


## Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_16-30  
EDN: CFSWFH**ОБЗОР ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ****А. С. Чиряпкин** 

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ВолгГМУ, Пятигорск, Россия

 Чиряпкин Алексей Сергеевич — alexey.chiriapkin@yandex.ru

Производные пиримидина представляют собой обширный класс органических соединений, которые содержат в своей структуре шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положениях 1 и 3. Вещества данной группы обладают широким спектром фармакологической активности, что позволяет рассматривать ядро пиримидина в качестве перспективного скаффолда для разработки новых биологически активных соединений. В статье приводится анализ литературных данных применяемых в медицинской практике производных пиримидина. Например, вещества с противовирусной, психотропной, противомикробной, противоопухолевой, антигрибковой, противопаразитарной и анаболической активностью. Основываясь на взаимосвязи структура-активность пиримидиновых структур действующих лекарственных средств, а также других соединений, которые рассматриваются в качестве кандидатов для разработки новых медикаментов, представляется возможным проводить поиск и молекулярное конструирование соединений с желаемыми видами фармакологической активности. Тем самым систематизированный анализ производных пиримидинов с фармакологической точки зрения может служить основой для дальнейшего поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пиримидины, фармакологическая активность, медицина, фармация.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Чиряпкин А.С. Обзор производных пиримидина как фармакологически активных соединений // *Juvenis scientia*. 2022. Том 8. № 5. С. 16-30. DOI: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_16-30. EDN: CFSWFH.

## Review article

DOI: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_16-30  
EDN: CFSWFH**REVIEW OF PYRIMIDINE DERIVATIVES AS PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS****A. S. Chiriapkin** 

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

 Chiriapkin Alexey — alexey.chiriapkin@yandex.ru

Pyrimidine derivatives represent an extensive class of organic compounds that contain in their structure a six-membered heterocycle with two nitrogen atoms at positions 1 and 3. Substances of this group have a wide range of pharmacological activity, which makes it possible to consider the pyrimidine core as a promising scaffold for the development of new biologically active compounds. The article provides an analysis of the literature data of pyrimidine derivatives used in medical practice. For example, there are substances with antiviral, psychotropic, antimicrobial, antitumor, antifungal, antiparasitic and anabolic activity. Based on the structure-activity relationship of pyrimidine structures of active drugs, as well as other compounds that are considered candidates for the development of new drugs, it is possible to search for and design compounds with the desired types of pharmacological activity. Thus, a systematic analysis of pyrimidine derivatives from a pharmacological point of view can serve as a basis for further search for new highly effective and safe medicines.

**KEYWORDS:** pyrimidines, pharmacological activity, medicine, pharmacy.**FOR CITATION:** Chiriapkin AS. Review of pyrimidine derivatives as pharmacologically active compounds. *Juvenis scientia*. 2022;8(5):16-30. DOI: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_16-30.

В ходе многолетних исследований производных пиримидина было установлено, что они обладают разнообразными видами биологической активности. Тем самым эта группа органических соединений является перспективной основой для целенаправленного синтеза новых фармакологически активных структур [1, 2]. Пиримидин представляет собой ароматический шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положениях 1 и 3. Часто в биологически активных соединениях пиримидиновый гетероцикл в 4-м положении содержит атом кислорода, такая химическая структура называется пиримиди-4-он, или же можно

встретить в литературных источниках ее наименование как пиримидон [3]. Помимо этого, ядро пиримидина часто встречается с двумя атомами кислорода, как например, в структуре азотистых оснований. Подобные структурные фрагменты называют пиримидин-2,4-дионами. Стоит отметить, что пиримидин может включаться в структуру путем конденсации с другими насыщенными или ненасыщенными ароматическими системами. Так, например, формируется обширная группа органических соединений, в которых ядро пиримидина бензанилировано — 2-хиназолинон и 4-хиназолинон [4, 5]. Из этого следует, что конструирование новых производных пиримидина является с химической точки зрения многовариационным. Путем использования логико-структурного подхода представляется возможным создавать молекулы с разнонаправленным фармакологическим эффектом [6, 7]. Наиболее часто встречаемые вариации пиримидиновых структур в биологически активных соединениях приведены на рисунке 1.

Производные пиримидина представлены различными эндогенными веществами,

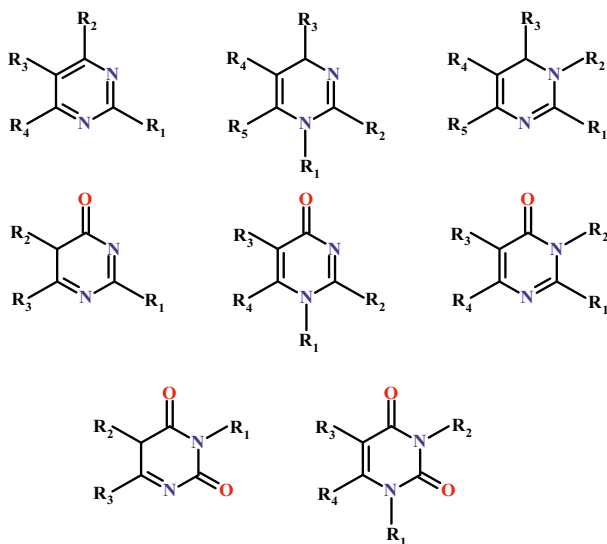


Рисунок 1. Наиболее часто встречаемые вариации пиримидиновых структур в биологически активных соединениях

как животного, так и растительного происхождения. Например, в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) два из четырех встречающихся в структуре азотистых оснований представлены тиминном и цитозинном, которые в своем строении содержат пиримидин. Также в рибонуклеиновой кислоте (РНК) содержится другое азотистое основание — урацил [8, 9]. Пиримидиновое ядро входит в строение витаминов, таких, например, как витамин В<sub>1</sub>. Стоит также отметить, что некоторые коферменты можно отнести к производным пиримидина (например, флавинаденидинуклеотид, рибофлавин-5-фосфат и тиаминпирофосфат). В объектах растительного происхождения пиримидиновый фрагмент встречается в структуре алкалоидов — например, в чайных листьях, бобах какао, в семенах и плодах паулина купана [10, 11]. Помимо этого, пиримидиновое ядро входит в структуру различных соединений, используемых в медицинской практике, как противомикробные, противовирусные, снотворные, противоопухолевые и другие средства [12]. Таким образом, получение биологически активных соединений в ряду производных

пиримидина является актуальной задачей фармации. Это позволит расширить арсенал потенциальных кандидатов для разработки на их основе новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

### ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

Наиболее широкое применение в медицинской практике производные пиримидина нашли как противовирусные лекарственные средства. Это главным образом связано с тем, что в их структуре находится фрагмент пурина и пиримидин-2,4-диона, которые обуславливают схожесть их строения с нуклеотидами. В качестве примера на рисунке 2 представлены химические формулы активных веществ лекарственных средств, используемых для лечения различных вирусных заболеваний.

