

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

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. e-mail: vgeor@ukr.net
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: піримідин-4(3H)-он; піримідин-4-тіол; алкілювання;
N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-тіо)ацетаміди

2,6-Заміщені піримідин-4-тіони були одержані при взаємодії вихідних піримідин-4(3H)-онів та фосфору пентасульфідру. Шляхом алкілювання 2,6-R-піримідин-4(3H)-тіонів синтезовані нові N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-тіо)ацетаміди.

SYNTHESIS AND PROGNOSIS OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW N-ARYL-4-(2,6-R-PYRIMIDINE-4-THIO) ACETAMIDES

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

2,6-substituted pyrimidine-4-thions have been obtained by interaction of title pyrimidine-4(3H)-ones with phosphorus pentasulfide. By alkylation of 2,6-substituted pyrimidine-4(3H)-thiones the new N-aryl-4-(2,6-R-pyrimidine-4-thio) acetamides have been synthesized.

СИНТЕЗ И ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ N-АРИЛ-4-(2,6-R-ПИРИМИДИН-4-ТИО)АЦЕТАМИДОВ

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

2,6-Замещенные пириимидин-4-тионы были получены при взаимодействии пириимидин-4(3H)-онон с фосфора пентасульфидом. Путем алкилирования 2,6-R-пириимидин-4(3H)-тионон синтезированы новые N-арил-4-(2,6-R-пириимидин-4-тио)ацетамиды.

Вивчення реакційної здатності похідних піримідин-4(3H)-ону та здійснення їх хімічних перетворень є перспективним напрямком у пошуку нових біологічно активних речовин. Досвід попередніх досліджень показує, що введення меркаптогрупи до молекули піримідину дає змогу отримати ряд високоактивних сполук – тіопіримідинів, серед яких на теперішній час виявлені речовини з противірусною [1, 2], антибактеріальною, фунгіцидною [3, 4], протипухлинною [4, 5] та нейротропною [6] дією.

Метою нашого дослідження був синтез N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-тіо)ацетамідів та прогноз їх фармакологічної активності для відбору структур-кандидатів для подальшого вивчення біологічних властивостей.

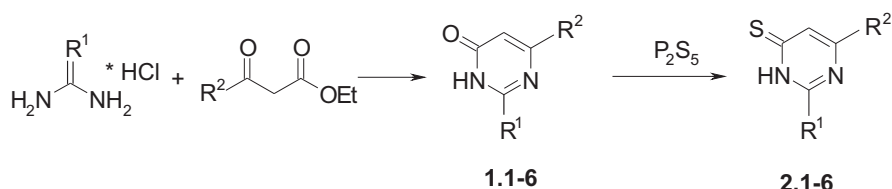
Щоб досягти поставленої мети, попередньо нами було здійснено синтез вихідних піримідин-4(3H)-онів **1.1-6** за описаною методикою [7] відповідно до схеми 1.

Наступним етапом наших досліджень стало перетворення одержаних речовин на 2,6-заміщені піримідин-4-тіони **2.1-6**. Традиційним способом одержання тіопохідних піримідину є галогенування піримідинонів з наступною обробкою натрію гідросульфідом [8] або тіосечовиною [5]. Більш раціональною є безпосередня взаємодія піримідин-4(3H)-онів із фосфору пентасульфідом

[9] або реактивом Лоусона [10]. Спираючись на дані літератури щодо виходів продуктів та умов проведення реакції, нами був здійснений синтез цільових тіонів **2.1-6** саме взаємодією вихідних сполук **1.1-6** та фосфору пентасульфідру в середовищі піридину. Реакційну суміш витримували протягом 2 годин при температурі 100°C (схема 1).

