

Національний фармацевтичний університет

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПРОГНОЗ  
ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ  
2-ІЗОПРОПІЛ-5,6-R-ПІРИМІДИН-4(3H)-ОНУ****Ключові слова:** синтез, піримідин-4(3H)-он, алкілювання, ацетаміди

Синтез похідних піримідин-4-ону та їх подальше дослідження є одним із сучасних напрямів пошуку нових біологічно активних речовин. Нині значну увагу вчені приділяють розробці методик синтезу як неконденсованих похідних піримідин-4-ону, так і їх конденсації з іншими гетероциклічними системами. Така цікавість до похідних цього гетероциклу зумовлена широким спектром їх біологічної активності. Так, синтезовано сполуки із знеболювальною та протизапальною [9], протівірусною [4], антибактеріальною та протипухлинною [8], спазмолітичною [7], гіпотензивною [5], імуностимулювальною активністю [2]. Особливий інтерес становлять роботи з синтезу речовин зі спрямованою дією на центральну нервову систему, а саме сполук із протисудомною активністю [10]. Досвід численних попередніх досліджень щодо пошуку речовин з антиконвульсивною дією доводить наявність існуючої потреби сучасної медицини у нових лікарських засобах.

Метою представленої роботи став синтез потенційно біологічно активних 2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3H)-онів та їх алкілованих похідних, а також прогноз їх фармакологічної активності для подальшого планування фармакологічного скринінгу.

Синтез вихідних 2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3H)-онів (3.1-3.2) здійснено шляхом конденсації ізобутирамідину гідрохлориду (1) та відповідних кетоестерів (2) у середовищі діоксану (схема 1) за відомою методикою [3].

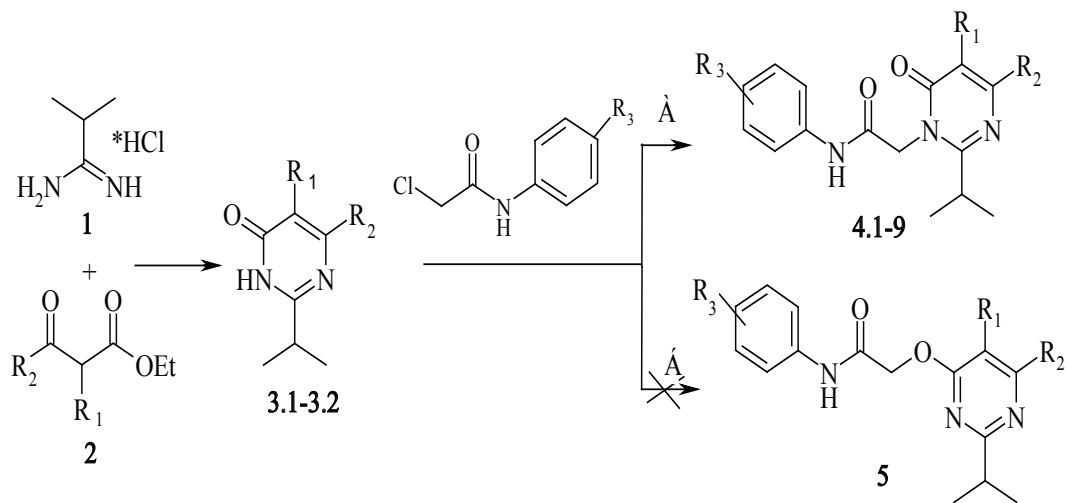


Схема 1

Вихід продуктів реакції становив 50–80 % (табл. 1). Після кристалізації з етилового спирту синтезовані сполуки являють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення.

Таблиця 1

Характеристики синтезованих сполук

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Вихід, %	Т.пл., C°	Вирах. Знайд. N, %	Брутто-формула	[MH <sup>+</sup> ]	Rf
3.1	H	i-Pr	–	78	152±2	15,56 15,59	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	–	0,58
3.2	Me	Me	–	80	138±2	16,85 16,90	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	–	0,6
4.1	H	i-Pr	4-Cl	85	160±2	12,07 12,11	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	349	0,59
4.2	H	i-Pr	4-Br	84	185±2	10,70 10,76	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	–	0,56
4.3	H	i-Pr	2-Me, 4-Br	82	136±2	10,34 10,40	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	–	0,56
4.4	H	i-Pr	4-CF <sub>3</sub>	80	212±2	11,01 11,05	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	382	0,54
4.5	H	i-Pr	4-OMe, 3-Cl	83	180±2	11,11 11,18	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	–	0,55
4.6	Me	Me	4-OMe	84	184±2	12,75 12,82	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	330	0,56
4.7	Me	Me	3,4-diOMe	86	196±2	11,69 11,72	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	360	0,58
4.8	Me	Me	2,4,6-triMe	87	210±2	12,30 12,35	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	–	0,54
4.9	Me	Me	2,5-diMe	86	200±2	12,83 12,87	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	328	0,55

