

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

---

*СКУПА Ольга Олегівна*

УДК 615.217:547.854

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА  
ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ 2,5,6-ЗАМІЩЕНИХ  
ПОХІДНИХ ПІРИМІДИН-4(3*H*)-ОНУ (ТІОНУ)**

**15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук**

**Харків – 2015**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ГЕОРГІЯНЦЬ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА**  
Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри фармацевтичної хімії

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ДЕМЧЕНКО АНАТОЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ**  
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»  
завідувач відділу синтезу фізіологічно активних сполук

доктор фармацевтичних наук, професор  
**ЛЕСИК РОМАН БОГДАНОВИЧ**  
Львівський національний медичний університет  
ім. Данила Галицького  
В.о. завідувача кафедри фармацевтичної, органічної і  
біоорганічної хімії

Захист відбудеться 3 квітня 2015 р. о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «2» березня 2015 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

Рубан О.А.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Епілепсія є важливою медико-соціальною проблемою, що охоплює різні верстви населення як країн, що розвиваються, так і розвинутих держав. За даними ВООЗ у світі налічується близько 50 мільйонів людей, що страждають на дане хронічне захворювання ЦНС. За результатами епідеміологічних досліджень початку XXI сторіччя щорічна захворюваність на епілепсію сягає від 40 до 70 осіб на 100 тис. населення.

Незважаючи на істотний прогрес у фармакотерапії епілепсії, лише у 60% хворих, які приймають адекватне лікування, прогноз захворювання є сприятливим. При цьому, до 40% пацієнтів страждають на неконтрольовану фармакорезистентну (рефрактерну) епілепсію, навіть при ранньому початку лікування та оптимальному дозовому режимі. До того ж, на сьогоднішній день не існує лікарських засобів, що попереджали б розвиток даного захворювання. Сумна статистика захворюваності на епілепсію та її лікування доводить наявність існуючої потреби сучасної медицини в розробці більш ефективних протисудомних препаратів з кращою переносимістю пацієнтами. При цьому, важливим питанням залишається створення лікарських засобів, які б не лише усували симптоми епілепсії, а й попереджували розвиток та прогресування даного захворювання.

Цілеспрямований пошук потенційних засобів для лікування судомних станів триває вже багато років, внаслідок чого в медичну практику впроваджено велику кількість антиконвульсантів 4-5 покоління. Але всі вони мають певні вади та обмеження. І поряд з ними продовжують застосовуватись антиконвульсанти першого покоління, серед яких фенobarбітал, бензонал, гексамідин, що є похідними піримідину. Одним з напрямків сучасної фармацевтичної хімії є поліпшення фармакологічних властивостей шляхом модифікації структури лікарських речовин. З огляду на це, перспективним та актуальним є пошук потенційних протисудомних засобів серед похідних піримідин-4(3*H*)-ону із оптимальним співвідношенням «безпека-ефективність».

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є продовженням наукових досліджень, що проводяться кафедрою фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету з цілеспрямованого синтезу нових субстанцій з протисудомною активністю. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ за темою МОЗ України «Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (номер державної реєстрації 0103U0000475) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України, а також є фрагментом науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Фармакологічні дослідження субстанцій та хімічних речовин, вивчення взаємодії допоміжних речовин і активних

інгредієнтів» (номер державної реєстрації 0109V003604).

**Мета і задачі дослідження.** Метою дисертаційної роботи є цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук з потенційною протисудомною активністю в ряду 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону (тіону), вивчення їх фізико-хімічних властивостей та встановлення зв'язку «структура-протисудомна активність».

**Для досягнення зазначеної мети були поставлені такі задачі:**

- спланувати синтез речовин, 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону (тіону) з потенційною протисудомною активністю за допомогою програми PASS;
- розробити препаративну методику та здійснити синтез вихідних сполук – 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону;
- здійснити алкілювання 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону обраними на основі попереднього прогнозу алкілаторами, а також встановити напрямок перебігу реакції;
- здійснити хімічні перетворення 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону шляхом їх галогенування та наступного амінування з одержанням серії 2,6-*R*-4-гідразінопіримідинів та 2,6-*R*-4-(*N*-арилпіперазин-1-іл)піримідинів;
- шляхом хімічних перетворень вихідних 2,5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-онів синтезувати ряд *N*-арил-4-(2,6-*R*-піримідин-4-тіо)ацетамідів;
- дослідити фізико-хімічні властивості одержаних речовин, довести структуру синтезованих сполук за допомогою елементного аналізу та спектральних методів: УФ-, ІЧ-, <sup>1</sup>H ЯМР та <sup>13</sup>C-спектроскопії та хроматомас-спектрометрії;
- за результатами фармакологічного скринінгу синтезованих речовин на виявлення протисудомної активності обрати найбільш перспективні речовини для поглиблених досліджень та встановити закономірності взаємозв'язку «структура-активність»;
- розробити методики якісного та кількісного аналізу найбільш активної сполуки, рекомендованої для подальшого вивчення та впровадження.

**Об'єкт дослідження** – синтез та хімічні перетворення 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону (тіону), дослідження зв'язку «структура-протисудомна активність».

**Предмет дослідження** – синтез, дослідження фізико-хімічних властивостей та протисудомної активності 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону (тіону) та продуктів їх хімічних перетворень, а саме: *N*-арил-3-(2-ізо-пропіл-5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-он)ацетамідів, *N*-арил-2-{[6-метил-2-(4-метилфеніл)піримідин-4-іл]окси}ацетамідів, похідних {[6-метил-2-(4-*R*-феніл)піримідин-4-іл]окси}ацетату та {[6-метил-2-(4-метилфеніл)піримідин-4-іл]окси} метилацетату, 2,6-заміщених 4-хлоропіримідинів, 4-гідразінопіримідинів, 2,6-*R*-4-



(N-арилпіперазин-1-іл)піримідинів, N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-тіо)ацетамідів, планування фармакологічного скринінгу, встановлення зв'язку «структура-протисудомна активність, розробка методик ідентифікації та кількісного визначення найбільш активної речовини.

**Методи дослідження.** Методи органічного синтезу, фізичні, фізико-хімічні та хімічні методи аналізу (елементний аналіз, визначення температури плавлення, хроматографія в тонкому шарі сорбенту (ТШХ), УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопія ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ ), хроматомас-спектрометрія), комп'ютерний PASS-прогноз фармакологічної активності, методи біологічних досліджень активності сполук, статистичні методи обробки результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В результаті проведених досліджень одержано 90 нових сполук, серед яких знайдені речовини з вираженою протисудомною активністю, які захищені патентом України на винахід, а також виявлено закономірності їх взаємозв'язку «структура-фармакологічна дія».

Для нових груп сполук запропоновано раціональні методики синтезу. Досліджено процеси алкілювання 2,5,6-R-піримідин-4(3*H*)-онів та доведено вплив стеричних факторів на напрямок перебігу реакції. Встановлено селективність напрямку алкілювання в залежності від природи радикалу у положенні 2 піримідинового циклу. Доведено, що при алкілюванні 2-ізопропілзаміщених піримідин-4(3*H*)-онів утворюються N-алкіловані похідні піримідин-4(3*H*)-ону, алкілюванням 2-арилзаміщених піримідин-4(3*H*)-онів одержано продукти О-алкілювання. Для одержаних речовин уперше досліджено фізико-хімічні характеристики, спектральні дані та протисудомна активність.

Серед синтезованих речовин виявлено найбільш активну сполуку – Епіриміл (N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]-тіо}ацетамід), яка за протисудомною активністю не поступається фенобарбіталу і при цьому не виявляє седативної дії на ЦНС.

Автором розроблено хімічні та фізико-хімічні методи для ідентифікації та кількісного визначення найбільш активної оригінальної сполуки – N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо}ацетаміду («Епіримілу»).

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропоновані препаративні методи одержання великої групи нових біологічно активних речовин – 2,5,6-заміщених піримідин-4(3*H*)-онів та їх функціональних похідних мають практичне значення для науковців, що працюють у галузі синтезу БАР. Одержані УФ-, ІЧ- та ЯМР-спектри синтезованих речовин поповнюють бібліотеку спектральних характеристик речовин органічної природи і можуть бути підґрунтям при інтерпретації спектрів та встановленні будови нових структурних аналогів синтезованих речовин. Встановлені закономірності залежності протисудомної активності від будови синтезованих речовин є

цінними для науковців, що займаються цілеспрямованим пошуком синтетичних антиконвульсантів, особливо піримідинового ряду. За результатами фармакологічного скринінгу відібрано сполуку-лідер – (3,4-диметоксифеніл)-2-{{[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо}ацетамід – для подальших поглиблених досліджень. Ця речовина за наслідками доклінічних випробувань може виявитись оригінальним лікарським засобом. Розроблені методики контролю якості речовини стануть у нагоді при стандартизації синтезу та контролі речовини для поглиблених фармакологічних досліджень, а також можуть бути покладені в основу майбутньої її стандартизації.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри фармацевтичної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором здійснено літературний пошук інформаційних джерел за темою дисертації, проведено попередній прогноз біологічної активності запланованих сполук за допомогою комп'ютерної програми PASS, виконано експериментальну частину роботи з синтезу досліджуваних речовин, проведено ТШХ-дослідження, УФ- та ІЧ-спектральні вимірювання, а також інтерпретацію УФ-, ІЧ-,  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  ЯМР- та хроматомас-спектрів синтезованих сполук, узагальнено результати біологічних досліджень, встановлено закономірності зв'язку «структура-біологічна активність», а також розроблено методики аналізу найбільш перспективної сполуки.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст роботи доповідався на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 140-річчю з дня народження доктора фарм. та хім. наук, проф. М.О. Валяшка (Харків, 2011); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю (Тернопіль, 2011); III науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2012); 73 Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013» (Запоріжжя, 2013), VII всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології (Вінниця, 2013).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей у фахових виданнях, 7 тез доповідей, а також одержано 1 патент на винахід.

**Структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 191 сторінці машинописного тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та трьох додатків. Обсяг дисертації складає 191 сторінку друкованого тексту, в тому числі основного тексту – 142

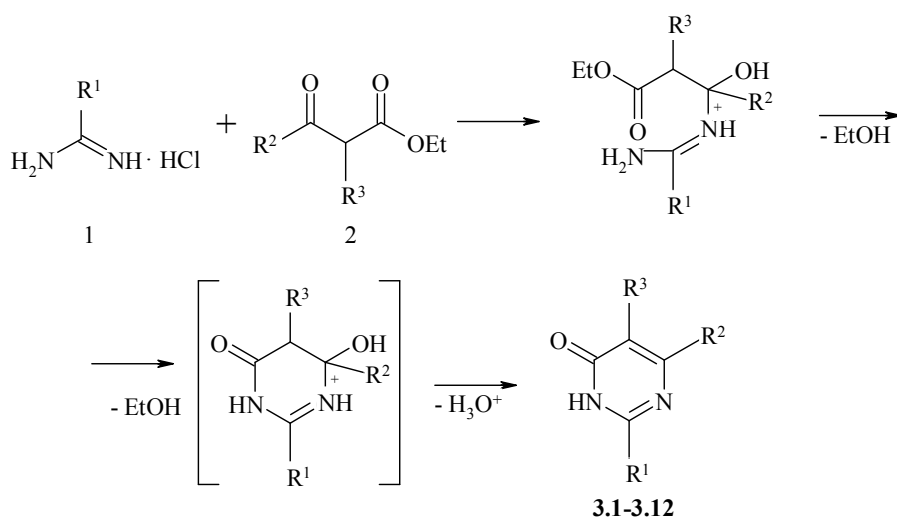
сторінки. Робота ілюстрована 33 таблицями та 37 рисунками. Список використаних джерел містить 177 найменувань, з них 21 кирилицею та 156 латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Розділ 1. Сучасні відомості щодо методів синтезу та фармакологічної активності похідних піримідинону (огляд літератури).** В розділі проаналізовані та систематизовані методи синтезу похідних піримідинону з метою вибору найбільш раціональних методик для одержання цільових 2,5,6-заміщених піримідин-4(3*H*)-онів. В результаті проведеного аналізу літературних джерел серед похідних піримідину виявлено сполуки з різнобічною дією на ЦНС. Опубліковані дані наукових досліджень вказують на доцільність пошуку нових протисудомних засобів серед структурних аналогів даного гетероциклу.

**Розділ 2. Синтез та фізико-хімічні властивості 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону.** На початковому етапі досліджень для встановлення перспективності синтезу був проведений попередній прогноз біологічної активності запланованих для синтезу структур 2,5,6-заміщених піримідин-4(3*H*)-онів та їх алкілованих похідних за допомогою комп'ютерної програми PASS. Результати прогнозу показали, що дані речовини можуть виявити широкий спектр активності, у тому числі і вплив на ЦНС.

**Синтез вихідних 2,5,6-заміщених піримідин-4(3*H*)-онів.** Для синтезу вихідних 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону (3) нами здійснено конденсацію амідинів гідрохлоридів (1) та відповідних кетоестерів (2) в середовищі діоксану (схема 1).



R<sup>1</sup>: 3.1-3.2=iPr, 3.3=4-MePh, 3.4=3-FPh, 3.5=Ph, 3.6=4-ClPh, 3.7=4-FPh, 3.8=4-CF<sub>3</sub>Ph, 3.9=4-OMePh, 3.10-3.12=Me;  
 R<sup>2</sup>: 3.1=iPr, 3.2-3.8, 3.9=Me, 3.10=Py, 3.11=cyclohexane, 3.12=4-OMePh; R<sup>3</sup>: 3.1, 3.3-3.12=H, 3.2=Me

Схема 1. Синтез вихідних 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону

Будову синтезованих сполук **(3.1-3.12)** доведено методами УФ-, ІЧ-,  $^1\text{H}$  ЯМР–спектроскопії, а також даними елементного аналізу.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих сполук **(3.1-3.12)** характеризуються наявністю сигналів протонів NH-групи піримідинового циклу в слабкому полі  $\delta$  12,2-12,60 м.ч., ізопропільних та метильних радикалів в ділянці спектру  $\delta$  1,0-3,15 м.ч., метинової групи у 5 положенні піримідинового циклу при  $\delta$  5,93-6,25 м.ч., а також арильних протонів відповідної інтенсивності та мультиплетності при  $\delta$  6,95-8,70 м.ч..

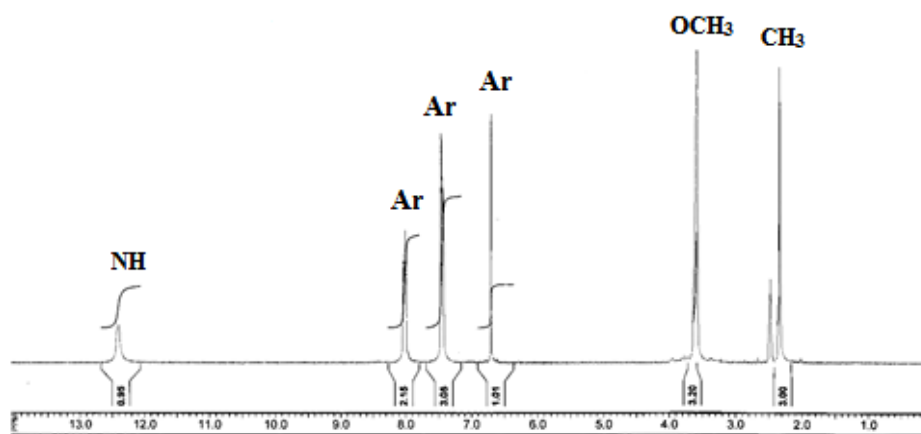


Рис. 1 ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 2-метил-6-(4-метоксифеніл)піримідин-4(3H)-ону **(3.12)**

**Дослідження реакції алкілювання 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3H)-ону.** Алкілювання вихідних 2,5,6-заміщених піримідин-4(3H)-онів **(3.1-3.4)** здійснювали надлишком N-арилзаміщених  $\alpha$ -хлорацетамідів, хлорацетатної кислоти та метилхлорацетатом (схема 2). Реакцію проводили, витримуючи реакційну суміш протягом 2 годин при температурі 75°C в середовищі діоксану в присутності еквімолярної кількості  $\text{NaHCO}_3$ .

При плануванні синтезу алкілованих похідних 2,5,6-заміщених піримідин-4(3H)-онів нами було враховано, що наявність декількох реакційних центрів в молекулі піримідин-4(3H)-ону обумовлює можливість декількох напрямків перебігу реакції: алкілювання може відбуватися як за атомом Нітрогену в 3 положенні (шлях Б), так і за атомом Оксигену в положенні 4 (шлях А). Ми припустили, що напрямок реакції значною мірою буде залежати від природи замісника у другому положенні вихідного піримідин-4(3H)-ону.