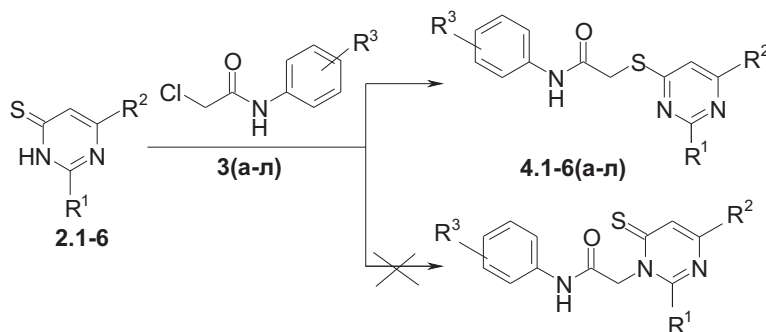
За вказаних умов продукти реакції були одержані із задовільними виходами (табл.). Будову синтезованих сполук **1.1-6** та **2.1-6** доведено методом ¹H ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії (табл.). Про вдалий перебіг реакції свідчить суттєве зміщення сигналу тіоімідного протону сполук **2.1-6** в область слабого поля (13,9-13,95 м.ч.) у порівнянні з оксосполуками **1.1-6** (12,4-12,6 м.ч.), а також зміщення на 1 м.ч. сигналу метинового протона піримідинового циклу. Спектри сполук **1.1-6** та **2.1-6** характеризуються наявністю сигналів протонів усіх функціональних груп відповідної інтенсивності та мультиплетності (див. експ. част.).

Наявність у структурі сполук **2.1-6** тіоімідного фрагменту є сприятливим для подальшого одержання на їх основі S-алкільних похідних **4**, що дозволить розширити коло пошуку біологічно активних речовин. За даними літератури [11, 12] класичними умовами проведення даної реакції є використання алкілгалогенідів та надлиш-



1.1, 2.1: R₁=Ph, R₂=CH₃; **1.2, 2.2:** R₁= 4-MeOPh, R₂=CH₃; **1.3, 2.3:** R₁=3-FPh, R₂=CH₃;
1.4, 2.4: R₁=4-FPh, R₂=CH₃; **1.5, 2.5:** R₁=4-CF₃Ph, R₂=CH₃; **1.6, 2.6:** R₁=CH₃, R₂=pyridine.

Схема 1



R₃: 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=(CH₂O)₂, и=2-Br, i=4-Br, ï=4-F, й=2,5-diF, к=2,5-diCl, л=3-Cl, 4-F.

Схема 2

ку калію карбонату або луку в середовищі органічних розчинників. В якості алкілюючих агентів нами були використані N-арилзаміщені α-хлорацетаміди **3а-л**. Реакцію проводили в присутності триетиламіну, витримуючи реакційну суміш протягом години при температурі 50°C у ДМФА (схема 2).

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

Вихід продуктів реакції склав 80-90%. Індивідуальність та чистоту отриманих речовин підтверджено методами ТШХ та хроматомас-спектрометрії (табл.). Після кристалізації з етилового спирту отримані речовини являють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення. Сполука **4.5.в** є речовиною світло-коричневого кольору.

У спектрах ¹H ЯМР алкілованих похідних **4.1-6(а-л)** зникає сигнал протону групи NH, що був характерний для тіонів **2.1-6**, та з'являються сиг-

нали протонів алкільних залишків при атомі сульфуру: синглетів амідного залишку при δ 9,43-10,7 м.ч., метиленової SCH₂-групи в області 4,13-4,26 м.ч., та арильних протонів, які за інтенсивністю та мультиплетністю відповідають характеру та розташуванню замісників. Сигнал метиленового протону у 5 положенні піримідинового циклу збігається з положенням сигналів ароматичних протонів з утворенням мультиплету, окрім сполук **4.1.є**, **4.2.б**, **4.2.г** та **4.4.б**, сигнали яких проявляються у вигляді синглетів в області 7.15-7.38 м.ч.