Будову сполук (3.1–3.2) доведено даними елементного аналізу, УФ- та ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії (табл. 2). Спектри ЯМР <sup>1</sup>H вихідних сполук (3.1–3.2) характеризуються наявністю усіх необхідних сигналів протонів: NH-групи піримідинового циклу в слабкому полі δ 12,2 м.ч., протонів ізопропільних та метильних радикалів на відповідних ділянках спектра, метинового протону у 5-му положенні (3.1) піримідинового циклу при δ 5,93 м.ч. Для сполуки 3.1 характерним є щільне накладання сигналів метильних протонів двох ізопропільних радикалів, що дещо унеможлиблює конкретну інтерпретацію. Тому вони охарактеризовані одним складним мультиплетом загальної інтегральної інтенсивності.

Таблиця 2

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих сполук

Сполука	NH 1H, с	CONH 1H, с	Ar-H	CH-5 1H, с	CH <sub>2</sub> , 2H, с	i-Pr	Сигнали протонів інших функціональних груп
3.1	12,23	–	–	5,93,	–	3,15–2,95, 1H, м, CH; 2,78–2,57, 1H, м, CH; 1,30-1,0, 12H, м, 4CH <sub>3</sub>	–

3.2	12,2	—	—	—	—	2,83–2,66, 1H, м, CH; 1,10, 6H, д, 2CH <sub>3</sub> ;	1,84, 3H, с, CH <sub>3</sub> , 2,13, 3H, с, CH <sub>3</sub>
4.1	—	10,4	7,61, 2H, д, 3,5-Н 7,35, 2H, д, 2,6-Н	6,1	4,86	3,12–2,93, 1H, м, CH; 2,76–2,60, 1H, м, CH; 1,24–1,00, 12H, д, 4CH <sub>3</sub>	—
4.2	—	10,3	7,60–7,30, 4H, м	6,09	4,88	3,19–2,94, 1H, м, CH; 2,78–2,50, 1H, м, CH; 1,25–1,04, 12H, м, 4CH <sub>3</sub>	2,35, 3H, с, CH <sub>3</sub>
4.3	—	9,79	7,58–7,18, 3H, м	6,1	4,88	3,20–2,98, 1H, м, CH; 2,75–2,54, 1H, м, CH; 1,24–1,00, 12H, д, 4CH <sub>3</sub>	2,2, 3H, с, CH <sub>3</sub>
4.4	—	10,8	7,79, 2H, д, 3,5-Н 7,62, 2H, д, 2,6-Н	6,1	4,88	3,18–2,95, 1H, м, CH; 2,80–2,58, 1H, м, CH; 1,30–1,02, 12H, м, 4CH <sub>3</sub>	—
4.5	—	10,4	7,72, 1H, д, 2-Н 7,40, 1H, дд, 5-Н 7,11, 1H, д, 6-Н	6,09	4,87	3,15–2,95, 1H, м, CH; 2,78–2,57, 1H, м, CH; 1,30–1,0, 12H, м, 4CH <sub>3</sub>	3,79, 3H, с, OCH <sub>3</sub>
4.6*	—	10,2	7,48 2H, д, 3,5-Н 6,88, 2H, д, 2,6-Н	—	4,85	2,33, 3H, с, CH <sub>3</sub>	3,65, 6H, с, 2OCH <sub>3</sub> 2,19, 3H, с, CH <sub>3</sub> 1,93, 3H, с, CH <sub>3</sub>
4.7	—	10,2	7,22, 1H, с, 2-Н 7,0, 1H, д, 5-Н 6,88, 1H, д, 6-Н	—	4,85	3,12–2,88, 1H, м, CH; 1,15, 6H, д, 2CH <sub>3</sub> ;	3,7, 6H, с, 2OCH <sub>3</sub> 2,22, 3H, с, CH <sub>3</sub> 1,93, 3H, с, CH <sub>3</sub>
4.8	—	9,6	6,84, 2H, с, 3,5-Н	—	4,89	3,10–2,90, 1H, м, CH; 1,15, 6H, д, 2CH <sub>3</sub> ;	2,20, 6H, с, 2CH <sub>3</sub> 2,07, 6H, с, 2CH <sub>3</sub> 1,93, 3H, с, CH <sub>3</sub>
4.9	—	9,6	7,30, 1H, д, Н-6; 7,10–7,00, 2H, м, Н-3,4	—	4,89	2,83–2,66, 1H, м, CH; 1,10, 6H, д, 2CH <sub>3</sub>	2,20, 6H, с, 2CH <sub>3</sub> 2,07, 6H, с, 2CH <sub>3</sub>