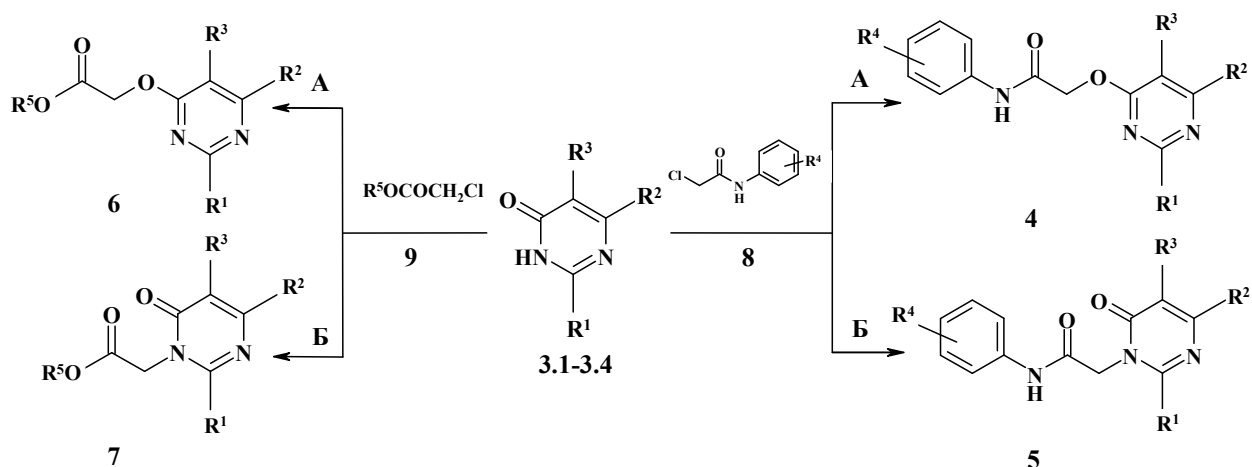
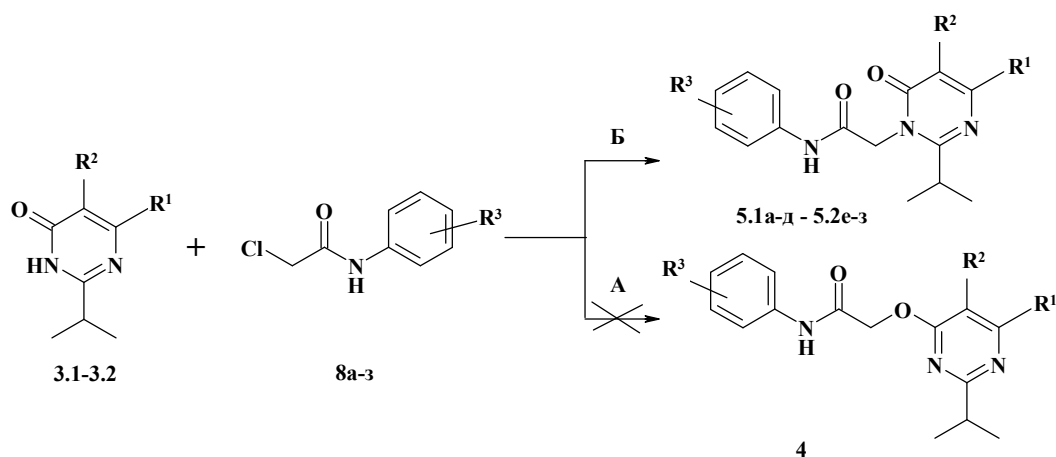


Схема 2. Можливі напрямки алкілювання 2,5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-онів

**Алкілювання 2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-онів.** Беручи до уваги можливість впливу просторової структури молекули піримідин-4(3*H*)-онів на тип заміщення, було передбачено, що переважним напрямком реакції алкілювання 2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-онів є взаємодія з алкілюючими реагентами за атомом Нітрогену в 3 положенні (схема 3). Для підтвердження або спростування наших припущень ми здійснили алкілювання 2-ізопропіл-5,6-диметилпіримідин-4(3*H*)-ону (**2.5.2**) та 2,6-диізопропілпіримідин-4(3*H*)-ону (**2.5.1**) анілідами хлороцтової кислоти (**2.8а-з**). В результаті даного синтезу одержано ряд *N*-арил-3-(2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4-он)ацетамідів (**5.1(а-д)-5.2(е-з)**).



$R^1$ : 5.1a-д=iPr; 5.2e-з=Me,  $R^2$ : 5.1a-д=H, 5.2e-з=Me.  $R^3$ : а=4-Cl; б=4-Br; в=2-Me, 4-Br; г=4-CF<sub>3</sub>; д=4-OMe, 3-Cl; е=4-OMe; є=3,4-diOMe; ж=2,4,6-triMe; з=2,5-diMe.

Схема 3. Алкілювання 2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-онів (**3.1-3.2**)

Для доведення структури синтезованих сполук та визначення напрямку алкілювання були використані методи УФ-, ІЧ-,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії.

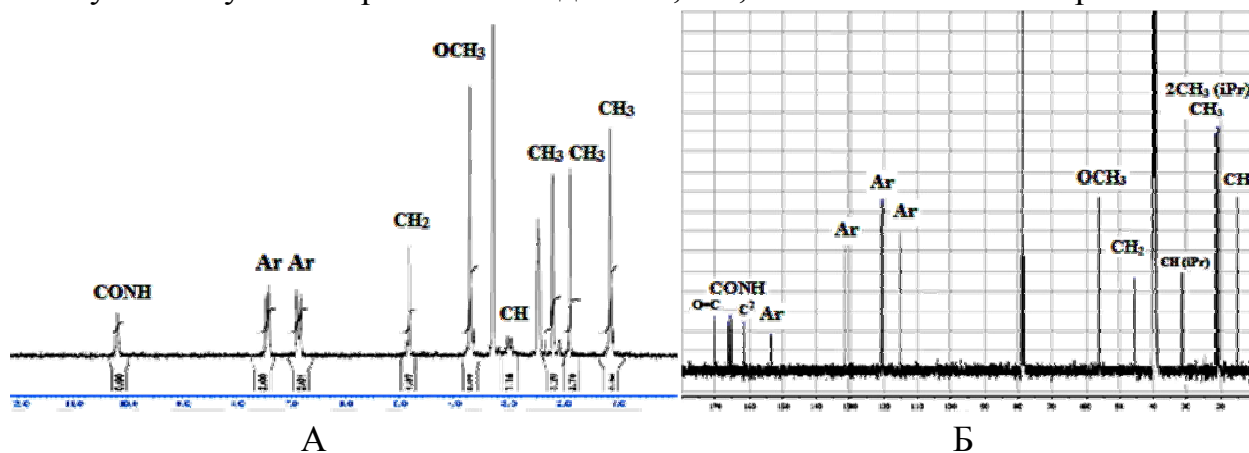


Рис. 2 ЯМР  $^1\text{H}$  (А) та  $^{13}\text{C}$  (Б) спектри N-[(4-метоксифеніл)-3-(2-ізопропіл-5,6-диметилпіримідин-4(3H)-он)]ацетаміду (**5.2e**)

Порівнюючи спектри ЯМР  $^1\text{H}$  алкілованих похідних (**5.1(a-д)**-**5.2(e-з)**) зі спектрами вихідних 2,5,6-заміщених піримідин-4(3H)-онів, було відзначено відсутність сигналу імінного протону піримідинового циклу та появу синглетів NH-групи амідного залишку ацетамідного фрагменту при ( $\delta$  9,6-10,8 м.ч.). Дані спектральні характеристики можуть відповідати обом запропонованим структурам як типу А, так і типу Б. Однак, положення синглетного сигналу протонів метиленової групи ацетамідного фрагменту при 4,86-4,89 м.ч. наводить на думку, що виділені сполуки є продуктами N-алкілювання.

Для більш достовірного доведення будови продуктів алкілювання ми використали дані  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії на прикладі сполуки **5.2e**. Попередньо нами було прогнозовано  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектри продуктів О- та N-алкілювання за допомогою програми ACDLabs 6.0. У результаті було встановлено, що для продуктів N-алкілювання сигнал карбону  $\text{CH}_2$  алкілятора має знаходитися при 47,2 м.ч., в той час як для продукту типу А цей сигнал має бути при 68,1 м.ч. На  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрі сполуки **5.2e** положення сигналу  $\text{CH}_2$  знаходиться при 49,0 м.ч., що дозволило обґрунтовано приписати виділеному продукту структуру N-[(4-метоксифеніл)-3-(2-ізопропіл-5,6-диметилпіримідин-4(3H)-он)]ацетаміду, та відповідно довести, що реакція алкілювання перебігає за шляхом Б.

**Алкілювання 2-(4-R-феніл)-6-метилпіримідин-4(3H)-онів.** Як виявилось в наступних дослідженнях, інакшою є поведінка в реакціях алкілювання 2-арилзаміщених інтермедіатів (**3.3-3.9**). Досліджуючи можливість перебігу реакції О-алкілювання піримідин-4(3H)-онів, ми одразу припустили, що присутність об'ємного арильного циклу в 2 положенні піримідинового циклу може стерично утруднити процес алкілювання за Нітрогеном і заміщення з великою ймовірністю буде перебігати за атомом Оксигену в положенні 4. Для

встановлення можливості утворення О-алкілпіримідинів (**4.3(и-ї)**, **6.3(й-к)**, **6.4й**) в цій реакції ми здійснили алкілування 2-(4-метилфеніл)-6-метилпіримідин-4(3*H*)-ону (**3.3**) та 2-(4-фторфеніл)-6-метилпіримідин-4(3*H*)-ону (**3.7**) хлорацетатною кислотою (**9й**), її естером (**9к**) та анілідами (**8и-ї**) (схема 4).