Ацикловир относится к группе синтетических аналогов гуанозина (пуринового нуклеозида), который проявляет высокую избирательную активность против вирусов герпеса. Результаты исследования говорят о высокой эффективности ацикловира против вируса простого герпеса — *Herpes simplex* 1 и 2 типов; против вируса *Varicella zoster*, являющегося возбудителем ветряной оспы,

а также опоясывающего герпеса — *Herpes zoster*. При более высоких концентрациях соединения происходит ингибирование вируса Эпштейна-Барр (*Human gammaherpesvirus 4*). Ацикловир проявляет умеренную активность в отношении цитомегаловируса. Его механизм действия основан на фосфорилировании молекулы и ее дальнейшей трансформации в фосфат, который встраивается в цепочку вирусной ДНК и тем самым блокирует ее синтез посредством конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы. Как правило, ацикловир хорошо переносится пациентами. Чаще всего могут появляться нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы: тошнота, рвота, диарея, головная боль и головокружение, реже могут быть нарушения работы кровяной системы и другие побочные эффекты [13, 14]. В качестве пролекарства ацикловира используется валацикловир, представляющий собой L-валиновый сложный эфир ацикловира. В печени и кишечнике он превращается в ацикловир и L-валин. Предполагают, что такая трансформация осуществляется под воздействием фермента валацикловиргидролазы. В остальном

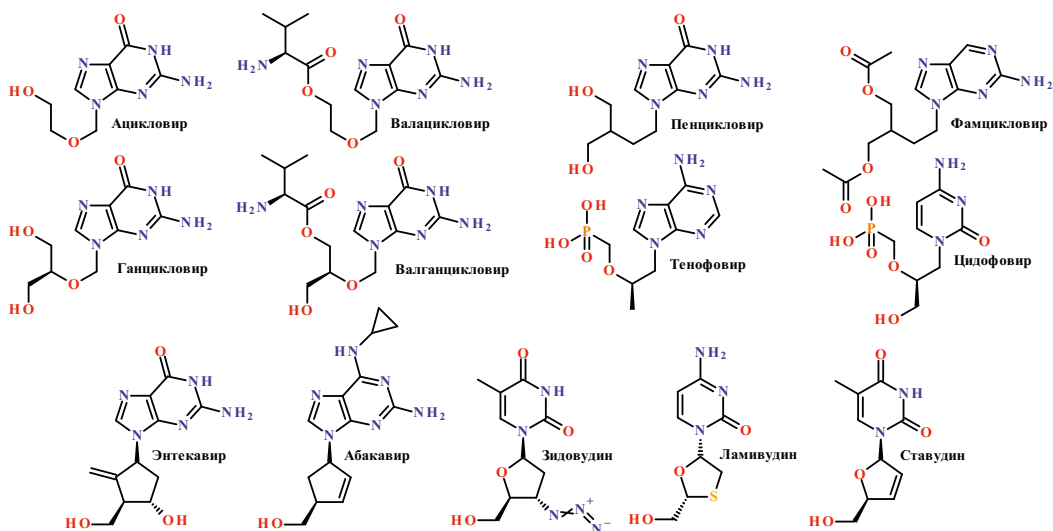


Рисунок 2. Химические формулы противовирусных лекарственных средств с пиримидиновым гетероциклом

по фармакодинамическому действию, показаниям к применению, побочным эффектам и т. д. валацикловир схож с ацикловиром, так как является его предшественником [15, 16].

Другим производным пириимидина, используемым для терапии вирусных инфекций, является ганцикловир. Он относится к синтетическим аналогам 2-дезоксигуанозина. Механизм его действия основан на его фосфорилировании с дальнейшим конкурентным ингибированием синтеза вирусной ДНК. В общем, ганцикловир схож по фармакологическим эффектам с ацикловиром, но его еще применяют при цитомегаловирусной инфекции, в т. ч. при СПИД [17]. Для ганцикловира по сравнению с ацикловиром более характерны нарушения со стороны кроветворения. К пролекарству ганцикловира относится валганцикловир, который представляет собой L-валиловый эфир ганцикловира. В связи с этим у него аналогичные с ганцикловиром показания к применению и другие лекарственные характеристики [18].

В качестве противовирусного средства для наружного применения в виде 1% крема при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, можно использовать пенцикловир, который, как и вышеуказанные соединения, относится к группе синтетических аналогов гуанозина. Стоит отметить, что сродство пенцикловира к вирусной тимидинкиназе примерно в 200 раз выше, чем к тимидинкиназе клеток человека. Тимидинкиназа превращает пенцикловир в его трифосфатную форму, обладающую фармакологической активностью [19]. Применяется данное лекарственное средство, главным образом, при герпетическом поражении кожи с локализацией процесса на губах и лице. Пролекарством пенцикловира является фамцикловир. Его можно встретить на отечественном фармацевтическом рынке в виде таблетированной лекарственной формы. Фамцикловир представляет собой 6-дезоксидиацетиловый аналог пенцикловира. Препарат обладает противовирусной активностью в отношении вирусов герпеса человека, вируса

Эпштейна-Барр и цитомегаловируса. Фамцикловир применяется в случае опоясывающего герпеса с поражений глаз (вызывается вирусом *Varicella zoster*) [20].