З метою планування фармакологічних досліджень нами було проведено попередній прогноз біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS [13]. Результати прогнозу показали, що отримані речовини мають високу вірогідність прояву протизапальної, антиалергічної, імуномодуючої, протигрибкової та протипухлинної активності (індекс активності синтезованих сполук знаходиться в інтервалі від 0,508 до 0,787).

Експериментальна частина

Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз вмісту нітрогену проводили методом Дюма. Елюент для хроматографії – система «бута-

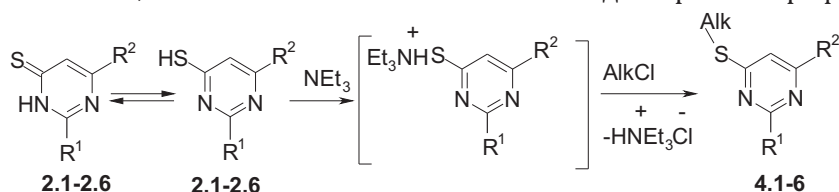


Схема 3

Характеристики сполук **1.1-4.6 (а-л)**

Сполука	Вихід, %	Т.пл., С°	Вирах. N, %	Знайд. N, %	Брутто-формула	[МН ⁺]
1.1	72	156-158	15,04	15,07	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O	–
2.1	68	167-169	12,95	12,99	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O	217
1.3	75	142-144	13,71	13,74	C ₁₁ H ₉ FN ₂ O	205
1.4	76	138-140	13,71	13,75	C ₁₁ H ₉ FN ₂ O	–
1.5	67	157-159	11,01	11,04	C ₁₂ H ₉ F ₃ N ₂ O	–
1.6	70	194-196	14,97	15,01	C ₁₀ H ₉ N ₃ O	188
2.1	84	172-174	13,80	13,86	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ S	–
2.2	81	185-187	12,05	12,08	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS	–
2.3	88	200-202	12,71	12,75	C ₁₁ H ₉ FN ₂ S	221
2.4	87	196-198	12,71	12,76	C ₁₁ H ₉ FN ₂ S	–
2.5	84	208-210	10,36	10,4	C ₁₂ H ₉ F ₃ N ₂ S	–
2.6	83	173-175	13,78	13,81	C ₁₀ H ₉ N ₃ S	204
4.1.a	86	166-168	11,49	11,54	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	366
4.1.б	87	166-168	11,49	11,53	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	–
4.1.в	83	184-186	10,62	10,66	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	396
4.1.г	81	190-192	11,55	11,59	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ OS	–
4.1.є	82	184-186	11,55	11,6	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ OS	–
4.1.ж	85	205-207	11,55	11,59	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ OS	378
4.1.і	84	182-184	11,88	11,93	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ OS	–
4.2.a	87	175-177	10,62	10,65	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	–
4.2.б	89	190-192	10,62	10,66	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	397
4.2.г	84	194-196	10,67	10,71	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	–
4.2.д	83	188-190	10,67	10,71	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	394
4.2.і	80	194-196	10,95	10,99	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S	–
4.2.й	85	172-174	10,46	10,49	C ₂₀ H ₁₇ FN ₃ O ₂ S	402
4.3.a	87	182-184	10,95	10,99	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S	384
4.3.ж	84	218-220	10,62	10,65	C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ OS	–
4.3.з	84	179-181	10,21	10,26	C ₂₁ H ₁₈ FN ₃ O ₃ S	–
4.4.б	88	196-198	10,95	10,98	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S	–
4.4.и	83	182-184	9,72	9,75	C ₁₈ H ₁₅ BrFN ₃ OS	–
4.4.e	86	198-200	11,01	11,06	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ OS	382
4.5.б	86	208-210	9,69	9,74	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂ S	–
4.5.в	85	218-220	9,06	9,10	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃ S	464
4.5.л	81	197-199	9,21	9,24	C ₂₀ H ₁₄ ClFN ₄ OS	–
4.6.в	84	220-222	14,12	14,19	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	397
4.6.i	85	187-189	13,48	13,55	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₄ OS	416
4.6.к	82	195-197	13,82	13,88	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ OS	–

нол – концентрована ацетатна кислота – вода» (40:10:1), проявник – пари йоду. Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин отримані на приладі Varian Mercury-VX-200, розчинник – DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.ч.). Хромато-мас-спектри зареєстровані на приладі PE SCIEX API 150EX.