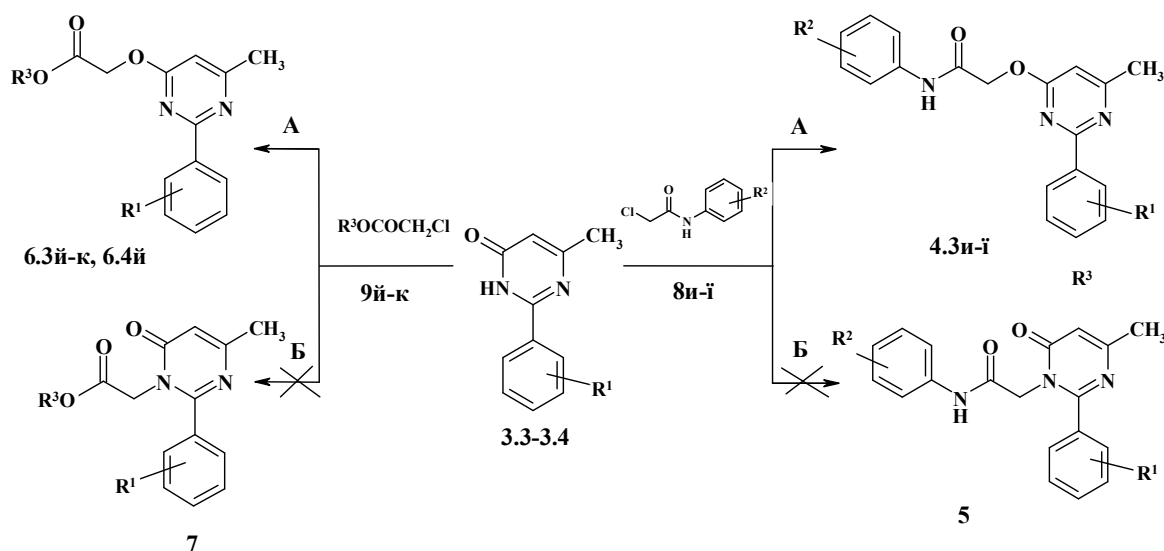


Схема 4. Алкілування похідних 2-(4-*R*-феніл)-6-метилпіримідин-4(3*H*)-ону

На спектрах сполук (**4.3(и-ї)**) проявляються синглети NH-групи ацетамідного фрагменту ( $\delta$  10,25-9,48 м.ч.), що є характерними і для N-арил-3-(2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4-он)ацетамідів (**5.1(а-д)**-**5.2(е-з)**) (Рис. 1). Однак, сигнал  $\text{CH}_2$  групи О-алкілованих похідних піримідин-4(3*H*)-ону (**4.3(и-ї)**, **6.3й-к**, **6.4й**) дещо зміщений в область слабого поля (4,96-5,10 м.ч.) у порівнянні з продуктами N-алкілування.

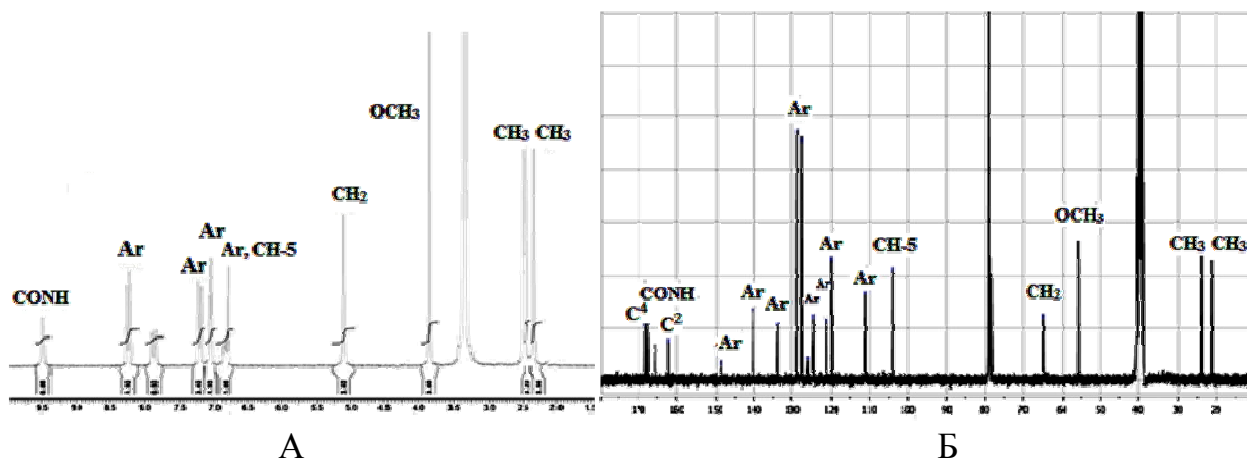


Рис. 3  $^1\text{H}$  (А) та  $^{13}\text{C}$  (Б) ЯМР-спектри N-(2-метоксифеніл)-2-[[6-метил-2-(4-метилфеніл)піримідин-4-іл]окси]ацетаміду (**4.3ї**)

Як і слід було очікувати, у  $^{13}\text{C}$  спектрах сполук (4.3(и-ї), 6.3(й-к), 6.4й) сигнал атома вуглецю  $\text{CH}_2$  ацетамідного фрагменту змінює своє положення в порівнянні з продуктами N-алкілювання, зміщуючись в область слабого поля ( $\delta$  64,57 м.ч.), що свідчить про перебіг реакції O-алкілювання (рис. 3).

### **Розділ 3. Хімічні перетворення 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3H)-ону.**

**PASS-прогноз фармакологічної активності продуктів хімічних перетворень синтезованих похідних піримідин-4(3H)-ону.** На наступному етапі досліджень ми запланували здійснити декілька напрямків хімічних перетворень піримідин-4(3H)-онів з одержанням галогено-, аміно та сульфурвмісних похідних. Для з'ясування вірогідності прояву запланованими речовинами протисудомної активності нами також було проведено прогноз можливих видів їх фармакологічної дії, який показав високу ймовірність впливу 2,6-заміщених 4-хлоропіримідинів та 4-(N-арилпіперазин-1-іл)піримідинів на функцію центральної нервової системи. У гідразинопіримідинів та алкілованих похідних піримідин-4-тіону PASS-прогноз дозволив виявити обмежений спектр активності. При цьому для N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-тіо)ацетамідів фармакологічних ефектів, пов'язаних з впливом на ЦНС програмою не виявлено. Однак, до проведення синтезу даних груп сполук нас спонукали позитивні результати досліджень з пошуку нових антиконвульсантів, що були раніше проведені на базі НФаУ.

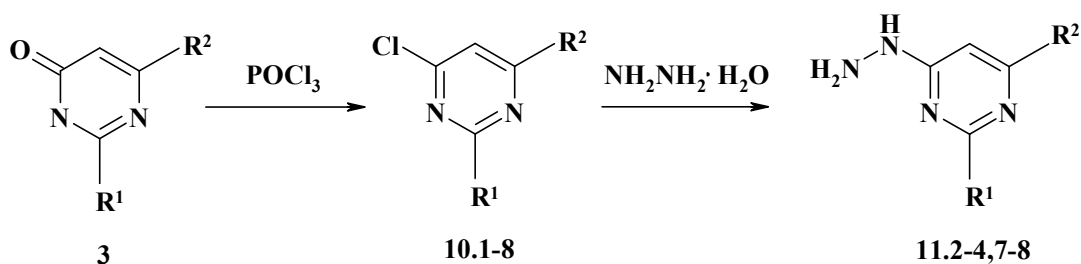
**Синтез 2,6-заміщених 4-хлоропіримідинів.** З метою введення атомів галогену в молекулу піримідину і дослідження такої хімічної модифікації на протисудомну активність сполук здійснено синтез 2,6-заміщених похідних 4-хлоропіримідину. Цільові сполуки (10.1-8) одержані взаємодією 2,6-заміщених піримідин-4(3H)-онів (3.3-8, 10-11) з надлишком фосфору оксихлориду при нагріванні протягом 5 годин (схема 5).

Будова синтезованих речовин (10.1-8) підтверджена за допомогою ІЧ- та ЯМР $^1\text{H}$ -спектроскопії.

**Синтез амінопохідних піримідин-4(3H)-онів.** Для розширення меж пошуку нових антиконвульсантів нами сплановано синтез декількох серій амінопохідних піримідин-4(3H)-ону з метою подальшого вивчення їх протисудомної активності.

**Синтез та фізико-хімічні властивості 2,6-заміщених 4-гідразинопіримідинів.** 2,6-заміщені похідні гідразинопіримідину одержано кип'ятінням 2,6-заміщених 4-хлоропіримідинів з трьохкратним надлишком гідразингідрату впродовж трьох годин у середовищі етилового спирту (схема 5).





R<sup>1</sup>: 10.1=Ph, 10.2, 11.2=4-MePh, 10.3, 11.3=4-ClPh, 10.4, 11.4=3-FPh, 10.5=4-CF<sub>3</sub>Ph, 10.6,8, 11.8=Me, 10.7, 11.7=4-FPh. R<sup>2</sup>: 10.1-5,7, 11.2-4,7=Me, 10.6=піридин, 10.8, 11.8=циклогексан.

Схема 5. Синтез 2,6-заміщених похідних 4-хлорпіримідину (**10.1-8**) та 4-гідразінопіримідину (**11.2-4,7-8**)

При порівнянні <sup>1</sup>H ЯМР спектрів 2,6-заміщених 4-гідразінопіримідинів (**11.2-4,7-8**) зі спектрами напівпродуктів (**10.2-4,7-8**) було відзначено появу уширених синглетних сигналів NH<sub>2</sub>-групи та NH-групи залишку гідразину в ділянці 4,30-4,38 м.ч. і 6,40-7,71 м.ч. (рис. 4).