Стоит также отметить в качестве нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы такой лекарственный препарат, как тенофовир. Его фосфатная форма, образуемая в организме человека, ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ и вируса гепатита В. Данный препарат часто применяется при сочетании этих двух вирусных заболеваний у пациентов. Выпускается в виде таблеток и гранул. Входит в состав таких комбинированных препаратов, как Трувада, Атрипла и Комплера. Для перорального применения выпускается в виде соли дизопроксила fumarата или соединения с алафенамидом [21]. Другим активным противовирусным соединением с остатком фосфорной кислоты является цидофовир. Его назначают при цитомегаловирусном ретините у взрослых с синдромом приобретенного иммунодефицита. Главным недостатком цидофовира является его выраженная нефротоксичность, в связи с чем этот препарат назначают в комплексе с пробенецидом для снижения негативного влияния на почки. Механизм действия цидофовира основан на подавлении репликации вируса путем избирательного ингибирования вирусных ДНК-полимераз [22].

Другим противовирусным соединением с фрагментом пуриновых нуклеозидов является энтекавир. Он выпускается в виде таблеток или раствора и применяется при вирусном гепатите В, так как обладает выраженной селективной ингибирующей активностью в отношении полимеразы вируса гепатита В. Нежелательные реакции на лекарственный препарат чаще всего проявляются головной болью, тошнотой и повышением уровня глюкозы в крови. Всемирной организацией здравоохранения энтекавир включен в список основных лекарственных средств [23].

К группе синтетических карбоциклических нуклеозидов относится абакавир, который превращается в ходе фосфорилирующих ре-

акций в организме человека в деоксирибозин-5-трифосфат, способный оказывать ингибирующий эффект на обратную транскриптазу ВИЧ. Это действие позволяет его использовать для лечения и профилактики ВИЧ/СПИД в составе комбинированной терапии. Он быстро всасывается при пероральном применении, его биодоступность составляет около 83%. Препарат обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [24].

Первым антиретровирусным препаратом является зидовудин. Он применяется при ВИЧ-инфекции, так как его биологически активная трифосфатная форма ингибирует обратную транскриптазу вируса, что приводит к нарушению синтеза ДНК возбудителя заболевания. В связи с высоким коммерческим успехом препарата были разработаны и другие ингибиторы обратной транскриптазы со схожим химическим строением, например, ламивудин и ставудин, которые также эффективны против ВИЧ-инфекции [25]. Ставудин включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Российской Федерации. Стоит отметить, что применение ставудина может приводить к периферической нейропатии и вызывать липодистрофию. Ламивудин возможно использовать для терапии хронической формы вирусного гепатита В [26].

Как видно из представленных выше данных, производные пириимидина в виде фрагментов пурина и пириимидин-2,4-диона являются высокоэффективными противовирусными лекарственными средствами, что позволяет конструировать на их основе новые биологически активные соединения.

### ПСИХОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ

Большой группой органических соединений, применяемых в медицинской практике,

являются производные 2,4,6-тригидроксипириимидина (барбитуровой кислоты). Данное соединение было синтезировано Адольфом фон Байером в 1864 г. в результате конденсации мочевины с малоново́й кислотой. Механизм действия барбитуратов одинаков и заключается в угнетении центральной нервной системы (ЦНС) путем повышения чувствительности ГАМК-рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте. ГАМК-рецептор представляет собой ионный канал, встречающийся в синапсах нервной системы. Молекулярный механизм реализуется за счет взаимодействия барбитуратов с так называемым специфичным барбитуратным сайтом связывания ГАМК-рецептора. Это приводит к молекулярному каскаду реакций и итоговому раскрытию нейрональных каналов для ионов хлора, что способствует увеличению их поступления в клетку [27]. В результате этого молекулярного взаимодействия реализуется тормозное влияние барбитуратов на ЦНС.

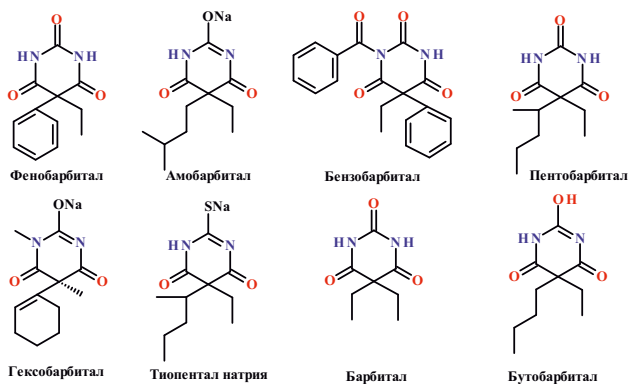


Рисунок 3. Химические формулы производных 2,4,6-тригидроксипириимидина (барбитураты)

На рисунке 3 представлены в качестве примера химические формулы производных 2,4,6-тригидроксипириимидина. Так, фенобарбитал снижает возбудимость нейронов эпилептогенного очага и, как следствие, распространение нервных импульсов в коре головного мозга. Также происходит общее угнетение функций центральной нервной

системы и, в частности, дыхательного центра. При применении препарата происходит снижение тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. В связи с угнетением активности ЦНС фенобарбитал обладает противосудорожным, седативным, снотворным, миорелаксирующим действием. Назначают данный лекарственный препарат при эпилепсии, спазмолитическом параличе, нарушении процессов сна, возбуждении, тревоге и панических состояниях [28]. В качестве производного фенобарбитала можно рассматривать бензобарбитал, который в отличие от него обладает меньшим снотворным эффектом. Бензобарбитал был разработан в СССР в 1959 году путем введения в молекулу фенобарбитала остатка бензойной кислоты [29].

Другим интересным представителем группы барбитуратов является амобарбитал, который обладает продолжительным снотворным действием и оказывает миорелаксирующий эффект [30]. Также для наркоза ранее использовался пентобарбитал, хотя чаще всего его назначают при нарушениях сна. Кроме того, данный лекарственный препарат применялся в США для осуществления смертельной казни путем инъекции [31]. В медицинской практике для осуществления неингаляционного наркоза широко использовали гексобарбитал. В плазме крови солевая водораствори-

мая форма гексобарбитала превращается в липофильную форму, которая уже может легко проникать через гематоэнцефалический барьер. Для проведения кратковременных хирургических вмешательств и лечения больших эпилептических припадков применяли тиопентал натрия. По сравнению с гексобарбиталом он сильнее стимулирует блуждающий нерв, что может приводить к обильной секреции слизи, ларингоспазму и другим проявлениям ваготонии [32]. Одним из наиболее известных производных барбитуровой кислоты является барбитал, который ранее широко применяли как снотворное средство. Он оказывает небольшое миорелаксирующее действие. В терапевтических дозах барбитал не угнетает функционирование дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности человека. Однако, при его длительном использовании у пациентов происходит нарушение структуры сна, а именно дисбаланс в соотношении быстрой и медленной фаз сна. Менее распространенный препарат, бутобарбитал, также ранее использовался в качестве снотворного средства [33].

### ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Наличие пиримидинового ядра в структуре эндогенных азотистых оснований позволяет создавать синтетические аналоги нуклеоти-

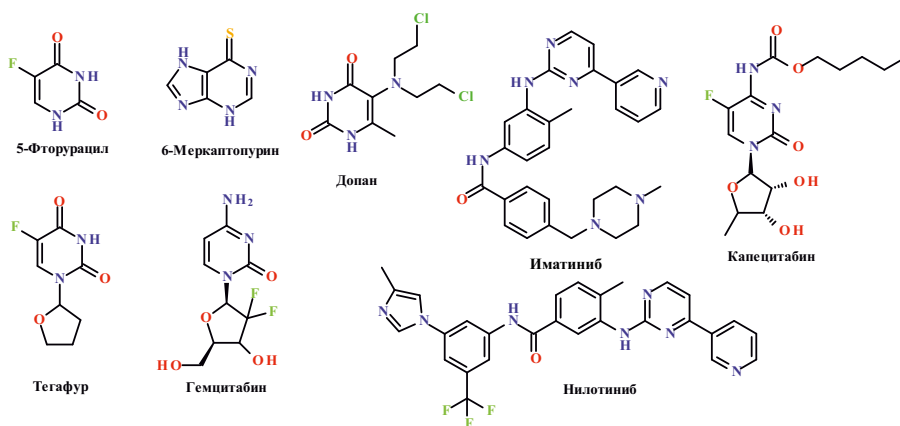


Рисунок 4. Химические формулы производных пиримидина, обладающих противоопухолевой активностью

дов или близких к их строению соединений, которые применяются для цитостатического воздействия на клетки с опухолевым генетическим дефектом. Среди противоопухолевых соединений такие структуры выделяют в отдельную группу, называемую антиметаболитами. Они в клетках вступают в конкуренцию с нормальными метаболитами, замещают их и в результате нарушают процессы синтеза нуклеиновых оснований ДНК и РНК. По химическому строению они делятся на аналоги пиримидинов (например, лефлуномид, азациитидин, капецитабин, цитарабин, децитабин, фторурацил, гемцитабин, тегафур) и на аналоги имидазо [4,5-d] пиримидина — пурина (например, азатиоприн, кладибрин, клофарабин, флударабин, меркаптопурин, неларабин, пентостатин, тиогуанин) [34]. На рисунке 4 представлены некоторые представители антиметаболитов, алкилирующих веществ и других противоопухолевых соединений.

Антиметаболитом урацила является 5-фторурацил, в организме трансформирующийся во фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы. Активный метаболит 5-фторурацила может конкурентно встраиваться в нуклеиновые кислоты, при этом образуются дефектные РНК, и тем самым происходит угнетение деления опухолевых клеток. 5-фторурацил применяется при опухолях различной локализации. Как и для любого цитостатического препарата, для него характерны многочисленные побочные эффекты, такие как анемия, лейкопения, гемorragии, невриты, дерматиты и другие [35]. Пролечением 5-фторурацила является тегафур. За счет наличия в своей структуре тетрагидрофурана он обладает в разы более высокой липофильностью, чем 5-фторурацил, что позволяет соединению быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и биологические мембраны клеток организма [36]. К другим пролекарствам 5-фторурацила относится капецитабин.

Это соединение под воздействием тимидинфосфорилазы превращается непосредственно в 5-фторурацил. В качестве аналога пиримидина используется гемцитабин, который назначают для терапии, например, рака яичников и яичек, молочных желез, легких, поджелудочной железы и мочевого пузыря. Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления инфузионного раствора. Аналог пурина 6-меркаптопурин применяется, в основном, при онкогематологических заболеваниях, таких как миелобластные и лимфобластные лейкозы [37].

Среди противоопухолевых производных пиримидина можно выделить допан (урамустин), который относится к группе алкилирующих лекарственных средств. Механизм его действия заключается в алкилировании ДНК преимущественно в злокачественных клетках, так как они обладают большей митотической активностью. В итоге возникают дефекты при образовании ДНК, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. Препарат применяется для лечения онкогематологических заболеваний [38].

Среди производных пиримидина в качестве противоопухолевых средств используют также нилотиниб и иматиниб. Эти соединения относятся к ингибиторам тирозинкиназы. Они эффективно ингибируют тирозинкиназную активность Vcr-Ab1 онкопротеина лейкозных клеток, содержащих филадельфийскую хромосому. Кроме того, иматиниб является ингибитором рецепторов тирозинкиназы для фактора роста тромбоцитов и фактора стволовых клеток. Нилотиниб и иматиниб главным образом назначают для лечения положительного по филадельфийской хромосоме миелолейкоза [39].