\*<sup>13</sup>C (75 MHz, ДМСО-D<sub>6</sub>): 12,5; 12,9; 14,5; 29,0; 49,0; 55,7; 114,3; 121,4; 123,5; 133,1; 145,8; 157,6; 164,0; 166,1; 168,2

Для введення додаткових фармакофорних фрагментів нами було проведено алкілювання 2-ізопропіл-5,6-Р-піримідин-4(3Н)-онів (3.1-3.2) надлишком N-арилзаміщених α-хлорацетамідів (схема 1). Реакцію проводили, витримуючи реакційну суміш протягом двох годин при температурі 75°C в середовищі діоксану за наявності еквімолярної кількості NaHCO<sub>3</sub>.

Наявність кількох реакційних центрів у молекулі похідних піримідин-4(3Н)-ону (3.1-3.2) зумовлює можливість кількох напрямів перебігу реакції: алкілювання може відбуватися як за атомом Нітрогену в положенні 3 (шлях А), так і за атомом Оксигену в положенні 4 (шлях Б) (схема 1).

У результаті проведеної реакції нами було виділено індивідуальні сполуки, що доведено методами ТШХ та хроматомас-спектрометрії (табл. 1). Продукти реакції були отримані з високими виходами. Після кристалізації з етилового спирту синтезовані сполуки являють со-

бою білі або світло-жовті кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, розчинні у більшості органічних розчинників.

Експериментально встановлений елементний склад синтезованих сполук відповідає обом запропонованим структурам. Дослідження УФ-спектрів синтезованих сполук свідчить, що супряження двох сильних хромофорів (бензольного кільця та ненасичених зв'язків піримідину), зумовлює наявність одного або двох максимумів високої інтенсивності в ділянці  $\lambda=240-275$  нм. Цей максимум є свідченням наявності в молекулі ароматичних фрагментів, однак не дає змоги докладно аналізувати їх структуру.

Порівнюючи спектри ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2) алкілованих похідних зі спектрами вихідних 2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3H)-онів (3.1-3.2), було відзначено наявність сигналу імінного протону піримідинового циклу, появу синглетів NH-групи амідного залишку при ( $\delta$  9,6–10,8 м.ч.) та арильних протонів, які за інтенсивністю та мультиплетністю відповідають характеру та розташуванню замісників [1]. Даним характеристикам могли відповідати як сполуки типу 4, так і типу 5.

Однак, положення сигналу протонів метиленової групи ацетамідного фрагменту при 4,86–4,89 м.ч. наводило на думку, що виділені сполуки є продуктами N-алкілування (4.1-4.9).

Для більш вірогідного доведення будови продуктів алкілування ми скористались даними  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії на прикладі сполуки 4.6. Попередньо нами було прогнозовано  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектри продуктів O- та N-алкілування за допомогою програми ACDLabs 6.0. У результаті було встановлено, що для продуктів типу 4 сигнал карбону  $\text{CH}_2$  алкілятора має перебувати при 53,86 м.ч., у той час як для продукту типу 5 цей сигнал має бути при 73,02 м.ч. На  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрі сполуки 4.6 положення сигналу  $\text{CH}_2$  перебуває при 49,0 м.ч., що дало змогу обґрунтовано приписати виділеному продукту структуру N-(4-метоксифеніл)-2-(2-ізопропіл-4,5-диметил-6-оксопіримідин-1(6H)-іл)ацетаміду, та відповідно довести, що реакція алкілування перебігає за шляхом А.

Для планування фармакологічного скринінгу нами було проведено попередній прогноз біологічної активності синтезованих речовин за допомогою програми «PASS» [6]. Встановлено, що ця група речовин має вірогідність прояву протиепілептичної, заспокійливої, антиішемічної та гіполіпідемічної активностей (індекс активності синтезованих сполук перебуває в інтервалі від 0,506 до 0,9). Як свідчать дані прогнозу, синтезовані сполуки є перспективними об'єктами для подальшого вивчення їх біологічної активності.