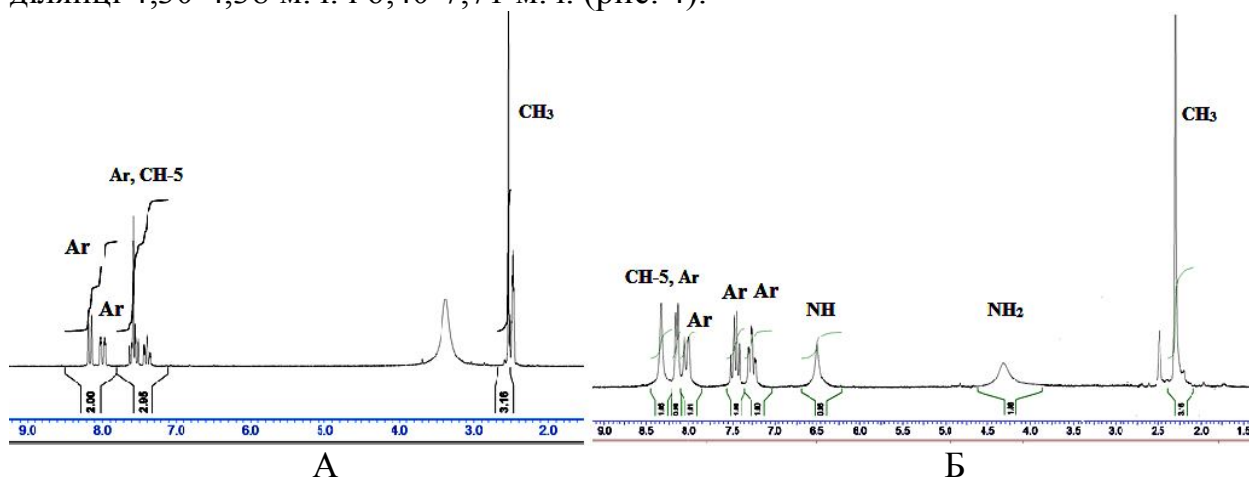
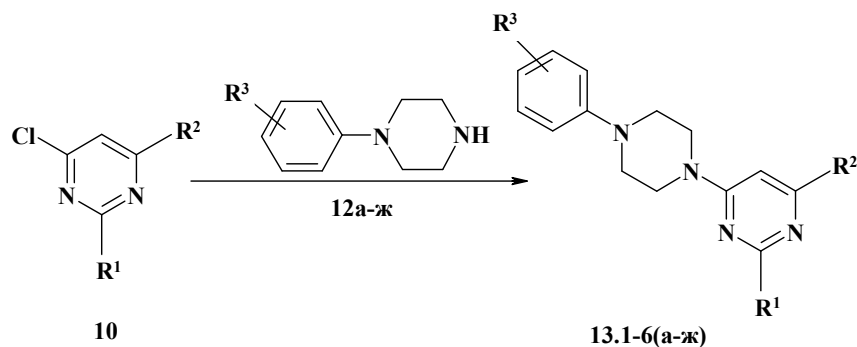


Рис. 4 ЯМР <sup>1</sup>H спектри 4-хлор-2-(3-фторфеніл)-6-метилпіримідину (**10.4**) (А) та 2-(3-фторфеніл)-4-гідразиніл-6-метилпіримідину (**11.4**) (Б)

**Синтез та фізико-хімічні властивості 2,6-заміщених 4-(N-арилпіперазин-1-іл)піримідинів.** Як показав аналіз джерел літератури, одними з перспективних психотропних агентів на сьогодні є речовини, що містять у своїй структурі цикл піперазину. Беручи до уваги дані проведеного пошуку, нами здійснено синтез 2,6-заміщених 4-(N-арилпіперазин-1-іл)піримідинів (**13.1-6(а-ж)**). Цільові сполуки були одержані дією надлишку відповідних N-арилзаміщених похідних піперазину **12(а-ж)** на 2,6-заміщені 4-хлоропіримідини (**10.1-6**). Враховуючи необхідні умови проведення реакції, реакційну суміш кип'ятили у діоксані протягом 3-5 годин з додаванням натрію гідрокарбонату (схема 6).



13.1:  $\text{R}^1=\text{Ph}$ ; 13.2:  $\text{R}^1=4\text{-MePh}$ ; 13.3:  $\text{R}^1=4\text{-ClPh}$ ; 13.4:  $\text{R}^1=3\text{-FPh}$ ; 13.5:  $\text{R}^1=4\text{-CF}_3\text{Ph}$ ; 13.6:  $\text{R}^1=\text{Me}$ .  
 13.1-5:  $\text{R}^2=\text{Me}$ ; 13.6:  $\text{R}^2=\text{піридин}$ .  $\text{R}^3$ : а=3-Me; б=4-F; в=4-OMe; г=3-Cl; д=2,5-diMe; е=H; є=4-Cl; ж=4-COCH<sub>3</sub>.

**Схема 6. Синтез 2,6-заміщених 4-(N-арилпіперазин-1-іл)піримідинів (13.1-6(а-ж))**

Для доведення структури синтезованих речовин були використані методи УФ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії.

На  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук (13.1-6(а-ж)), окрім сигналів протонів метильних груп при  $\delta$  2,22-2,49 м.ч., оксиметильних груп при  $\delta$  3,65-3,67 м.ч. та арильних радикалів при  $\delta$  6,57-8,68 м.ч., притаманних напівпродуктам (10.1-6), з'являються сигнали протонів піперазинового циклу, які проявляються у вигляді двох триплетів в області від 3,07 до 3,88 м.ч. (рис. 5).

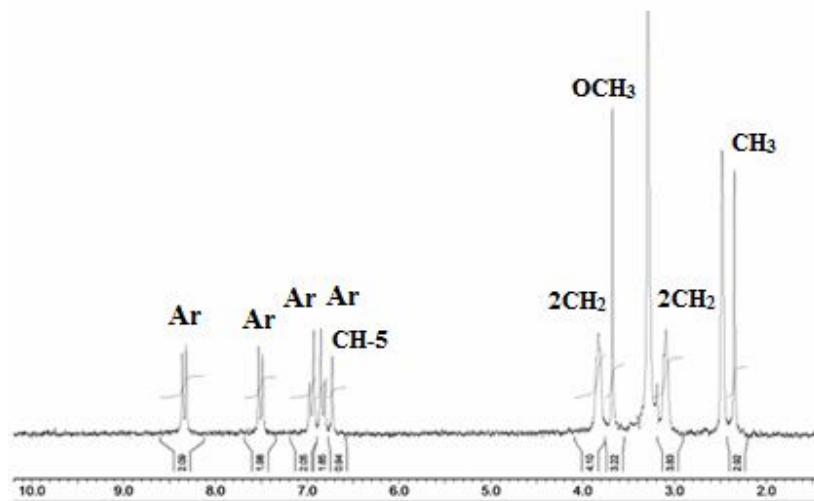


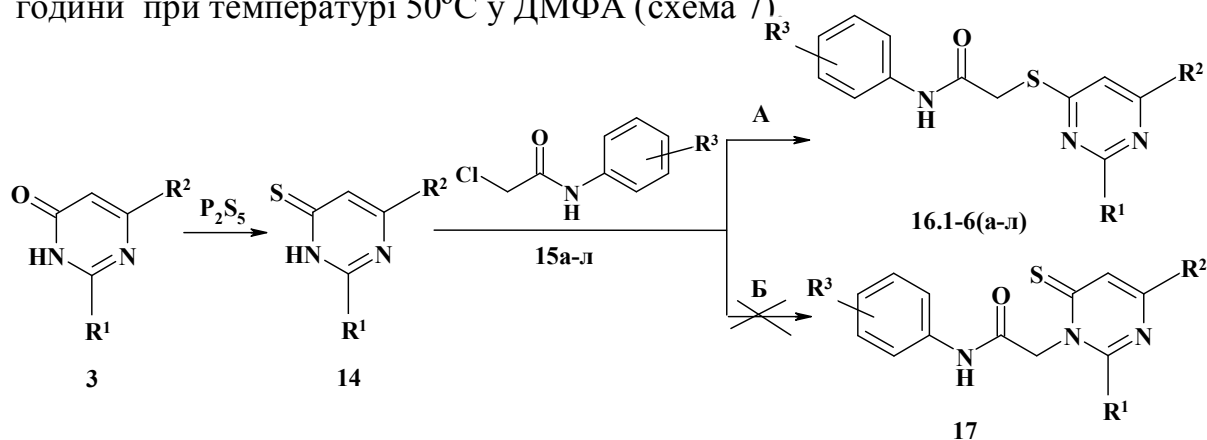
Рис. 5 ЯМР  $^1\text{H}$  Спектр 2-(4-хлорфеніл)-4-[4-(метоксифеніл)піперазин-1-іл]-6-метилпіримідину (13.3в)

**Синтез сульфурвмісних похідних піримідин-4(3H)-ону.** Успішною стратегією синтезу нових протиепілептичних засобів є введення у структуру сполук атомів сульфуру. Позитивний досвід попередніх досліджень спонукав нас до пошуку нових високоактивних антиконвульсантів піримідинового ряду, функціоналізованих тіоксогрупами для одержання алкілованих тіопіримідинів.

**Синтез 2,6-заміщених похідних піримідин-4-тіону.** 2,6-заміщені піримідин-4-тіони (**3.5.1-6**), як напівпродукти, були одержані взаємодією вихідних піримідин-4(3*H*)-онів (**3.3, 3.6-3.10**) та фосфору пентасульфиду в середовищі піридину. Реакційну суміш витримували протягом 2 годин при температурі 100°C (схема 7).

Будову синтезованих сполук (**14.1-6**) доведено методами УФ-, ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії, а також хроматомас-спектрометрії.

**Синтез алкілованих 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4-тіону.** Як алкілюючі агенти для синтезу N-арил-4-(2,6-*R*-піримідин-4-тіо)ацетамідів (**16.1-6(а-л)**) були використані N-арилзаміщені  $\alpha$ -хлорацетаміди (**15а-л**). Реакцію проводили в присутності триетиламіну, витримуючи реакційну суміш протягом години при температурі 50°C у ДМФА (схема 7).