#### **ПРОТИВОМИКРОБНАЯ, АНТИГРИБКОВАЯ И ПРОТИВОПАЗИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ**

Среди соединений, используемых в медицинской практике как антимикробные, противогрибковые и противопаразитарные лекарственные средства, имеются структуры



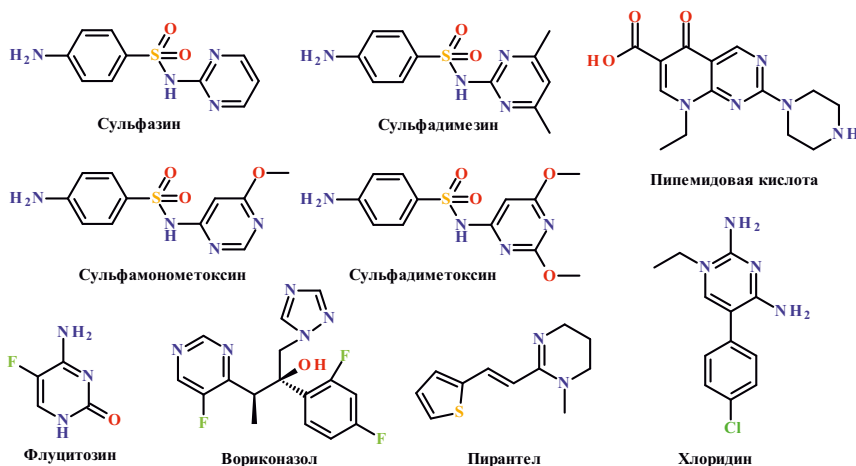


Рисунок 5. Химические формулы противомикробных, антигрибковых и противопаразитарных лекарственных средств с ядром пиримидина

с пиримидиновым ядром (рисунок 5). Пиримидин встречается в группе сульфаниламидных противомикробных средств, которые являются производными пара-аминобензолсульфамида: сульфазин, сульфадимезин, сульфамонетоксин и сульфадиметоксин. Реализация их фармакологического действия связана с конкурентным антагонизмом с пара-аминобензойной кислотой и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов [40]. Сульфазин активно использовался для лечения грамположительных и грамотрицательных бактериальных инфекций, а также при токсоплазмозе и в комплексном лечении лекарственно-устойчивых форм малярии. Биодоступность сульфазина в виде пероральных лекарственных форм составляет около 80% [41]. Что касается сульфадимезина, то он также обладает широким антимикробным спектром биологической активности. Он активен, например, в отношении пневмококков, стафилококков, кишечной палочки, возбудителей сальмонеллеза и кокцидиоза. Сульфадимезин широко применяется в ветеринарной практике [42]. Сульфамонетоксин и суль-

фадиметоксин являются сульфаниламидами длительного действия, которые эффективны против широкого ряда микроорганизмов. Из побочных эффектов наиболее часто встречаются симптомы диспепсии, головная боль, лейкопения и нарушение функции почек [43].

Для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы используется пипемидовая кислота, которая эффективна против большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий. Данное соединение относится к группе хинолонов. Пипемидовая кислота связывается с ферментом ДНК-гиразой, которая участвует в процессе репликации ДНК. Высокие концентрации лекарственного препарата наблюдаются в почках и предстательной железе, а его выведение осуществляется через почки в неизменном виде, чем и обусловлено его применение для лечения заболеваний мочеполовой системы [44].

Противогрибковой активностью обладают такие производные пиримидина, как, например, флуцитозин и вориконазол. Флуцитозин является фторированным пиримидином, метаболит которого встраивается в РНК патогенного организма вместо урацила, что приводит к нарушению синтеза его белков. Также

флуцитозин ингибирует тимидилатсинтазу, что негативно сказывается на синтезе ДНК возбудителей микозов. Данный лекарственный препарат активен в отношении дрожжевых грибов, возбудителей аспергиллеза, криптококкоза и хромобластомикоза. Что касается вориконазола, то это представитель группы триазолов, который обладает широким спектром фунгицидной активности. Механизм действия вориконазола основан на его способности ингибировать деметилирование  $14\alpha$ -ланостерола, опосредованного грибковым цитохромом P450, что является ключевым этапом биосинтеза эргостерола [45].

К противогельминтным лекарственным средствам с пиримидиновым фрагментом относится пирантел. Он вызывает нейромышечную блокаду у паразитов, что способствует их выведению из организма. Пирантел в связи с его плохим всасыванием в желудочно-кишечном тракте редко вызывает системные побочные действия. Показаниями для применения пирантела могут быть аскаридоз, некатороз, энтеробиоз, трихоцефалез и анкилостомидоз. Препарат также применяется в ветеринарной практике для выведения из животных полостных паразитов [46].

С целью оказания угнетающего влияния на возбудителей малярии и токсоплазмоза широко используется хлоридин (2,4-диамино-5-п-хлорфенил-6-этил-пиримидин). Реализация его фармакологического эффекта основана на его способности ингибировать дигидрофолатредуктазу, что блокирует переход фолиевой кислоты в фолиновую. Для повышения фармакологической эффективности хлоридина в схему лечения зачастую добавляют сульфаниламидные лекарственные препараты. Порядка 80% соединения связывается с белками плазмы крови. Для хлоридина характерен длинный период полувыведения, который составляет 80–100 часов. У пациентов с длительным курсом лечения хлоридином из побочных эффектов чаще всего встречаются симптомы анемии [47].

## АНАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Оротовая кислота рассматривается как предшественник пиримидиновых нуклеотидов, которые входят в структуру нуклеиновых кислот, необходимых для синтеза белковых молекул (рисунок 6). В связи с этим соли оротовой кислоты применяются для стимулирования белкового обмена при его нарушении, для улучшения регенеративных процессов и увеличения продукции в печени альбумина. Калия оротат назначают, например, при интоксикационном поражении печени и желчных путей, а также в составе комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, гипотрофических состояний. Лекарственный препарат хорошо переносится, в отдельных случаях возможны расстройства пищеварения [48]. Другим соединением, стимулирующим обменные процессы в организме человека, является метилурацил, который представлен на отечественном рынке в виде таблеток, ректальных суппозиториев и мази для наружного применения. Метилура-

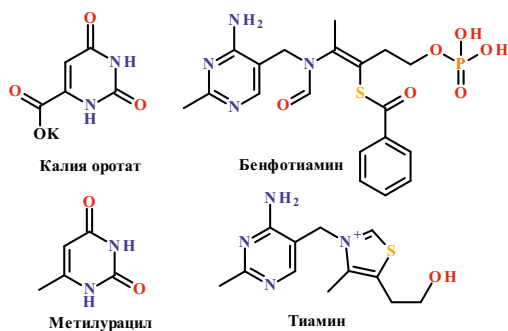


Рисунок 6. Химические формулы калия оротата, метилурацила, тиамина и бенфотиамина

цил также оказывает иммуностимулирующее, лейкопозитическое, противовоспалительное и ранозаживляющее действия. В связи с его обширными фармакологическими эффектами данный лекарственный препарат назначают при различных нарушениях и повреждениях органов и покровных тканей. Метилурацил противопоказан при онкологических заболеваниях [49].

