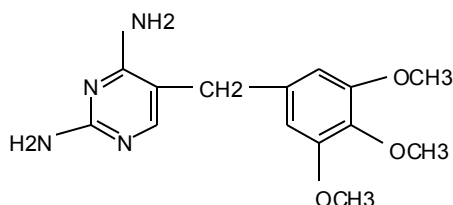


Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилен (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи: подвійних зв'язків гетероциклічного ядра, груп C=O у складі ефірних фрагментів, етиленового зв'язку та при електронегативному впливі на молекулу з боку атомів фтору.

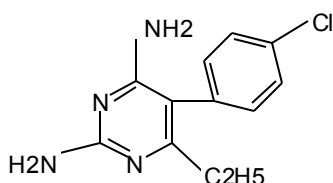
Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилен в літературі не описано, але різноманітні синтези нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

Триметоприм - відомий бактерицидний засіб, який синтезовано на основі молекули піримідину [1, 2]:



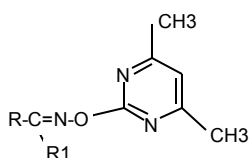
5-(3,4,5-триметоксибензил)піримідину-2,4-діамін  
(триметоприм)

Хлоридин - протималарійний засіб за хімічною будовою є, також, похідним піримідину [1, 2]:



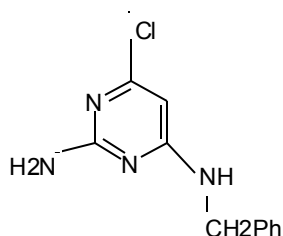
2,4-діаміно-5-пара-хлорфеніл-6-етилпіримідин  
(хлоридин)

Авторами роботи [3] знайдено, що продукти взаємодії заміщених хлорпіримідинів з натрієвими солями оксимів аліфатичних або аліциклічних кетонів - О-піримідиніл-кетоксими мають антивірусну активність, а саме проти вірусу грипу та вірусу венесуельського енцефаломієліту у тварин:

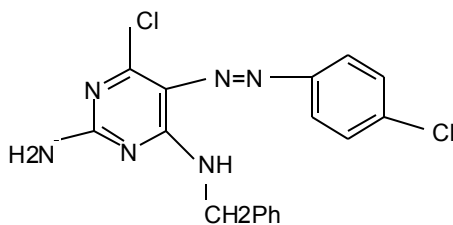


R=CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>

3 моменту відкриття протівірусного препарату Ацикловір (ACV), який особливо ефективний у відношенні вірусів герпесу [1, 4], велика кількість структурних аналогів молекули була синтезована на основі нових похідних піримідину, які використовувалися у якості реагентів для отримання кінцевого продукту реакції, наприклад, 2-аміно-4-бензиламіно-6-хлорпіримідин та 2-аміно-4-бензиламіно-5-(пара-хлорфенілазо)-6-хлорпіримідин [5]:



2-аміно-4-бензиламіно-6-хлорпіримідин



2-аміно-4-бензиламіно-5-(пара-хлорфенілазо)-  
-6-хлорпіримідин

Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів до складу аліфатичних або циклічних (насичених та ненасичених) молекул призводить до підвищення розчинності цих сполук в ліпідах та робить лікарські засоби, які створені на основі даних сполук, ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [6, 7].

Авторами роботи [8] описано метод введення при використанні доступного фторотану фармакофорної групи - CF<sub>2</sub>CHBrCl до аліфатичного ланцюга та ароматичного кільця з метою синтезу біологічно активних сполук з

поліфторалкоксигрупами.

В роботі [9] описано метод синтезу 1,1-диціано-2-хлор-2-трифторметилетилену, який за хімічною будовою подібний до сполуки корисної моделі, та синтезований реакцією ацилювання малондинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідуною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

Раніше, як описано в роботі [10], автором була синтезована оригінальна сполука - біс-адукт 1,1-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного пістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

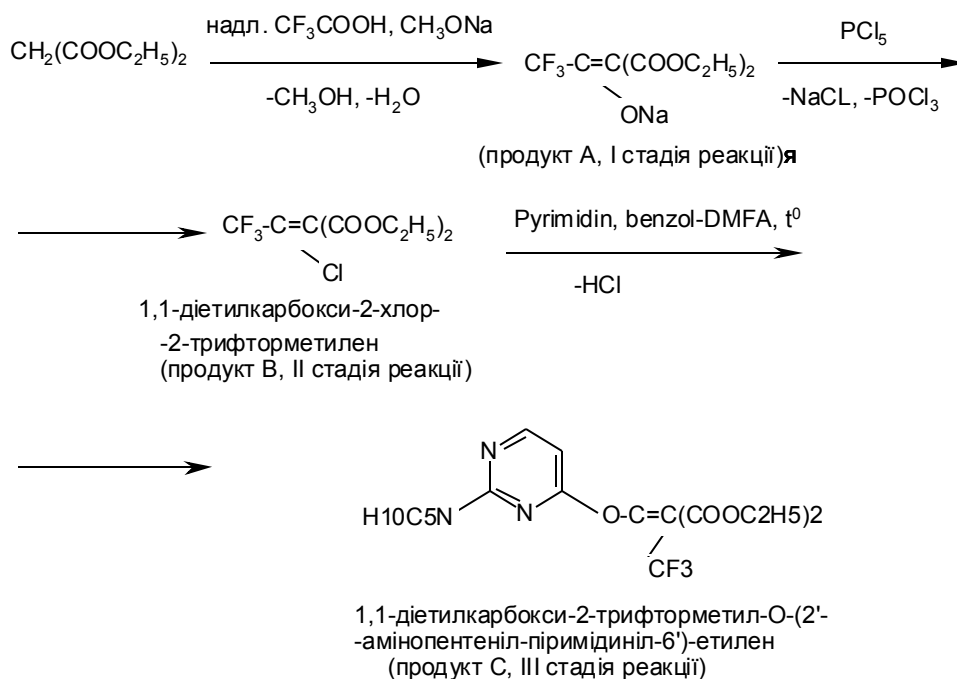
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилєн синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між піримідинами (або урацилами) та іншими фторвмісними реагентами, наприклад, з новим хімічно активним реагентом 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилєн поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, подвійний зв'язок, дві складноефірні групи, гетероциклічне ядро, заміщену аміногрупу і тому здатна виконувати роль фтор(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних складних за будовою біологічно активних молекул.

