

## Синтез гидрофильных форм 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов и оценка их острой токсичности *in silico* и *in vivo*

© Колесник<sup>+</sup> Денис Андреевич, Куваева\* Елена Владимировна,  
Яковлев Игорь Павлович, Кириллова Евгения Никитична  
И Семакова Тамара Леонидовна

Кафедра органической химии. Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, ул. Профессора Попова, 14. г. Санкт-Петербург, 197376. Россия.  
Тел.: (812) 221-42-00. E-mail: denis.kolesnik@spcpu.ru.

\*Ведущий направление, <sup>+</sup>Поддерживающий переписку

**Ключевые слова:** гидрофильные формы, 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-оны, острая токсичность, GUSAR, скрининг.

### Аннотация

Соединения, в основе строения которых лежит пиримидиновый цикл, обладают широким спектром биологической активности. Многие из них зарекомендовали себя на фармацевтическом рынке как эффективные и безопасные лекарственные средства – гефитиниб (цитостатическое средство), пирантел (антигельминтное средство), диоксометилтетрагидропиримидин (анаболическое средство). Таким образом, синтез новых веществ, содержащих пиримидиновое ядро, а также исследование их биологической активности является перспективным и актуальным направлением в фармацевтической отрасли. Однако низкая растворимость многих производных пиримидина в воде является большим недостатком с точки зрения создания новых лекарственных препаратов. Для решения этой проблемы можно целенаправленно изменять баланс липофильно-гидрофильных характеристик соединений. Например, синтезировать соли, обладающие хорошей растворимостью. Поэтому целью настоящей работы является получение водорастворимых форм 2,3-диарил-5-(алкил/фенил)-6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов, доказательство их строения методом ЯМР-спектроскопии, а также оценка острой токсичности *in silico* и *in vivo*.

В качестве способа получения новых 1,2-диарил-5-(алкил/фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олятов натрия предложен метод кислотно-основного взаимодействия между 2,3-диарил-5-(алкил/фенил)-6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онами и эквимолярным количеством гидроксида натрия. Строение целевых продуктов доказано спектроскопией ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C.

Осуществлён скрининг острой токсичности синтезированных структур с использованием инсталлированного программного обеспечения – GUSAR, а также установлены экспериментальные значения среднетельных доз для ряда соединений на лабораторных животных с использованием инсталлированного программного обеспечения STATISTICA 7.0, которое использует для расчёта LD<sub>50</sub> метод наименьших квадратов. Установлено, что прогнозируемые и экспериментально полученные значения LD<sub>50</sub> (мг/кг) коррелируют между собой и позволяют отнести синтезированные соединения к классу – «умеренно опасные».