Пиримидиновый гетероцикл встречается в структуре витамина В<sub>1</sub> — тиамина, который путем фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу, являющуюся коферментом многих ферментных реакций. Коферментные формы тиамин участвуют в белковом, углеводном и жировом обмене и играют важную роль в проведении нервного импульса в синапсах. Назначают витамин В<sub>1</sub>, в первую очередь, при гиповитаминозе, нарушениях функции сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, при интоксикациях и неврологических расстройствах [50]. В качестве синтетического аналога тиамин был получен бенфотиамин, который по фармакологическому действию соответствует витамину В<sub>1</sub> [51].

#### ДРУГИЕ ВИДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Производные пиримидина могут оказывать вазодилатирующее действие, как в случае миноксидила (рисунок 7). Данное соединение активирует калиевые каналы в мембранах гладкомышечных клеток сосудистой стенки, тем самым реализуется периферическое вазодилатирующее действие. Стоит отметить, что миноксидил в виде раствора для местного применения используется для стимулирования роста волос, что связывают с улучшением микроциркуляции в кожных покровах и, как следствие, улучшением трофики волосяных луковиц [52].

Для лечения подагры используется аллопуринол, который является аналогом гипоксантина. Он ингибирует фермент ксантинооксидазу, необходимую для превращения гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. В результате применения препарата снижается концентрация мочевой кислоты и ее солей в организме. В связи с этим аллопуринол

назначают для профилактики и лечения подагры и гиперурикемии [53].

Интересным представителем производных пиримидина является тофацитиниб, который относится к группе иммунодепрессантов. Он обладает способностью селективно ингибировать семейство янус-киназ человека. Данный лекарственный препарат назначают для лечения ревматоидного и псориатического артрита, а также язвенного колита. Из побочных эффектов чаще всего встречается головная боль, повышение артериального давления, диарея. Также тофацитиниб может вызывать лейкопению и повышать риск инфекций [54].

Производное аминокораурацила, аллацил, применялось в качестве мочегонного, снижающего реабсорбцию ионов натрия и в меньшей степени ионов хлора. В связи с появлением на фармацевтическом рынке более эффективных диуретических средств в настоящее время аллацил в медицинской практике не используется [55].

Такое соединение, как дипиридамола, обладает сосудорасширяющим и антиагрегантным действиями, что позволяет активно использовать его для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, дипиридамола назначают для профилактики тромбозов, профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения [56].

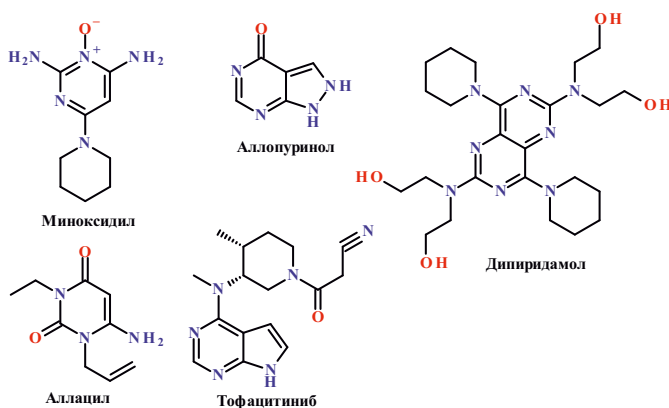


Рисунок 7. Химические формулы миноксидила, аллопуринола, дипиридамола, аллацила и тофацитиниба

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенных данных следует, что производные пиридина обладают широким спектром фармакологической активности. В связи с этим разработка новых структур в данной группе органических соединений является перспективным направлением научных исследований. Путем теоретического анализа данных литературы о взаимосвязи структура-активность производных пиридина, которые уже зарегистрированы для применения в качестве лекарственных средств, а также пиридиновых структур, только еще рассматриваемых как потенциальные кандидаты для создания активных фармацевтических субстанций, возможна разработка новых высокоэффективных биологически активных соединений с мультитаргетной активностью. С целью создания новых структур, ценных с фармакологической точки зрения,

можно использовать подход молекулярного конструирования. Для этих целей, например, представляется возможным применять молекулярный докинг, в ходе которого пиридиновый скаффолд, модифицированный различными заместителями, может служить основой для разработки современных фармакологически активных структур с дальнейшим их целенаправленным синтезом. Таким образом, с практической точки зрения синтез новых производных пиридина позволит расширить арсенал биологически активных соединений, которые могут стать лекарственными соединениями, в том числе и для лечения социально значимых заболеваний.

**Финансирование:** Автор заявляет об отсутствии финансирования.

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Patil SB. *Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review*. Int J Pharm Sci Res. **2018**;9(1):44-52. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(1).44-52
2. Elkanzi NAA. *Synthesis and biological activities of some pyrimidine derivatives: A Review*. Orient J Chem. **2020**;36(6):1001-1015. DOI: 10.13005/ojc/360602
3. Kundu D, Dubey VK. *Pureness and Pyrimidine: Metabolism, Function and Potential as Therapeutic Options in Neurodegenerative Diseases*. Current Protein and Peptide Science. **2021**;22(2):170-189. DOI: 10.2174/1389203721999201208200605
4. Kuppast B, Fahmy H. *Thiazolo[4,5-d]pyrimidines as a privileged scaffold in drug discovery*. Eur J Med. Chem. **2016**;113:198-213. DOI: doi:10.1016/j.ejmech.2016.02.031
5. Mohana Roopan S, Sompalle R. *Synthetic chemistry of pyrimidines and fused pyrimidines: A review*. Synthetic Communications. **2016**;46(8):645-672. DOI: 10.1080/00397911.2016.1165254
6. Кодониди И.П., Ларский М.В., Кодониди М.И., Чиряпкин А.С. *Целенаправленный синтез производных хиназолин-4(3H)-она и их ациклических предшественников с заданными фармакологическими свойствами*. Москва: Русайнс, **2022**. 170 с. [Kodonidi IP, Larsky MV, Kodonidi MI, Chiryapkin AS. *Tselenapravlennyi sintez proizvodnykh khinazolin-4(3H)-ona i ikh atsiklicheskikh predshestvennikov s zadannymi farmakologicheskimi svoystvami* (Targeted synthesis of quinazoline-4(3H)-one derivatives and their acyclic precursors with specified pharmacological properties). Moscow: Rusajns, **2022**. 170 p. (in Russ.)]. EDN: DAYYDO
7. Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Глушко А.А., и др. *Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропиридина на основе тормозных нейромедиаторов // Химико-фармацевтический журнал*. **2009**. Т. 43. № 10. С. 32-39. [Kodonidi IP, Oganesyanyan ET, Glushko AA., et al. *Molecular design and targeted synthesis of N-substituted derivatives of 4-oxo-1,4-dihydropyrimidine on the basis of inhibitory transmitters*. Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal. **2009**;43(10):32-39 (in Russ.)]. DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-10-32-39. EDN: TMQVFL

