

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ, ОРГАНІЗАЦІЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ  
**СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ  
АКТИВНОСТІ 2,6- ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ  
4-ГІДРАЗІНІЛПІРИМІДИНУ**

*Северіна Г.І., Скупа О.О., Георгіянець В.А.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків,  
Вінницький національний медичний  
університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця**

*Резюме. Взаємодією 2,6-R-4-хлорпіримідинів з гідразингідратом одержані цільові 2,6-заміщені похідні 4-гідразинілпіримідину. За результатами фармакологічного скринінгу синтезовані сполуки проявляють протисудомну активність.*

*Ключові слова: синтез, піримідин-4(3Н)-он, 2,6-R-4-хлорпіримідини, 2,6-R-4-гідразинілпіримідини, протисудомна активність.*

## **ВСТУП**

Висока реакційна здатність молекули піримідин-4(3Н)-ону дає можливість для здійснення модифікацій її структури з метою синтезу нових біологічно активних речовин. У попередніх дослідженнях нами було одержано ряд похідних піримідин-4(3Н)-ону, а саме: N-алкіловані похідні та тіоацетаміди, які виявилися перспективними об'єктами пошуку сполук, що володіють протисудомною активністю. Здійснення подальших хімічних перетворень піримідин-4(3Н)-онів дасть змогу розширити межі пошуку нових антиконвульсантів. Зокрема, цікавим питанням є дослідження реакцій амінування оксопіримідинів, одним із різновидів яких є взаємодія з гідразинами. Так, серед гідразинопіримідинів знайдені сполуки з протипухлинною [1] та антибактеріальною [2] активністю. Проведений нами літературний пошук показав, що дані про вивчення протисудомної активності гідразинопіримідинів відсутні.

Тому **метою** даного дослідження став синтез 2,6-заміщених 4-гідразинілпіримідинів, а також вивчення їх протисудомної активності на основі попереднього комп'ютерного прогнозу.

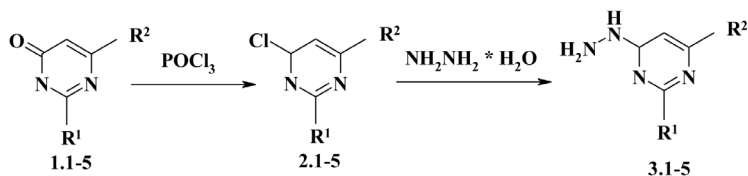
## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Вихідні піримідин-4(3Н)-они були попередньо синтезовані за відомою методикою і описані нами раніше [3,4].

У ході подальших експериментальних досліджень з метою модифікації молекули оксопіримідину нами здійснено галогенування вихідних сполук та одержано 2,6-заміщені похідні 4-хлорпіримідину 2.1-5. За даними літератури в реакціях галогенування піримідин-4(3Н)-онів як хлоруючі агенти зазвичай застосовуються оксихлорид фосфору, пентахлорид фосфору або їх суміш в присутності третинних амінів [5,6] як з використанням розчинника, так і без нього.

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ, ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ

Схема



2,6-R-4-хлорпіримідини 2.1-5 нами були одержані обробкою вихідних піримідин-4(3Н)-онів 1.1-5 надлишком оксихлориду фосфору при нагріванні протягом 5 годин (схема). Продукти реакції одержані із задовільними виходами 50-70% (табл.).

Таблиця

**Синтезовані кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення**

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Вихід, %	Т.пл., С°	Вирах. Знайд. N, %	Брутто-формула	[МН <sup>+</sup> ]
2.1	3-FPh	Me	70	84-86	$\frac{12,58}{12,63}$	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClFN <sub>2</sub>	224
2.2	4-FPh	Me	63	77-79	$\frac{12,58}{12,62}$	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClFN <sub>2</sub>	–
2.3	4-ClPh	Me	57	70-72	$\frac{11,72}{11,75}$	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	240
2.4	4-MePh	Me	50	84-86	$\frac{12,81}{12,86}$	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub>	–
2.5	Me	Cyclo-hexane	67	76-78	$\frac{15,34}{15,38}$	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub>	–
3.1	3-FPh	Me	68	96-98	$\frac{25,66}{25,70}$	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>4</sub>	219
3.2	4-FPh	Me	60	108-110	$\frac{25,67}{25,71}$	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>4</sub>	–
3.3	4-ClPh	Me	73	138-140	$\frac{23,86}{23,89}$	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>	–
3.4	4-MePh	Me	80	107-109	$\frac{26,14}{26,19}$	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	215
3.5	Me	Cyclo-hexane	74	156-158	$\frac{31,42}{31,45}$	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	179