Загальна методика синтезу 2,6-заміщених похідних піримідин-4-тіону 2.1-6. Суміш 0,01 Моль відповідного похідного піримідин-4(3Н)-ону **1.1-**

6 та 0,01 Моль фосфору пентасульфиду нагрівають у середовищі піридину при 100°C протягом 2 годин. Розчин розводять водою. Осад, що виділився, відфільтровують. Кристалізують з етилового спирту.

Загальна методика синтезу N-арил-4(2,6-R-піримідин-4(3Н)-тіо)ацетамідів 4.6(а-л). Суміш 0,01 Моль відповідного 2,6-заміщеного похідного піримідин-4(3Н)-тіону **2.1-6** та 0,012 Моль відповідного галогенацетаміду **3 (а-л)** нагрівають протягом години при 50°C у ДМФА з каталітич-

ним додаванням триетиламіну. Розчин розводять водою. Осад, що виділився, відфільтровують. Кристалізують з етилового спирту.

¹H ЯМР-спектри сполук **4.1-6(а-л)** δ , м.ч.:

6-метил-2-фенілпіримідин-4(3H)-он (1.1): 2,45 (с, 3H, CH₃), 6,15 (с, 1H, CH-5), 7,05 (д, 2H, Ar), 7,15-7,68 (м, 3H, Ar), 12,46 (с, 1H, NH);

2-(4-метоксифеніл)-6-метилпіримідин-4(3H)-он (1.2): 2,20 (с, 3H, CH₃), 3,75 (с, 3H, OCH₃), 6,20 (с, 1H, CH-5), 6,98 (д, 4H, Ar), 8,35 (д, 2H, Ar), 12,50 (с, 1H, NH);

2-(3-фторофеніл)-6-метилпіримідин-4(3H)-он (1.3): 2,44 (с, 3H, CH₃), 6,15 (с, 1H, CH-5), 6,95 (м, 1H, Ar), 7,15-7,45 (м, 3H, Ar), 12,42 (с, 1H, NH);

2-(4-фторофеніл)-6-метилпіримідин-4(3H)-он (1.4): 2,45 (с, 3H, CH₃), 6,18 (с, 1H, CH-5), 7,18-7,54 (м, 4H, Ar), 12,40 (с, 1H, NH);

6-метил-2-[4-(трифторометил)феніл]піримідин-4(3H)-он (1.5): 2,48 (с, 3H, CH₃), 6,18 (с, 1H, CH-5), 7,42 (с, 1H, Ar), 7,69 (д, 2H, Ar), 12,60 (с, 1H, NH);

2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4(3H)-он (1.6): 2,60 (с, 3H, CH₃), 6,25 (с, 1H, CH-5), 7,84-8,02 (м, 1H, Ar), 8,08 (с, 1H, Ar), 8,37 (д, 1H, Ar), 8,70 (д, 1H, Ar), 12,60 (с, 1H, NH);

6-метил-2-фенілпіримідин-4-тіон (2.1): 2,45 (с, 3H, CH₃), 7,05 (д, 2H, Ar), 7,10 (с, 1H, CH-5), 7,15-7,68 (м, 3H, Ar), 13,90 (с, 1H, NH);

2-(4-метоксифеніл)-6-метилпіримідин-4-тіон (2.2): 2,20 (с, 3H, CH₃), 3,8 (с, 3H, OCH₃), 6,98 (д, 4H, Ar), 7,17 (с, 1H, CH-5), 8,35 (д, 2H, Ar), 13,92 (с, 1H, NH);