8. Vincenzetti S, Polzonetti V, Micozzi D, et al. *Enzymology of pyrimidine metabolism and neurodegeneration*. Current Medicinal Chemistry. **2016**;23(14):1408-1431
9. Micheli V, Camici M, Tozzi G, et al. *Neurological disorders of purine and pyrimidine metabolism*. Current Topics in Medicinal Chemistry. **2011**;11(8):923-947. DOI: 10.2174/156802611795347645
10. Natarajan R, Helina N, Amuthalakshmi S, et al. *Structure-Activity Relationships of Pyrimidine Derivatives and their Biological Activity - A Review*. Medicinal Chemistry. **2022**;18. DOI: 10.2174/1573406418666220509100356
11. Moffatt BA, Ashihara H. *Purine and Pyrimidine Nucleotide Synthesis and Metabolism*. The Arabidopsis Book. **2002**;1:e0018. DOI: 10.1199/tab.0018
12. Jain KS, Chitre TS, Miniyar PB, et al. *Biological and Medicinal Significance of Pyrimidines*. Current Science. **2006**;90(6):793-903
13. Klysik K, Pietraszek A, Karewicz A, Nowakowska M. *Acyclovir in the Treatment of Herpes Viruses - A Review*. Curr Med Chem. **2020**;27(24):4118-4137. DOI: 10.2174/0929867325666180309105519
14. Wang W, Ji M. *Efficacy of acyclovir for herpes simplex encephalitis: A protocol for a systematic review of randomized controlled trial*. Medicine (Baltimore). **2019**;98(15):e15254. DOI: 10.1097/MD.00000000000015254
15. Bodiuzzaman M. *Use of Oral Valacyclovir Instead of IV Acyclovir in Treatment of Herpes Simplex Encephalitis (Hse) in Resources- Poor Country: A Review Article*. Faridpur Medical College Journal. **2019**;14(1):41-43. DOI: 10.3329/fmcj.v14i1.46167
16. Brandariz-Nuñez D, Correas-Sanahuja M, Maya-Gallego S. *Neurotoxicity associated with acyclovir and valacyclovir: A systematic review of cases*. J Clin Pharm Ther. **2021**;46:918-926. DOI: 10.1111/jcpt.13464
17. Тянь Н.С., Голева О.В., Бабаченко И.В. *Клинико-этиологические аспекты бета-герпес-вирусной инфекции человека 6: обзор литературы // Журнал инфектологии*. **2022**. Т. 14. № 2. С. 55-64. [Tian NS, Goleva OV, Babachenko IV. *Clinical and etiological aspects of human Betaherpesvirus infection 6: a review*. Journal Infectology. **2022**;14(2):55-64. (in Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-55-64. EDN: EKTAHQ
18. Chou TY, Hong BY. *Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications*. Ther Clin Risk Manag. **2014**;20;10:665-81. DOI: 10.2147/TCRM.S58242
19. Beigel JH. *Antiviral Therapy (Non-HIV)*. Goldman's Cecil Medicine. **2012**;2:2082-2089. DOI: 10.1016/B978-1-4377-1604-7.00368-7
20. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. *Penciclovir Cream – Improved Topical Treatment for Herpes simplex Infections*. Skin Pharmacol Physiol. **2004**;17:214-218. DOI: 10.1159/000080214
21. Wassner C, Bradley N, Lee Y. *A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide*. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC). **2020**;19. DOI:10.1177/2325958220919231
22. Soma MA, Albert DM. *Cidofovir: to use or not to use?* Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. **2008**;16(1):86-90. DOI: 10.1097/MOO.0b013e3282f43408
23. Tseng CH, Hsu YC, Chen TH et al. *Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. **2020**;5(12):1039-1052. DOI:10.1016/s2468-1253(20)30249-1
24. Christensen BL, Tan DHS. *An up-to-date evaluation of dolutegravir/abacavir/lamivudine for the treatment of HIV*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. **2022**;23(4):439-446. DOI: 10.1080/14656566.2022.2029409
25. Alzate Angel JC, Duque Molina MM, García García HI. *Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis*. Colombia Médica. **2017**;48(2):70-81.

