладают анальгетической активностью, достоверно уменьшают количество корчей. Достоверно большее уменьшение корчей по сравнению с метамизолом натрия вызывают вещества I а, г, ж, л., их активность сопоставима с нимесулидом.

Профилактическое введение исследуемых соединений достоверно вызывает торможение воспалительной реакции по сравнению с контролем. Соединение I и не вызывает достоверного уменьшения объема стопы после введения каррагенина по сравнению с контрольной группой. В то время, как соединения I а, е достоверно превышают эффект нимесулида.

При изучении жаропонижающей активности обнаружено, что оба исследованных соединения показали достоверный жаропонижающий эффект по сравнению с препаратом сравнения – ацетилсалициловой кислотой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволили выявить новые соединения обладающие анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активностью. Отмечено, что в случае присутствия в структуре соединений разветвленных алкильных заместителей в ароматическом альдегиде и галогенов наблюдается более выраженное НПВС – действие. Таким образом, поиск соединений с биологической активностью среди производных N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов является перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heravi M., Zadsirjan V. Recent Advances in Applications of Name Reactions in Multicomponent Reactions. Amsterdam: Elsevier; 2020. 438 p.
2. Matos L. H. S., Masson Flá. T., Simeoni L. A., Homem-de-Mello M. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. *European J. of Med. Chem.* 2018;143:1779–1789. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.10.073.
3. Kaoukabi H., Kabri Y., Curti C. Taourirte M., Rodriguez-Ubis J. C., Snoeck R., Graciela A., Vanelle P., Lazrek H. B. Dihydropyrimidinone/1,2,3-triazole hybrid molecules: Synthesis and anti-varicella-zoster virus (VZV) evaluation. *European J. of Med. Chem.* 2018;155:772–781. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.06.028.
4. Barbosa F. A. R., Siminski T., Canto R. F. S., Almeida G. M., Mota N., Ourique F., Pedrosa R. C., Braga A. L. Novel pyrimidinic selenourea induces DNA damage, cell cycle arrest, and apoptosis in human breast carcinoma. *European J. of Med. Chem.* 2018;155:503–515. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.06.026.
5. Teleb M., Rizk O. H., Zhang F.-X., Fronczek F. R., Zamponi G. W., Fahmy H. Design, synthesis and pharmacological evaluation of some substituted dihydropyrimidines with L-/T-type Calcium Channel blocking activities. *Bioorg. Chem.* 2018;83:354–366. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.10.054.
6. Khaldi-Khellafi N., Makhoulfi-Chebli M., Oukacha-Hikem D., Bouaziz S. T., Lamara K. O., Idir T., Benazzouz-Touami A., Dumas F. Green synthesis, Antioxidant and antibacterial activities of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidinones/thiones derivatives of curcumin. Theoretical calculations and mechanism study. *J. of Mol. Struct.* 2019;1181:261–269. DOI 10.1016/j.molstruc.2018.12.104.
7. Nouredin S. A., El-Shishtawy R. M., Al-Footy K. O. Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs.

European J. of Med. Chem. 2018;182: 111631. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111631.

8. Dangolani S. K., Niknama E., Shahraki O., Khalafi-Nezhad A. Unexpected dihydropyridinium derivatives using a multicomponent reaction containing unprotected amino acids. *Journal of Molecular Structure.* 2021;1245:131061. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131061.
9. Гейн В.Л., Замаева Т.М., Бузмакова Н.А., Сыропятов Б.Я., Аликина Н.В. Синтез и анальгетическая активность N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов. *Химико-фармацевтический журнал.* 2016;50(4):19–21. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-4-19-21.
10. Бузмакова Н.А., Рудакова И.П., Замаева Т.М. Синтез и противовоспалительная активность N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов. *Химико-фармацевтический журнал.* 2021;55(8):21–24. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-8-21-24.
11. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
12. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Изд-во Медицина; 2005. 826 с.

REFERENCES

1. Heravi M., Zadsirjan V. Recent Advances in Applications of Name Reactions in Multicomponent Reactions. Amsterdam: Elsevier; 2020. 438 p.
2. Matos L. H. S., Masson Flá. T., Simeoni L. A., Homem-de-Mello M. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. *European J. of Med. Chem.* 2018;143:1779–1789. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.10.073.
3. Kaoukabi H., Kabri Y., Curti C. Taourirte M., Rodriguez-Ubis J. C., Snoeck R., Graciela A., Vanelle P., Lazrek H. B. Dihydropyrimidinone/1,2,3-triazole hybrid molecules: Synthesis and anti-varicella-zoster virus (VZV) evaluation. *European J. of Med. Chem.* 2018;155:772–781. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.06.028.
4. Barbosa F. A. R., Siminski T., Canto R. F. S., Almeida G. M., Mota N., Ourique F., Pedrosa R. C., Braga A. L. Novel pyrimidinic selenourea induces DNA damage, cell cycle arrest, and apoptosis in human breast carcinoma. *European J. of Med. Chem.* 2018;155:503–515. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.06.026.
5. Teleb M., Rizk O. H., Zhang F.-X., Fronczek F. R., Zamponi G. W., Fahmy H. Design, synthesis and pharmacological evaluation of some substituted dihydropyrimidines with L-/T-type Calcium Channel blocking activities. *Bioorg. Chem.* 2018;83:354–366. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.10.054.
6. Khaldi-Khellafi N., Makhoulfi-Chebli M., Oukacha-Hikem D., Bouaziz S. T., Lamara K. O., Idir T., Benazzouz-Touami A., Dumas F. Green synthesis, Antioxidant and antibacterial activities of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidinones/thiones derivatives of curcumin. Theoretical calculations and mechanism study. *J. of Mol. Struct.* 2019;1181:261–269. DOI 10.1016/j.molstruc.2018.12.104.
7. Nouredin S. A., El-Shishtawy R. M., Al-Footy K. O. Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. *European J. of Med. Chem.* 2018;182: 111631. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111631.
8. Dangolani S. K., Niknama E., Shahraki O., Khalafi-Nezhad A. Unexpected dihydropyridinium derivatives using a multicomponent reaction containing unprotected amino acids. *Journal of Molecular Structure.* 2021;1245:131061. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131061.
9. Gein V. L., Zamaraeva T. M., Buzmakova N. A., Syropyatov B. Y., Alikina N. V. Synthesis and analgesic activity of N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2016;50(4):19–21. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-4-19-21.
10. Buzmakova N. A., Rudakova I. P., Zamaraeva T. M. Synthesis and anti-inflammatory activity of N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2016;50(4):19–21. (In Russ.) DOI 10.30906/0023-1134-2016-50-4-19-21.
11. Mironov A. N., Bunatyan N. D. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Moscow: Grif and K; 2012. 944 p. (In Russ.)
12. Khabriev R. U. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: izd-vo Medicina; 2005. 826 p. (In Russ.)