### **Експериментальна частина**

Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз вмісту нітрогену проводили за методом Дюма. Елюент для хроматографії – система «бутанол–концентрована ацетатна кислота – вода» (40:10:1), проявник – пари йоду. УФ-спектри синтезованих речовин зареєстровано на приладі “Specord M-40” в етанолі в межах концентрації від  $1 \cdot 10^{-3}$  до  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих речовин знято на приладі «Varian Mercury-VX-200», розчинник –  $\text{DMSO}-d_6$ , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Спектри  $^{13}\text{C}$  ЯМР записані на приладі «Varian Gemini-300» (75 МГц) у  $\text{DMSO}-D_6$  внутрішній стандарт ТМС. Хімічні зсуви наведено в шкалі  $\delta$  (м.ч.). Хроматомас-спектри зареєстровані на приладі «PE SCIEX API 150EX».

#### **Загальна методика синтезу 2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3H)-онів (3.1-3.9).**

Суміш 0,01 моль ізобутиламідину гідрохлориду та 0,01 моль відповідного кетоефіру розчиняють в діоксані і кип'яють протягом 3–5 год. Розчин розводять водою. Осад, що відліпився, відфільтровують, кристалізують з етилового спирту.

#### **Загальна методика синтезу N-арил-2-(2-ізопропіл-4,5-R-6-оксопіримідин-1(6H)-іл)ацетамідів (4.1-4.9).**

Суміш 0,01 моль 2-ізопропіл-5,6-диметил-піримідин-4(3H)-ону або 2,4-диізопропіл-5-піримідин-4(3H)-ону та 0,012 моль відповідного N-арилзаміщеного галогенацетаміду розчи-

няють у діоксані та нагрівають з натрію гідрокарбонатом при температурі 75 °С протягом 2 год. Розчин розводять водою. Осад, що виділився, відфільтровують, кристалізують з етилового спирту.

#### В и с н о в к и

1. Здійснено синтез ряду нових похідних 2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-онів та *N*-арил-2-(2-ізопропіл-4,5-*R*-6-оксопіримідин-1(6*H*)-іл)ацетамідів.

2. Будову синтезованих сполук доведено методами УФ-, <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.

3. За даними прогнозу фармакологічної активності програми «PASS» синтезовані сполуки є перспективними об'єктами для подальшого поглибленого вивчення їх біологічної дії.

1. Браун Д., Флойд А., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ ;, пер. с англ. – М.: Мир, 1992. – 300 с.

2. Викришук Н.И., Суздаев К.Ф., Рябухин Ю.И. // Материалы I Междун. конф. Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов. Тез. – 2001. – Т. 2. – С. 66.

3. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений, 2-е изд., М.: Мир, 2004. – С. 287–288.

4. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Май А. и др. // Журн. орг. химии. – 2009. – 45(5). – С.786–789.

5. Пат. 2073675 РФ, С07D239/34, А61К31/505 / Оорнаерт К., Дома М., Алетрю М.; заявл.19.02.1992; публ. 20.02.1997.

[ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html](http://ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html)

6. Mkrtchyan A.P., Kazaryan S.G., Noravyan A.S. // Pharm. Chem. J. - 1984. - Vol.18, № 4. – P. 268–271.

7. Prachayasittikula S., Worachartcheewanb A., Nantasenamath C. // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46, № 2. – P. 738–742.

8. Santagati N., Caruso A., Cutuli V. // Farmaco. – 1995. – 50(10). – P. 689–695.

9. White D.C., Greenwood T.D., Downey A.L. // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – № 1. – P. 5711–5717.

Надійшла до редакції 28.04.2011.

*А.И.Северина, О.О.Скупая, В.А.Георгиянц*

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРОГНОЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ИЗОПРОПИЛ-5,6-*R*-ПИРИМИДИН-4(3*H*)-ОНА

**Ключевые слова:** синтез, пириимидин-4(3*H*)-он, алкилирование, ацетамиды

Синтезированы новые 2-изопропил-5,6-*R*-пириимидин-4(3*H*)-она и *N*-арил-2-(2-изопропил-4,5-*R*-6-оксипириимидин-1(6*H*)-ил)ацетамиды. Структура соединений подтверждена методами УФ-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии и хроматомас-спектрометрии. Проведен предварительный прогноз биологической активности синтезированных веществ.

*А.И.Северина, О.О.Скупа, В.А.Георгиянц*

SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND PREDICTION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NEW 2-ISOPROPYL-5,6-*R*-PYRIMIDINE-4(3*H*)-ONE DERIVATIVES

**Key words:** synthesis, pyrimidine-4(3H)-one, alkylation, acetamides

## S U M M A R Y

New 2-isopropyl,5,6-substituted derivatives of pyrimidine-4(3H)-one and their N-aryl-3-(2-isopropyl-5,6-R-pyrimidine-4(3H)-one)acetamides were synthesized. The structure of compounds was confirmed by methods of UV-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR-spectroscopy and chromato-mass-spectrometry. The preliminary prognosis of biological activity of substances was carried out.