На наступному етапі дослідження нами здійснено синтез 2,6-R-4-гідразинілпіримідинів 3.1-5 за класичною методикою [6,7]. Цільові сполуки були одержані шляхом кип'ятіння протягом 3 годин 2,6-заміщених 4-хлорпіримідинів з трьохкратним надлишком гідразингідрату у середовищі етилового спирту. Вихід продуктів реакції склав 60-80%. Чистоту та індивідуальність синтезованих речовин доведено методами ТШХ та хроматомаспектрометрії. Одержані сполуки 3.1-5 являють собою жовті кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Будову одержаних речовин 2.1-5 доведено методом  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії (див. експ. част.). Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР сполук 2.1-5 характеризуються наявністю усіх характерних сигналів протонів: синглетних сигналів метильних радикалів та сигналів арильних протонів відповідної інтенсивності та мультиплетності. Для спектрів 2.1-4 сполук специфічним є накладання сигналу метинового протону у 5 положенні піримідинового циклу на сигнали ароматичних протонів, які проявляються у вигляді мультиплету.

При порівнянні  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів сполук 3.1-5 зі спектрами напівпродуктів 2.1-5 було відзначено появу уширених синглетних сигналів  $\text{NH}_2$ -групи та  $\text{NH}$ -групи залишку гідразину в області 4,30-4,38 м.ч. і 6,40-7,71 м.ч. відповідно.

Прогноз біологічної активності синтезованих сполук був проведений за допомогою комп'ютерної програми PASS [8]. За даними прогнозу одержані речовини мають високу вірогідність прояву протисудомної, анксиолітичної, седативної, нейропротекторної та судиннорозширюючої активностей (індекс активності синтезованих речовин знаходиться в інтервалі від 0,508 до 0,954). Опираючись на результати прогнозу нами було проведено первинний фармакологічний скринінг сполук 2.1-5 та 3.1-5. За результатами проведених фармакологічних досліджень встановлено, що синтезовані речовини проявляють значну протисудомну активність у порівнянні з ламотриджином.

### 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. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР синтезованих речовин отримані на приладі Varian Mercury-VX-200, розчинник –  $\text{DMSO}-d_6$ , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі  $\delta$  (м.ч.). Хроматомас-спектри зареєстровані на приладі PE SCIEX API 150EX.

### Загальна методика синтезу 2,6-заміщених похідних 4-хлорпіримідинів:

Суміш 0,01 моль відповідного похідного 4-хлорпіримідину та надлишку оксихлориду фосфору нагрівають протягом 5 годин. Розчин повільно виливають у воду з льодом і відфільтровують осад, що утворився.

### Загальна методика синтезу 2,6-R-4-гідразинілпіримідинів:

Суміш 0,01 моль відповідного 2,6-заміщеного похідного 4-хлорпіримідину та 0,03 моль гідразину гідрату нагрівають протягом 3 годин. Розчин розводять водою. Осад, що виділився, відфільтровують.

### Хімічні зсуви протонів у спектрах $^1\text{H}$ ЯМР сполук 2.1-5 та 3.1-5 $\delta$ , м.ч.: 4-хлор-2-(3-фторфеніл)-6-метилпіримідин (2.1)

2,5 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,2-7,42 (м, 1H, Ar), 7,44-7,63 (м, 2H, Ar, CH-5), 7,85-8,05 (м, 1H, Ar), 8,15 (д, 1H, Ar).

### 4-хлор-2-(4-фторфеніл)-6-метилпіримідин (2.2)

2,25 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,05-7,40 (т, 2H, Ar), 8,15-8,43 (м, 3H, Ar, CH-5).

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ, ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ

---

## **4-хлор-2-(4-хлорфеніл)-6-метилпіримідин (2.3)**

2,28 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 7,46 (д, 2Н, Аг), 8,20-8,40 (м, 3Н, Аг, СН-5).

## **4-хлор-2-(4-метилфеніл)-6-метилпіримідин (2.4)**

2,25 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 2,34 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 7,21 (д, 2Н, Аг), 8,10-8,25 (м, 3Н, Аг, СН-5).

## **4-хлор-2-метил-5,6,7,8-тетрагідроксиназолін (2.5)**

1,62 (с, 4Н, 2СН<sub>2</sub>), 2,15 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2,25 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 2,45 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>).

## **2-(3-фторфеніл)-4-гідразиніл-6-метилпіримідин (3.1)**

2,28 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 4,30 (уш.с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 6,48 (с, 2Н, NH), 7,17-7,33 (м, 1Н, Аг), 7,37-7,51 (м, 1Н, Аг), 8,00 (д, 1Н, Аг), 8,20 (д, 1Н, Аг), 8,34 (с, 1Н, СН-5).