16.1:  $\text{R}^1=\text{Ph}$ ; 16.2:  $\text{R}^1=4\text{-MeOPh}$ ; 16.3:  $\text{R}^1=3\text{-FPh}$ ; 16.4:  $\text{R}^1=4\text{-FPh}$ ; 16.5:  $\text{R}^1=4\text{-CF}_3\text{Ph}$ ; 16.6:  $\text{R}^1=\text{CH}_3$ ,  
 16.1-5:  $\text{R}^2=\text{CH}_3$ ; 16.6:  $\text{R}^2=\text{pyridine}$ .  $\text{R}^3$ : а=3-OMe, б=4-OMe, в=3,4-diOMe, г=2,3-diMe, д=2,5-diMe, е=2,6-diMe, є=3,5-diMe, ж=2,4,6-triMe, з=( $\text{CH}_2\text{O}$ )<sub>2</sub>, и=2-Br, і=4-Br, ї=4-F, й=2,5-diF,  
 к=2,5-diCl, л=3-Cl, 4-F.

Схема 7. Одержання 2,6-*R*-піримідин-4-тіонів (**14.1-6**) та N-арил-4-(2,6-*R*-піримідин-4-тіо)ацетамідів (**16.1-6(а-л)**)

Тіоіміди можуть існувати у двох таутомерних формах (схема 8), і тому їх алкілювання може відбуватися за двома напрямками: за атомом Сульфуру у 4 положенні та за атомом Нітрогену положенні 3. За даних умов реакція алкілювання, ймовірно, проходить через стадію утворення триетиламонієвої солі, яка має негативний заряд на атомі Сульфуру. Відповідно, він є більш реакційним нуклеофільним центром, за яким і проходить реакція.

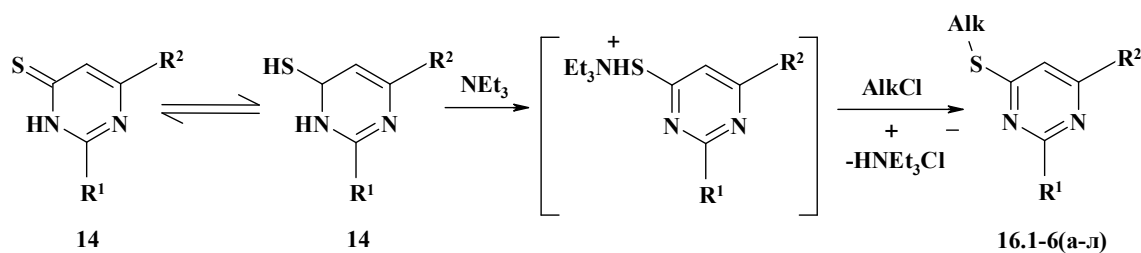


Схема 8. Вірогідний механізм реакції алкілювання 2,6-заміщених піримідин-4-тіонів

В ІЧ-спектрах сполук (**16.1-6(а-л)**), окрім смуг поглинання ароматичних протонів та сигналів піримідинового циклу (С-Н зв'язків при  $3160-2832\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{C}=\text{C}$  та  $\text{C}=\text{N}$  при  $1460-1564\text{ см}^{-1}$ ), з'являються сигнали валентних коливань тіоацетамідного фрагменту:  $\text{NH}$ -групи при  $3280-3195\text{ см}^{-1}$ , карбонільної групи при  $1672-1600\text{ см}^{-1}$ , а також смуги поглинання заміщеної маркаптогрупи ( $\text{C-S-}$ ), що розміщуються в області  $1020-1042\text{ см}^{-1}$ , характерній для даної функціональної групи. При цьому спостерігається зникнення сигналу  $\text{C}=\text{S}$  групи при  $1332-1303\text{ см}^{-1}$  (рис. 6).

У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сполук (**16.1-6(а-л)**) зникає сигнал протону групи  $\text{NH}$ , що був характерний для тіонів (**14.1-6**) та з'являються сигнали протонів алкільних залишків при атомі Сульфуру: синглетів амідного залишку при  $\delta$  9,43-10,7 м.ч., метиленової  $\text{SCH}_2$ -групи в області 4,13-4,26 м.ч., та арильних протонів при  $\delta$  6,58-8,71 м.ч., які за інтенсивністю та мультиплетністю відповідають характеру та розташуванню замісників (рис. 6).

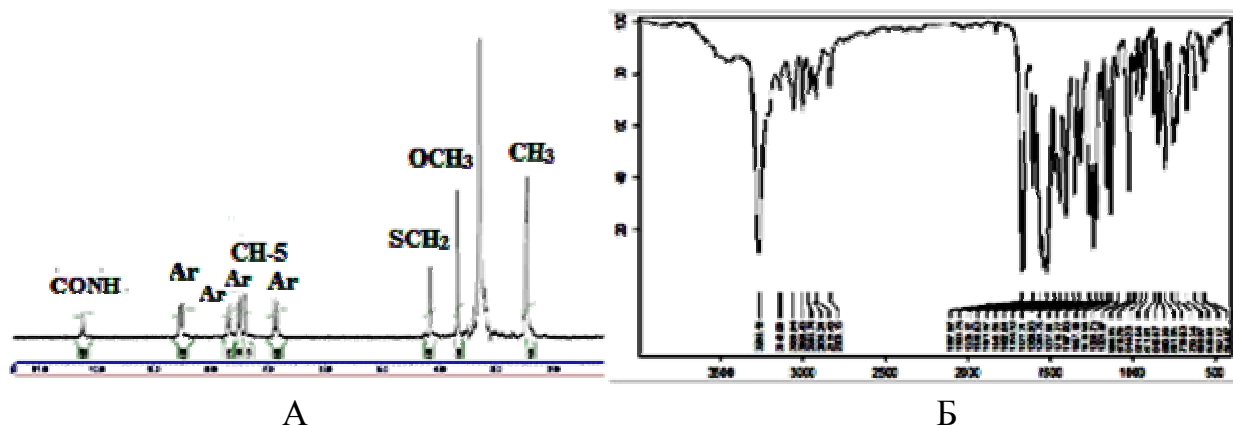


Рис. 6 ЯМР  $^1\text{H}$  спектр N-(4-метоксифеніл)-2-({6-метил-2[4-(трифторометил)феніл]піримідин-4-іл}тіо}ацетаміду (**16.56**) (А) та ІЧ-спектр N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{{2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл}тіо}ацетаміду (**16.6в**) (Б)

#### Розділ 4. Фармакологічні властивості синтезованих сполук.

**Вивчення протисудомної активності 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3H)-ону та дослідження впливу синтезованих речовин на психоемоційний стан інтактних щурів.** Фармакологічні дослідження одержаних речовин були проведені на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова під керівництвом професора Волощук Н.І.. Для проведення фармакологічного скринінгу відібраних сполук була обрана хемоконвульсивна модель пентилентетразолових судом. Проведені скринінгові дослідження дозволили виявити виразну протисудомну дію у більшості з відібраних сполук. Найвищу антиконвульсивну активність на моделі пентилентетразолових судом показали похідні N-арил-3-(2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3H)-он)ацетаміду (**5.2ж**) та N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-

тіо)ацетаміду (**16.6в**). За протисудомною дією дані сполуки співставлялись з фенобарбіталом та дещо перевершували ламотриджин.

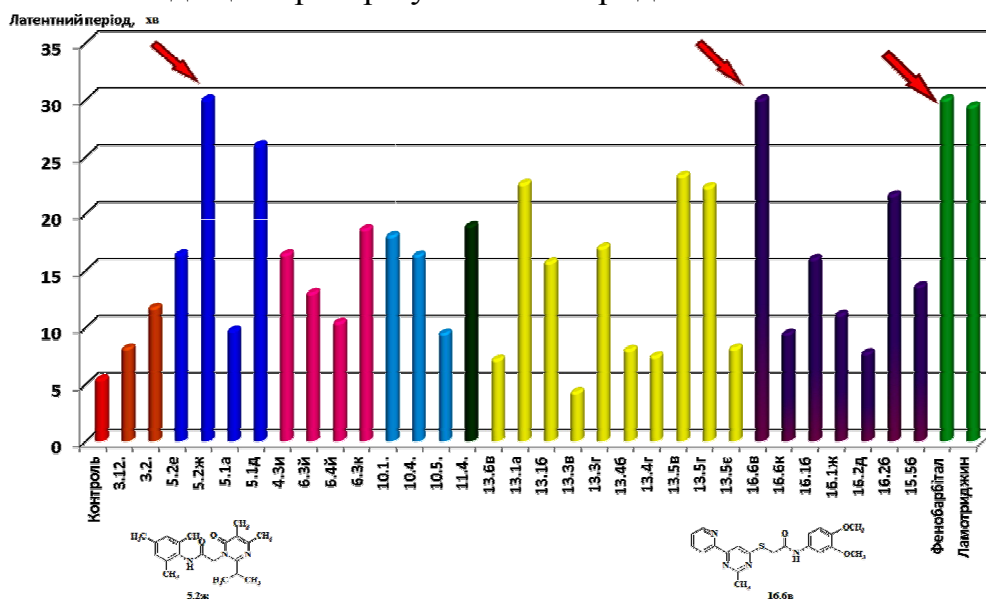


Рис. 7 Вплив похідних піримідин-4(3*H*)-ону на тривалість латентного періоду судом, викликаних коразолом у щурів ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Окрім вивчення протисудомної активності був досліджений вплив усіх сполук, відібраних для скринінгу, на психоемоційний стан піддослідних щурів у тесті «Відкрите поле».