2-(3-фторофеніл)-6-метилпіримідин-4-тіон (2.3): 2,44 (с, 3H, CH₃), 6,78 (д, 1H, Ar), 7,05-7,45 (м, 4H, Ar, CH-5), 13,91 (с, 1H, NH);

2-(4-фторофеніл)-6-метилпіримідин-4-тіон (2.4): 2,45 (с, 3H, CH₃), 7,18-7,64 (м, 4H, Ar, CH-5), 8,20-8,68 (м, 2H, Ar), 13,92 (с, 1H, NH);

6-метил-2-[4-(трифторометил)феніл]піримідин-4-тіон (2.5): 2,48 (с, 3H, CH₃), 7,20 (с, 1H, CH-5), 7,42 (с, 1H, Ar), 7,69 (д, 2H, Ar), 13,94 (с, 1H, NH);

2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-тіон (2.6): 2,60 (с, 3H, CH₃), 7,15 (с, 1H, CH-5), 7,84-8,02 (м, 1H, Ar), 8,08 (с, 1H, Ar), 13,95 (с, 1H, NH);

N-(3-метоксифеніл)-2-[(6-метил-2-фенілпіримідин-4-іл)тіо]ацетамід (4.1.а): 2,43 (д, 3H, CH₃), 3,68 (с, 3H, OCH₃), 4,16 (с, 2H, SCH₂), 6,60 (д, 1H, Ar), 7,06-7,49 (м, 7H, Ar, CH-5), 8,35 (д, 2H, Ar), 10,40 (с, 1H, NH);

N-(4-метоксифеніл)-2-[(6-метил-2-фенілпіримідин-4-іл)тіо]ацетамід (4.1.б): 2,45 (с, 3H, CH₃), 3,7 (с, 3H, OCH₃), 4,14 (с, 2H, SCH₂), 6,85 (д, 2H, Ar), 7,27-7,55 (м, 6H, Ar, CH-5), 8,35 (д, 2H, Ar), 10,25 (с, 1H, NH);

N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[(6-метил-2-фенілпіримідин-4-іл)тіо]ацетамід (4.1.в): 2,48 (с, 3H, CH₃), 3,67 (д, 6H, 2OCH₃), 4,14 (с, 2H, SCH₂), 6,85 (д,

1H, Ar), 7,10 (м, 1H, Ar), 7,22-7,60 (м, 5H, Ar, CH-5), 8,38 (д, 2H, Ar), 10,24 (с, 1H, NH);

N-(2,3-диметилфеніл)-2-[(6-метил-2-фенілпіримідин-4-іл)тіо]ацетамід (4.1.г): 1,96 (с, 3H, CH₃), 2,16 (с, 3H, CH₃), 2,45 (с, 3H, CH₃), 4,23 (с, 2H, SCH₂), 6,90-7,14 (м, 3H, Ar), 7,28-7,53 (м, 4H, Ar, CH-5), 8,42 (д, 2H, Ar), 9,68 (с, 1H, NH);

N-(2,5-диметилфеніл)-2-[(6-метил-2-фенілпіримідин-4-іл)тіо]ацетамід (4.1.є): 2,05 (с, 3H, CH₃), 2,15 (с, 3H, CH₃), 2,44 (с, 3H, CH₃), 4,21 (с, 2H, SCH₂), 6,85 (д, 2H, Ar), 7,01 (д, 1H, Ar), 7,15 (с, 1H, CH-5), 7,30-7,56 (м, 4H, Ar), 8,40 (д, 2H, Ar), 9,58 (с, 1H, NH);