## **2-(4-фторфеніл)-4-гідразиніл-6-метилпіримідин (3.2)**

2,25 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 4,38 (с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 6,40 (с, 1Н, NH), 7,05-7,40 (т, 2Н, Аг), 8,15-8,43 (м, 3Н, Аг, СН-5).

## **2-(4-хлорфеніл)-4-гідразиніл-6-метилпіримідин (3.3)**

2,28 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 4,30 (уш.с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 6,47 (с, 1Н, NH), 7,46 (д, 2Н, Аг), 8,20-8,40 (м, 3Н, Аг, СН-5).

## **4-гідразиніл-6-метил-2-(4-метилфеніл)піримідин (3.4)**

2,25 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 2,34 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 4,35 (уш.с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 6,42 (с, 1Н, NH), 7,21 (д, 2Н, Аг), 8,10-8,25 (м, 3Н, Аг, СН-5).

## **4-гідразиніл-2-(4-метилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроксиназолін (3.5)**

1,62 (с, 4Н, 2СН<sub>2</sub>), 2,15 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2,25 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>), 2,45 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>), 4,36 (уш.с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 7,71 (с, 1Н, NH).

## **ВИСНОВКИ**

- Синтезовано ряд нових 2,6-заміщених похідних 4-гідразинілпіримідину.
- Будову отриманих сполук підтверджено методами <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.
- За допомогою програми PASS проведено прогноз фармакологічної активності синтезованих речовин.
- Первинний фармакологічний скринінг одержаних сполук підтвердив наявність у синтезованих речовин помірної протисудомної активності.

## **Література**

1. **Gorneva G., Mateva R., Gurova R., Golovinsky E.** // Arch. Oncol. - 2005. - №13(2). - P. 62-65.
2. **Ramesh V., Bhalgat C.M.** // Eur. J. Med. Chem. - 2011. - 46(5). - P. 1882-1991.
3. **Северіна Г.І., Скупа О.О., Георгіянц В.А.** // Фармац. журн. - 2011. - №3. - С.54-59.
4. **Северіна Г.І., Скупа О.О., Георгіянц В.А.** // Журн. орг. та фарм. хім. - 2012. - Т.10. - Вип. 1(37). - С. 41-45.
5. **Федосов А.И., Коваленко С.М., Власов С.В.** // Журн. орг. та фарм. хім. - 2008. - Т.6. - Вип. 3(23). - С. 33-38.

6. Sun Z., Wang H., Wen K., Li Y., Fan E. // J. Org. Chem. - 2011. - 7(10). - P. 4149-4153.
7. Biffin M.E.C., Brown D.J., Sugimoto T. // J. Chem. Soc. - 1970. - 139p.
8. [ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html](http://ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html)

## Синтез и исследование противосудорожной активности 2,6-замещенных производных 4-гидразинилпиримидина

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

**Резюме.** При взаимодействии 2,6-*R*-4-хлорпиримидинов с гидразингидратом получены 2,6-замещенные производные 4-гидразинилпиримидина. За результатами фармакологического скрининга синтезированные соединения проявляют противосудорожную активность.

**Ключевые слова:** синтез, пиримидин-4(3H)-он, 2,6-*R*-4-хлорпиримидины, 2,6-*R*-4-гидразинилпиримидины, противосудорожная активность.

## Synthesis and investigation of anticonvulsant activity of 2.6-substituted derivatives of 4-hydrasinilpyrimidine

G.I. Severina, O.O. Skupa, V.A Georgiants

**Summary.** There were obtained 2.6-substituted derivatives of 4-hydrasinilpyrimidine by correlating 2.6-*R*-4- hydrasinilpyrimidines. The synthesized formulations are shown to manifest anticonvulsant activity as a result.

**Key words:** synthesis, pyrimidine-4 (3H)-one, 2.6-*R*-4 chloropyrimidine, 2.6-*R*-4- hydrasinilpyrimidines, anticonvulsant activity.

## УДОСКОНАЛЕННЯ ЗАГАЛЬНОБІОЛОГІЧНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ ПРИРОДНИХ СПОЛУК

Спиридонов С.В.

Національний фармацевтичний університет

**Резюме.** Невідповідність між числом різних груп речовин, що беруть участь в обміні речовин і числом відомих загальнобіологічних груп речовин (ЗБГР) диктує необхідність вдосконалення загальнобіологічної класифікації природних сполук. В результаті були виявлені очищаюча (S) та лікарська (L) ЗБГР. Це дозволило знайти відсутні спеціалізовані групи для з'єднання розірваних ланцюгів метаболічних систем в обміні речовин харчових і лікарських рослин в організмі людини

**Ключові слова:** загальнобіологічна класифікація, природні з'єднання

Необхідність прийняття за основу та вдосконалення загальнобіологічної класифікації природних сполук диктується тим, що вона лежить в основі