В результаті визначення впливу досліджуваних сполук на психоемоційну поведінку тварин виявлено, що сполука **16.6в** не змінювала орієнтовно-дослідницької діяльності та емоційного стану щурів, тоді як сполука **5.2ж**, виявляла виразну седативну дію на ЦНС.

Тому, враховуючи дані досліджень, для поглиблених біологічних досліджень було обрано сполуку **16.6в** - N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо}ацетамід (Епіриміл).

Додатково було виявлено здатність досліджуваної сполуки **16.6в** проявляти протисудомну дію на моделі електрошочових судом у мишей. За даною активністю Епіриміл **16.6в** співставлявся з відомими антиконвульсантами – карбамазепіном та ламотриджином.

На моделі «ротород-тесту» досліджена нейротоксичність Епіримілу (**16.6в**). Також були розраховані такі важливі характеристики нового протисудомного засобу як захисний (ЗІ) та терапевтичний (ТІ) індекси, які відповідно становлять 3,67 та 20,64.

**Розділ 5. Вивчення фізико-хімічних властивостей та розробка методів аналізу N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]-тіо}ацетаміду.** Для найбільш перспективної сполуки – Епіримілу були

розроблені методики контролю якості, що можуть бути в подальшому використані при складанні МКЯ. Для ідентифікації запропоновано фізико-хімічні (визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія) та хімічні (реакції на гетероциклічний атом Нітрогену, ковалентно зв'язаний Сульфур та первинну ароматичну аміногрупу анілідного залишку) методи аналізу. Для кількісного визначення розроблена методика абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектру.

### Висновки

У дисертаційній роботі наведено експериментальне вирішення наукової задачі з цілеспрямованого синтезу потенційних протисудомних засобів в ряду 2,5,6-заміщених похідних піримідин-(3*H*)-ону (тіону).

1. За допомогою комп'ютерної програми PASS встановлено групи речовин 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону та продуктів їх хімічних перетворень, що мають потенціал як протисудомні агенти, на основі чого сплановано їх синтез.

2. Розроблено препаративні методики та здійснено цілеспрямований синтез потенційних антиконвульсантів в ряду нових похідних піримідин-4(3*H*)-онів та продуктів їх хімічних перетворень: N-арил-3-(2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-он)ацетамідів, N-арил-2-[[6-метил-2-(4-метилфеніл)-піримідин-4-іл]окси]ацетамідів, похідних {[6-метил-2-(4-*R*-феніл)піримідин-4-іл]окси}ацетату та {[6-метил-2-(4-метилфеніл)піримідин-4-іл]окси}метилацетату, 2,6-*R*-4-хлоропіримідинів, 2,6-*R*-4-гідразинопіримідинів, 2,6-*R*-4-(N-арилпіперазин-1-іл)піримідинів, N-арил-4-(2,6-*R*-піримідин-4-тіо)ацетамідів, структуру синтезованих речовин підтверджено фізико-хімічними методами аналізу.

3. Здійснено алкілювання заміщених піримідин-4(3*H*)-онів N-арилзаміщеними галогенацетамидами, хлорацетатною кислотою або метилхлорацетатом та досліджено вплив хімічної будови вихідних сполук на напрямок перебігу реакції. За допомогою <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопії доведено, що при алкілюванні 2-ізопропіл-5,6-*R*-піримідин-4(3*H*)-ону утворюються N-алкіловані похідні піримідин-4(3*H*)-ону, алкілюванням 2-(4-*R*-феніл)-6-метилпіримідин-4(3*H*)-ону одержано продукти О-алкілювання.

4. Встановлено, що продуктами взаємодії піримідин-4-тіонів з N-арилзаміщеними α-хлорацетамидами є N-арил-4-(2,6-*R*-піримідин-4-тіо)ацетаміди.

5. Структуру всіх синтезованих речовин доведено методами УФ-, ІЧ-, та ЯМР-спектроскопії, чистоту та індивідуальність – методом ТШХ, на прикладі деяких – хроматомас-спектрометрії.

6. За даними логіко-структурного та комп'ютерного прогнозу сплановано фармакологічний скринінг синтезованих речовин, який підтвердив

дані попереднього прогнозу і дозволив виявити ряд речовин з високою протисудомною активністю.

7. Досліджено закономірності зв'язку «структура-протисудомна активність» в ряду синтезованих речовин. За результатами біологічних досліджень найбільш виразну протисудомну активність показали похідні N-арил-3-(2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3H)-он)ацетаміду та N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-тіо)ацетаміду. Відзначено позитивний вплив ряду структурних фрагментів на прояв досліджуваними сполуками антиконвульсивної дії, а саме: метокси-, метилзаміщених фенільних радикалів, ацетамідного фрагменту, ізопропільних груп та піридинового циклу. За даними скринінгу виявлено менш позитивний вплив *m*-, *n*-хлор-, *m*-, *n*-фторфенільних радикалів для прояву сполуками протисудомної активності.

8. Проведено поглиблені фармакологічні дослідження для двох найбільш активних речовин. За результатами проведеного скринінгу на різних моделях протисудомної активності та дослідження впливу синтезованих сполук на психоемоційний стан піддослідних тварин встановлено найбільш перспективну сполуку – N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо}ацетамід, яка під умовною назвою Епіриміл рекомендована для подальших досліджень.

9. Встановлено фізико-хімічні властивості та розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення Епіримілу. Для ідентифікації запропоновано ряд фізико-хімічних та хімічних методів аналізу. Для кількісного визначення розроблена методика абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектру.

#### **Список опублікованих праць за темою дисертації:**

1. Северіна Г. І. Синтез, фізико-хімічні властивості та прогноз фармакологічної активності нових 2-ізопропіл-5,6-заміщених похідних піримідин-4(3H)-ону / Г. І. Северіна, О. О. Скупа, В. А. Георгіянц // Фармацевтичний журнал. – 2011. - №4. – С.34-38. *(Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, оформлення результатів досліджень, підготовка статті до друку).*

2. Северіна Г. І. Синтез і прогноз біологічної активності нових N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-тіо)ацетамідів / Г. І. Северіна, О. О. Скупа, В. А. Георгіянц // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т.10, вип.1 (37). – С. 41-45. *(Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, обробка та аналіз експериментальних даних, підготовка матеріалу до друку).*

3. Северіна Г. І. Синтез і дослідження протисудомної активності 2,6-заміщених похідних 4-гідразинілпіримідину / Г. І. Северіна, О. О. Скупа, В. А. Георгіянц // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. –

2012. – Вип. 21, кн. 4. – С.465-469. *(Особистий внесок – здійснення експериментальних робіт, обробка одержаних даних, написання статті).*

4. Severina A. I. Synthesis of 2,6-substituted 4-(N-arylpiperazin-1-yl)pyrimidines as potential anticonvulsants / A. I. Severina, O. O. Skupa, V. A. Georgiyants // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. - 2012. - №1-2. - С.114-118. *(Особистий внесок – проведення досліджень, аналіз отриманих результатів, написання статті).*

5. Скрининг противосудорожной активности новых производных пиримидин-4(3H)-она [электронный ресурс] / А. И. Северина, О. О. Скупая, В. А. Георгиянц, Н. И. Волощук // Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал. – 2013. – №3. – Режим доступа: ([http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1034](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1034)). *(Особистий внесок – участь у проведенні біологічних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

6. Патент на винахід №105242 С2 Україна, МПК С07D 239/38, А61К 31/505, А61Р 21/02. N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо}ацетамід, що проявляє протисудомну активність / Северіна Г. І., Скупа О. О., Георгіянц В. А., Волощук Н. І.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – №а 201204915; заявл. 25.10.2013; опубл. 25.04.2014, Бюл. №8. *(Особистий внесок – синтез, доведення будови речовини, аналіз експериментальних даних).*

7. Цілеспрямований синтез потенційних протисудомних засобів в ряду похідних 3-алкілпіримідин-4(3H)-онів / Г. І. Северіна, О. О. Скупа, В. А. Георгіянц // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук-практ. конф. студ. та мол. вчених, присвяч. 140-річчю з дня народження д-ра фарм. та хім. н., проф. М. О. Валяшка (21 квітня 2011 р.). – Х.: НФаУ, 2011. – С.26.

8. Синтез та прогноз фармакологічної активності похідних піримідин-4(3H)-тіону / Г. І. Северіна, О. О. Скупа, В. А. Георгіянц // Укркнига: Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матер. IV Всеукр. наук-практ. Конф. з мін. участю (29-30 верес. 2011 р.). – Тернопіль, 2011. — С.22.

9. Синтез та прогноз фармакологічної активності О-алкілованих похідних піримідин-4(3H)-ону / О. О. Скупа, Г. І. Северіна // Тез. Матеріали III науково-практичної конференції молодих вчених. - Вінниця, 2012. - С.99.

10. Синтез та прогноз біологічної активності похідних 4-хлоропіримідину та 4-гідразинопіримідину / Г. І. Северіна, О. О. Скупа // «Хист». – 2012. – вип. 14. – С.277.