N-(2,4,6-триметилфеніл)-2-[(6-метил-2-фенілпіримідин-4-іл)тіо]ацетамід (4.1.ж): 1,97 (с, 6H, 2CH₃), 2,15 (с, 3H, CH₃), 2,46 (с, 3H, CH₃), 4,21 (с, 2H, SCH₂), 6,80 (с, 2H, Ar), 7,30-7,52 (м, 4H, Ar, CH-5), 8,39-8,50 (м, 2H, Ar), 9,43 (с, 1H, NH);

N-(4-фторофеніл)-2-[(6-метил-2-фенілпіримідин-4-іл)тіо]ацетамід (4.1.і): 2,41 (с, 3H, CH₃), 4,18 (с, 2H, SCH₂), 7,02-7,30 (т, 2H, Ar), 7,24-7,49 (м, 4H, Ar, CH-5), 7,55-7,7 (т, 2H, Ar), 8,34 (д, 1H, Ar), 10,45 (с, 1H, NH);

N-(3-метоксифеніл)-2-[[2-(4-метоксифеніл)-6-метилпіримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.2.а): 2,15 (с, 3H, CH₃), 3,69 (с, 3H, OCH₃), 3,75 (с, 3H, OCH₃), 4,18 (с, 2H, SCH₂), 6,6 (д, 1H, Ar), 6,85 (д, 4H, Ar), 7,05-7,35 (м, 4H, Ar, CH-5), 8,28 (д, 2H, Ar), 10,4 (с, 1H, NH);

N-(4-метоксифеніл)-2-[[2-(4-метоксифеніл)-6-метилпіримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.2.б): 2,20 (с, 3H, CH₃), 3,69 (с, 3H, OCH₃), 3,79 (с, 3H, OCH₃), 4,12 (с, 2H, SCH₂), 6,75-7,05 (д-д, 4H, Ar), 7,2 (с, 1H, CH-5), 7,48 (д, 2H, Ar), 8,28 (д, 2H, Ar), 10,25 (с, 1H, NH);

N-(2,3-диметилфеніл)-2-[[2-(4-метоксифеніл)-6-метилпіримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.2.г): 1,98 (с, 3H, CH₃), 2,17 (с, 3H, CH₃), 2,36 (с, 3H, CH₃), 3,8 (с, 3H, OCH₃), 4,2 (с, 2H, SCH₂), 6,75-7,17 (м, 5H, Ar), 7,22 (с, 1H, CH-5), 8,35 (д, 2H, Ar), 9,71 (с, 1H, NH);

N-(2,5-диметилфеніл)-2-[[2-(4-метоксифеніл)-6-метилпіримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.2.д): 2,05 (с, 3H, CH₃), 2,16 (с, 3H, CH₃), 2,35 (с, 3H, CH₃), 3,8 (с, 3H, OCH₃), 4,2 (с, 2H, SCH₂), 6,75-7,1 (м, 4H, Ar, CH-5), 7,19 (д, 2H, Ar), 8,35 (д, 2H, Ar), 9,51 (с, 1H, NH);

N-(4-фторофеніл)-2-[[2-(4-метоксифеніл)-6-метилпіримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.2.і): 2,45 (с, 3H, CH₃), 3,78 (с, 3H, OCH₃), 4,14 (с, 2H, SCH₂), 6,86 (д, 2H, Ar), 7,07-7,27 (м, 3H, Ar, CH-5), 7,54-7,68 (м, 2H, Ar), 8,30 (д, 2H, Ar), 10,43 (с, 1H, NH);

N-(2,5-дифторофеніл)-2-[[2-(4-метоксифеніл)-6-метилпіримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.2.й): 2,32 (с, 3H, CH₃), 3,8 (с, 3H, OCH₃), 4,28 (с, 2H, SCH₂), 6,72-7,09 (м, 3H, Ar), 7,19-7,49 (м, 2H, Ar, CH-5), 7,71-7,91 (м, 1H, Ar), 8,29 (д, 1H, Ar), 10,31 (с, 1H, NH);