26. Mateo MG, Gutierrez MDM, Vidal F, et al. *Drug safety evaluation profile of stavudine plus lamivudine for HIV-1/AIDS infection*. Expert Opinion on Drug Safety. **2012**;11(3):473-485. DOI: 10.1517/14740338.2012.676639
27. Han J, Escorihuela J, Fustero S, et al. *Asymmetric Michael Addition in Synthesis of  $\beta$ -Substituted GABA Derivatives*. Molecules. **2022**;27:3797. DOI: 10.3390/molecules27123797
28. Güngör O, Özkaya AK, Temiz F. *The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: valproic acid and phenobarbital*. Acta Neurol Belg. **2020**;160:615-619. DOI: 10.1007/s13760-018-0908-x
29. Еремина Н., Жанатаев А.К., Дурнев А.Д. *Генотоксические эффекты противозепилептических лекарств. обзор литературы // Экологическая генетика*. **2022**. Т. 20. № 4. В печати. [Eremina N, Zhanataev AK, Durnev AD. *Genotoxic effects of antiepileptic drugs. literature review*. Ecological genetics. **2022**;20(4). In Press. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/ecogen109400
30. Massot-Tarrús A, Mousavi SR, Mirsattari SM. *Comparing the Intracarotid Amobarbital Test and Functional MRI for the Presurgical Evaluation of Language in Epilepsy*. Curr Neurol Neurosci Rep. **2017**;7:54. DOI: 10.1007/s11910-017-0763-9
31. Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, et al. *Refractory status epilepticus: electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy*. Seizure. **2012**;21(9):661-664. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.07.010
32. Prabhakar H, Kalaivani M. *Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus*. Cochrane Database of Systematic Reviews. **2017**;2:CD009202. DOI: 10.1002/14651858.CD009202.pub4
33. López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. *The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs*. Journal of Anxiety Disorders. **2011**;25(4):554-562. DOI: 10.1016/j.janxdis.2011.01.002
34. Dudhe R, Sharma P, Verma P, et al. *Pyrimidine As Anticancer Agent: A Review*. Journal of Advanced Scientific Research. **2011**;2(3):10-17
35. Hashimoto Y, Yoshida T, Yamada T, et al. *Current Status of Therapeutic Drug Monitoring of 5-Fluorouracil Prodrugs*. Anticancer Research. **2020**;40(8):4655-4661. DOI: 10.21873/anticancer.14464
36. Khamly K, Jefford M, Michael M, et al. *Beyond 5-fluorouracil: new horizons in systemic therapy for advanced colorectal cancer*. Expert Opinion on Investigational Drugs. **2005**;14(6):607-628. DOI: 10.1517/13543784.14.6.607
37. NSiddiqui NS, Godara A, Byrne MM, et al. *Capecitabine for the treatment of pancreatic cancer*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. **2019**;20(94):399-409. DOI: 10.1080/14656566.2018.1560422
38. Kohorn El. *Uracil mustard and 5-fluorouracil combination chemotherapy: a historic record*. Conn Med. **2013**;77(7):433-436
39. Miura M. *Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia*. Biological and Pharmaceutical Bulletin. **2015**;38(5):645-654. DOI: 10.1248/bpb.b15-00103
40. Mondal S, Malakar S. *Synthesis of Sulfonamide and Their Synthetic and Therapeutic Applications: Recent Advances*. Tetrahedron. **2020**;76(48):131662. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131662
41. Sharma J, Dogra P, Sharma N, et al. *Applications of coordination compounds having Schiff bases: A review*. AIP Conference Proceedings. **2019**;2142(1):060002. DOI: 10.1063/1.5122381
42. Mulla SI, Bagewadi ZK, Faniband B, et al. *Various strategies applied for the removal of emerging micropollutant sulfamethazine: a systematic review*. Environ Sci Pollut Res. **2021**:1-16. DOI: 10.1007/s11356-021-14259-w
43. Migliore L, Rotini A, Cerioli NL, et al. *Phytotoxic Antibiotic Sulfadimethoxine Elicits a Complex Hormetic Response in the Weed Lythrum Salicaria L*. Dose-Response. **2010**;8(4). DOI: 10.2203/dose-response.09-033.Migliore
44. Robson RA. *The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics*. The American Journal of Medicine. **1992**;92(4):S22-S25. DOI: 10.1016/0002-9343(92)90303-s

45. Hu S, Tong R, Bo Y, et al. *Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: 5-year review from a North China center*. Infection. **2019**;47:35-43. DOI: 10.1007/s15010-018-1204-7
46. Yadav P, Singh R. *A review on anthelmintic drugs and their future scope*. Int J Pharm Pharm Sci. **2011**;3(3):17-21
47. Nana RRD, Hawadak J, Foko LPK, et al. *Intermittent preventive treatment with Sulfadoxine pyrimethamine for malaria: a global overview and challenges affecting optimal drug uptake in pregnant women*. Pathog Glob Health. **2022**;1-14. DOI: 10.1080/20477724.2022.2128563
48. Löffler M, Carrey EA, Zameitat E. *Orotate (orotic acid): An essential and versatile molecule*. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids. **2016**;35(10-12):566-577. DOI: 10.1080/15257770.2016.1147580
49. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., и др. *Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор // Научное обозрение. Медицинские науки*. **2016**. № 3. С. 88-98. [Myshkin VA, Enikeev DA, Strubillin DV, et al. *Experimental evaluation of pyrimidine derivatives using models of the toxically damaged liver: a review*. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. **2016**;3:88-98. (in Russ.)]. EDN: WLXIGJ
50. Tylicki A, Łotowski Z, Siemieniuk M. *Thiamine and selected thiamine antivitaminases - biological activity and methods of synthesis*. Biosci Rep. **2018**;38(1):BSR20171148. DOI: 10.1042/BSR20171148
51. Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, et al. *The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine*. Pharmacological Research. **2010**;61(6):482-488. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.02.008
52. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, et al. *Minoxidil: a comprehensive review*. Journal of Dermatological Treatment. **2022**;33(4):1896-1906. DOI: 10.1080/09546634.2021.1945527
53. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. *Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease*. Pharmacology & Therapeutics. **2017**;172:139-150. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.004
54. Dhillon S. *Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis*. Drugs. **2017**;77:1987-2001. DOI: 10.1007/s40265-017-0835-9
55. Popov SS, Anufrieva EI, Kryl'skii ED, et al. *The effect of methylethylpyridinol addition to the therapy on the level of pigment epithelium-derived factor and oxidative status in patients with diabetic nephropathy: randomized controlled open-label clinical study*. J Diabetes Metab Disord. **2021**;20:709-717. DOI: 10.1007/s40200-021-00802-6.
56. Alexanderson-Rosas E, Garcia-Cardenas M, Gonzalez-Hernandez M, et al. *Hypertensive response to dipyridamole: Report of a case and review of the literature*. J Nucl Cardiol. **2021**;10.1007/s12350-021-02885-3. DOI: 10.1007/s12350-021-02885-3

#### АВТОР [AUTHOR]

✉ Чиряпкин Алексей Сергеевич, преподаватель кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ВолгГМУ; ORCID: 0000-0001-8207-2953; e-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

✉ Chiriapkin Alexey Sergeevich, lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University; ORCID: 0000-0001-8207-2953; e-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

Поступила в редакцию: 07.10.2022

Принята к печати: 27.10.2022

Опубликована: 30.10.2022