11. Синтез та прогноз біологічної активності похідних 4-(піперазин-1-іл)піримідину / О. О. Скупа, Г. І. Северіна, В. А. Георгіянц // Актуальні питання



створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених (19-20 квітня 2011 р.). – Х.: НФаУ, 2012. – Т.2. - С.18.

12. Скринінг протисудомних властивостей нових похідних піримідин-4(3*H*)-ону / Г.І. Северіна, О.О. Скупа // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики: матер. 73 всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. участю молодих вчених та студентів “Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013” – Запоріжжя, 2013. — 2(12). - С.243.

13. Дослідження протисудомної активності нового S-алкілпохідного 2,6-R-піримідин-4(3*H*)-тіону / О.О. Скупа, Н.І. Волощук, Г.І. Северіна, В.А. Георгіянц, О.С. Пашинська // Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань у світлі доказової медицини: Матер. VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакології, 25-26 листопада 2013 року. - Вінниця, Нілан-ЛТД, 2013. - с. 209-211.

### АНОТАЦІЯ

**Скупа О. О.** Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону (тіону). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2015.

З метою пошуку нових потенційних протисудомних засобів у ряду 2,5,6-заміщених похідних піримідин-4(3*H*)-ону, керуючись даними попередньо проведеного PASS-прогнозу біологічної активності сполук, був спланований і здійснений синтез нових похідних N-арил-3-(2-ізопропіл-5,6-R-піримідин-4(3*H*)-он)ацетамідів, N-арил-2-{[6-метил-2-(4-метилфеніл)-піримідин-4-іл]окси}ацетамідів, {[6-метил-2-(4-R-феніл)піримідин-4-іл]окси}ацетату та {[6-метил-2-(4-метилфеніл)піримідин-4-іл]окси}метилацетату, 2,6-заміщених 4-хлоропіримідинів, 4-гідразинопіримідинів, 2,6-R-4-(N-арилпіперазин-1-іл)піримідинів, N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-тіо)ацетамідів. Будову синтезованих сполук підтверджено методами УФ-, ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H- та <sup>13</sup>C - спектроскопії і хроматомас-спектрометрії, а також даними елементного аналізу.

Досліджено протисудомну активність синтезованих речовин на моделі пентилентетразолових судом та вивчено вплив досліджуваних сполук на психоемоційний стан піддослідних тварин у тесті «відкрите поле». Встановлено закономірності взаємозв'язку «структура-активність». Для поглиблених досліджень рекомендовано N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо}ацетамід (Епіриміл). Встановлено фізико-хімічні властивості та розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення Епіримілу.

**Ключові слова:** синтез, 2,5,6-заміщені піримідин-4(3*H*)-они, похідні, PASS-прогноз, цілеспрямований синтез, протисудомна активність.

## АННОТАЦИЯ

**Скупая О.О.** Синтез, физико-химические свойства и противосудорожная активность 2,5,6-замещенных производных пиримидин-4(3*H*)-она (тиона). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2015.

Диссертация посвящена поиску новых противосудорожных веществ среди 2,5,6-замещенных производных пиримидин-4(3*H*)-она (тиона).

С целью поиска новых потенциальных противосудорожных средств в ряду 2,5,6-замещенных производных пиримидин-4(3*H*)-она, руководствуясь данными предварительно проведенного PASS-прогноза биологической активности соединений, был спланирован и осуществлен синтез новых 2,5,6-замещенных производных пиримидин-4(3*H*)-она (тиона) и продуктов их химических превращений: N-арил-3-(2-изопропил-5,6-*R*-пиримидин-4(3*H*)-он)ацетамидов, N-арил-2-{[6-метил-2-(4-метилфенил)-пиримидин-4-ил]окси}ацетамидов, производных {[6-метил-2-(4-*R*-фенил)пиримидин-4-ил]окси}ацетата и {[6-метил-2-(4-метилфенил)пиримидин-4-ил]окси}метилацетата, 2,6-замещенных 4-хлорпиримидинов, 4-гидразинопиримидинов, 2,6-*R*-4-(N-арилпиперазин-1-ил)пиримидинов, N-арил-4-(2,6-*R*-пиримидин-4-тио)ацетамидов.

Изучено влияние химической структуры исходных соединений на направление протекания реакции. Доказано, что при алкилировании 2-изопропил-5,6-*R*-пиримидин-4(3*H*)-она образуются N-алкилированные производные пиримидин-4(3*H*)-она, алкилированием 2-(4-*R*-фенил)-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она получены продукты О-алкилирования. Доказано, что в результате взаимодействия пиримидин-4-тионов с N-арилзамещенными α-хлорацетамидами образуются N-арил-4-(2,6-*R*-пиримидин-4-тио)ацетамиды.

Строение синтезированных веществ доказано методами УФ-, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии, а также данными элементного анализа.

Исследована противосудорожная активность синтезированных веществ на модели пентилентетразоловых судорог и изучено влияние исследуемых соединений на психоэмоциональное состояние подопытных животных в тесте «открытое поле». Проведенные исследования позволили установить закономерности зависимости «структура-биологическая активность». По результатам фармакологического скрининга наиболее выраженное противосудорожное действие показали производные N-арил-3-(2-изопропил-5,6-*R*-пиримидин-4(3*H*)-он)ацетамида и N-арил-4-(2,6-*R*-пиримидин-4-

тио)ацетамида, которые по активности сопоставлялись с фенобарбиталом и несколько превосходили ламотриджин. Нами отмечено положительное влияние ряда структурных фрагментов на проявление исследуемыми веществами антиконвульсивного действия, а именно: метокси-, метилзамещенных фенильных радикалов, ацетамидного фрагмента, изопропильных групп и пиридинового цикла. По данным скрининга установлено, что менее позитивным является влияние *m*-, *p*-хлор-, *m*-, *p*-фторфенильных радикалов.

По результатам проведенного скрининга противосудорожной активности и исследования влияния синтезированных соединений на психоэмоциональное состояние подопытных животных установлено наиболее перспективное соединение – N-(3,4-диметоксифенил)-2-{[2-метил-6-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-ил]тио}ацетамид, которое по противосудорожной активности не уступает фенобарбиталу и при этом не обладает седативным действием на ЦНС. Данное вещество под условным названием Эпиримил рекомендовано для углубленных исследований. Исследовано противосудорожное действие Эпиримила на модели электрошоковых судорог у мышей. На модели «ротород-теста» изучена нейротоксичность и рассчитаны защитный (3,67) и терапевтический (20,64) индексы N-(3,4-диметоксифенил)-2-{[2-метил-6-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-ил]тио}ацетамида.

Установлены физико-химические свойства и разработаны методики идентификации и количественного определения Эпиримила, которые могут быть использованы при составлении МКК. Для идентификации предложен ряд физико-химических (определение температуры плавления, УФ- и ИК-спектроскопия) и химических (реакции на гетероциклический атом азота, ковалентно связанную серу и первичную ароматическую аминогруппу анилидного остатка) методов анализа. Для количественного определения разработана методика с использованием фармакопейного метода абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра.

**Ключевые слова:** синтез, 2,5,6-замещенные пиримидин-4(3*H*)-оны, производные, PASS-прогноз, целенаправленный поиск, противосудорожная активность.

## SUMMARY

**Skupa O.O.** Synthesis, physical-chemical properties and anticonvulsant activity of the 2,5,6-substituted pyrimidine-4(3*H*)-one (thione) derivatives. – A manuscript.

The thesis for the Ph.D. in Pharmacy in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National university of pharmacy, Kharkiv, 2015.

The thesis have been devoted to searching of new anticonvulsants among 2,5,6-substituted pyrimidine-4(3*H*)-one (thione) derivatives.

The target-directed synthesis of the potential anticonvulsants of new 2,5,6-substituted pyrimidine-4(3*H*)-one (thione) derivatives and products of their chemical transformations such as derivatives of N-aryl-3-(2-isopropyl-5,6-R-pyrimidine-4(3*H*)-one)acetamide, N-aryl-2-{{[6-methyl-2-(4-methylphenyl)pyrimidine-4-yl]oxy}acetamide, {[6-methyl-2-(4-R-phenyl)pyrimidine-4-yl]oxy}acetate and {[6-methyl-2-(4-methylphenyl)pyrimidine-4-yl]oxy}methylacetate, 2,6-substituted 4-chloropyrimidine, 4-hydrazinopyrimidine, 2,6-R-4-(N-arylpiperazine-1-yl)pyrimidine, N-aryl-4-(2,6-R-pyrimidine-4-thio)acetamide based on the preliminary PASS prediction of biological activity of compounds has been planned and carried out. The structure of the compounds synthesized have been confirmed by the UV, IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, chromatomass spectrometry and by the data of the elemental analysis.

Anticonvulsant activity has been investigated using pentylenetetrazole-induced seizures model. The influence of compounds on the general locomotor activity levels and anxiety in rodents has been assayed in «open field» test. The most active compound – N-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-{{[2-methyl-6-(pyridine-2-yl)pyrimidine-4-yl]thio}acetamide (Epirimil) has been recommended for preclinical biological researches as potential substance with anticonvulsive action. Physicochemical properties of Epirimil have been established and methods of its identification and assay have been developed.

**Key words:** synthesis, 2,5,6-substituted pyrimidine-4(3*H*)-one, derivatives, target-directed synthesis, anticonvulsant activity.