2-[[2-(3-фторофеніл)-6-метилпіримідин-іл]тіо]-N-(3-метоксифеніл)ацетамід (4.3.а): 2,45 (с, 3H, CH₃), 3,67 (с, 3H, OCH₃), 4,18 (с, 2H, SCH₂), 6,58

(м, 1H, Ar), 7,05-7,45 (м, 5H, Ar, CH-5), 8,00-8,11 (м, 1H, Ar), 8,20 (д, 1H, Ar), 10,37 (с, 1H, NH);

2-[[2-(3-фторофеніл)-6-метилпіримідин-іл]тіо]-N-(2,4,6-триметилфеніл)ацетамід (4.3.ж): 1,96 (с, 6H, 2CH₃), 2,16 (с, 3H, CH₃), 2,44 (с, 3H, CH₃), 4,21 (с, 2H, SCH₂), 6,78 (с, 2H, Ar), 7,24-7,40 (м, 2H, Ar), 7,45-7,59 (к, 1H, Ar), 8,14 (д, 1H, Ar), 8,27 (д, 1H, Ar), 9,44 (с, 1H, NH);

N-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-2-[[2-(3-фторофеніл)-6-метилпіримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.3.з): 2,41 (с, 3H, CH₃), 4,02-4,19 (м, 6H, SCH₂), 6,71 (д, 1H, Ar), 6,90-7,04 (д-д, 1H, Ar), 7,13-7,47 (м, 4H, Ar, CH-5), 8,00-8,23 (м, 2H, Ar), 10,20 (с, 1H, NH);

2-[[2-(4-фторофеніл)-6-метилпіримідин-іл]тіо]-N-(4-метоксифеніл)ацетамід (4.4.б): 2,45 (с, 3H, CH₃), 3,69 (с, 3H, OCH₃), 4,15 (с, 2H, SCH₂), 6,85 (д, 2H, Ar), 7,08-7,24 (т, 2H, Ar), 7,38 (с, 1H, CH-5), 7,49 (д, 1H, Ar), 8,31-8,48 (д-д, 2H, Ar), 10,28 (с, 1H, NH);

N-(2-бромфеніл)-2-[[2-(4-фторофеніл)-6-метилпіримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.4.и): 2,46 (с, 3H, CH₃), 4,25 (с, 2H, SCH₂), 7,00-7,15 (м, 1H, Ar), 7,15-7,39 (м, 4H, Ar, CH-5), 7,55-7,69 (м, 1H, Ar), 8,32-8,50 (м, 2H, Ar), 9,72 (с, 1H, NH);

N-(2,6-диметилфеніл)-2-[[2-(4-фторофеніл)-6-метилпіримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.4.е): 2,00 (с, 6H, 2CH₃), 2,45 (с, 3H, CH₃), 4,24 (с, 2H, SCH₂), 7,00 (с, 3H, Ar), 7,20-7,38 (м, 3H, Ar, CH-5), 8,40-8,55 (м, 2H, Ar), 9,56 (с, 1H, NH);

N-(4-метоксифеніл)-2-[[6-метил-2[4-(трифторометил)феніл]піримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.5.б): 2,48 (с, 1H, CH₃), 3,67 (д, 3H, OCH₃), 4,16 (с, 2H, SCH₂), 6,85 (д, 2H, Ar), 7,39 (с, 1H, CH-5), 7,50 (д, 2H, Ar), 7,68 (д, 2H, Ar), 8,53 (д, 2H, Ar), 10,24 (с, 1H, NH);

N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[[6-метил-2[4-(трифторометил)феніл]піримідин-4-іл]тіо]ацет-

амід (4.5.в): 2,86 (с, 1H, CH₃), 3,66 (д, 6H, 2OCH₃), 4,1 (с, 2H, SCH₂), 6,87 (д, 1H, Ar), 7,10 (д, 1H, Ar), 7,25 (с, 1H, CH-5), 7,42 (с, 1H, Ar), 7,69 (д, 2H, Ar), 8,53 (д, 2H, Ar), 10,23 (с, 1H, NH);

N-(3-хлор-4-фторофеніл)-2-[[6-метил-2[4-(трифторометил)феніл]піримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.5.л): 2,45 (с, 3H, CH₃), 4,18 (с, 2H, SCH₂), 7,22-7,55 (м, 3H, Ar, CH-5), 7,66 (д, 2H, Ar), 7,85-8,93 (м, 1H, Ar), 8,48 (д, 2H, Ar), 10,60 (с, 1H, NH);

N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[[2-(4-метилфеніл)-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.6.в): 2,60 (с, 2H, CH₃), 3,67 (с, 3H, OCH₃), 4,14 (с, 2H, SCH₂), 6,72-6,90 (м, 1H, Ar), 7,00-7,12 (м, 1H, Ar), 7,20 (с, 1H, CH-5), 7,40-7,59 (м, 1H, Ar), 7,88-8,04 (м, 1H, Ar), 8,08 (с, 1H, Ar), 8,37 (д, 1H, Ar), 8,69 (д, 1H, Ar), 10,17 (с, 1H, NH);

N-(4-бромфеніл)-2-[[2-(4-метилфеніл)-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.6.і): 2,59 (с, 3H, CH₃), 4,17 (с, 2H, SCH₂), 7,40-7,60 (м, 5H, Ar, CH-5), 7,90-8,03 (м, 1H, Ar), 8,08 (с, 1H, Ar), 8,37 (д, 1H, Ar), 8,71 (д, 1H, Ar), 10,47 (с, 1H, NH);

N-(3,5-дихлорофеніл)-2-[[2-(4-метилфеніл)-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо]ацетамід (4.6.к): 2,52 (с, 3H, CH₃), 4,18 (с, 2H, SCH₂), 7,26 (с, 1H, CH-5), 7,43-7,68 (м, 3H, Ar), 7,88-8,10 (м, 2H, Ar), 8,37 (д, 1H, Ar), 8,7 (д, 1H, Ar), 10,7 (с, 1H, NH).

Висновки

1. Синтезовано ряд нових N-арил-4-(2,6-R-піримідин-4-тіо)ацетамідів.

2. Будову отриманих сполук підтверджено методами ¹H ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

3. За допомогою програми PASS проведено прогноз фармакологічної активності синтезованих речовин.

Література

- Mai A., Sbardella G., Artico M. et al. // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2544.
- Shigeta S., Mori S., Kira T. et al. // *Antivir. Chem. Chemother.* – 1999. – Vol. 10, №4. – P. 195-209.
- Orzeszko B., Laudy A.E., Starosciak B.J. et al. // *Acta Poloniae Pharmac. – Drug Res.* – 2004. – Vol. 61, №6. – P. 455-460.
- Prachayasittikul S., Worachartcheewan A., Nantasenamat C. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, №4. – P. 738-742.
- Григорян Л.А., Калдрикан М.А., Сркоян Л.А. и др. // *Хим-фарм. журн.* – 2000. – Т. 34, №3. – С. 9-10.
- Пат. ЕВП 0891978 (1998) // *С.А.* – 1999. – Vol. 37.
- Георгіяну В.А., Северіна Г.І., Скупа О.О. // *Фармац. журн.* – 2011. – №3. – С. 54-59.
- Haas A., Lieb M. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1986. – №23. – P. 1079.
- Larucha A.R. // *Synthesis.* – 1987. – P. 256-258.
- Kaneco K., Katayama H., Wakabayashi T. // *Synthesis.* – 1988. – P. 152.
- Brown T.H., Blakemore R.C., Durant G.J. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1988. – №23. – P. 53.
- Рахимов А.И., Тутова Е.С. // *ЖОрХ.* – 2007. – Т. 43, вып. 1. – С. 92-98.
- ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html

Надійшла до редакції 11.11.2011 р.