В основу винаходу поставлено хімічну будову молекули сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл-6')-етилєн з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 2-амінопентеніл-6-гідроксипіримідином, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбокси-групами, в системі безводних розчинників (бензол-диметилформамід).

1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилен синтезовано реакцією ацилювання діетилового ефіру маленової кислоти трифтороцтовою кислотою в присутності метилату натрію (продукт А) з послідуною обробкою продукту I стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані з нагріванням реакційної суміші (продукт В, II стадія реакції) (схема 1):

Схема 1.



В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються смуги поглинання, які характерні для групи -CF<sub>3</sub> в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295см<sup>-1</sup>, для груп -OCH<sub>3</sub> та -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> в області 1050-1150см<sup>-1</sup>. Частоти подвійних зв'язків C=C знаходяться в області 1315, 1600см<sup>-1</sup>, -C=O в області 1735см<sup>-1</sup>. Деформаційні коливання γ<sub>C-N</sub> дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280см<sup>-1</sup>. Положення смуг γ<sub>C-S</sub> гетероциклу спостерігається в області 1300-1600см<sup>-1</sup>, γ<sub>C-H</sub> в області 3010-3080см<sup>-1</sup>, а також сигнали в характерній області δ<sub>CH</sub> при 600-800см<sup>-1</sup>.

В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 2.263м.д., який відповідає шести протонам двох груп -CH<sub>3</sub> складноефірних фрагментів молекули, мультиплету при 3.051м.д. чотирьох протонів в фрагментах -OCH<sub>2</sub> складноефірних груп молекули, мультиплету при 3.569м.д. десяти протонів групи -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>, синглетів при 4.394м.д. та 6.593м.д. протонів при -C<sub>(4)</sub>H та -C<sub>(5)</sub>H відповідно. Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до відомих галоген(фтор) вмісних лікарських засобів може бути перспективною для подальшого вивчення як потенційно фізіологічно активна.

Ознаки способу

Методика синтезу сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-аміно-пентеніл-піримідиніл-6')-етилен.

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6.13г натрію металевого (0,268моль) розчиняють в 250мл метанолу безводного, додають краплями через ділільну лійку 43.0г діетилового ефіру малонової кислоти (40мл, 0.268моль) та 62.0г трифтороцтової кислоти (40мл, 0.543моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ять суміш протягом 6 годин, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - скловидну масу білого кольору заливають діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає фільтрують та використовують на наступній стадії реакції.

Приготування розчину №2 (II Стадія реакції).

8.0г (0,0287моль) продукту А розчиняють в 55мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі додають 6г (0,0287моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш гріється та набуває молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують з кип'ятінням 5 годин, охолоджують, осад, що утворився відфільтровують та промивають дихлоретаном, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - масло, яке очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Практичний вихід 6.31г (80%). Т. кип. 56-59°C (25мм рт. ст.),  $n_D^{25}$  1,3010.

Приготування розчину №3 (III Стадія реакції).

1.0г (0.0055моль) 2-амінопентеніл-6-гідроксипіримідину розчиненого в суміші 30мл диметилформаміду безводного та 70мл бензолу безводного додають краплями до 1.53г (0.0055моль) продукту В при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ять суміш протягом 24 годин, фільтрують гарячий розчин, випарюють. Залишок - масло блідо-жовтого забарвлення заливають сумішшю розчинників: хлороформ - ефір діетиловий - гексан (2:2:0.5), після 2 діб масло кристалізується з утворенням мілкокристалічного осаду світло-жовтого забарвлення (продукт С). Практичний вихід 0.86г (37%). Т. пл. 180-183°C.

Індивідуальність синтезованої сполуки контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

Спектр ПМР синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчину ДМСО- $D_6$  (внутрішній стандарт ТМС).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинах Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограму, ІЧ-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - мілкокристалічний осад світло-жовтого забарвлення.

Дані елементного аналізу на С, Н, F синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків  $-CF_3$  в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230,  $1295\text{cm}^{-1}$ ,  $-OCH_3$  та  $-OC_2H_5$  в області  $1050-1150\text{cm}^{-1}$ . Деформаційні коливання  $\gamma_{C-N}$  спостерігаються у вигляді не характеристичних смуг слабкої інтенсивності в області  $1230-1280\text{cm}^{-1}$ . Частоти подвійних зв'язків  $C=C$  знаходяться в області  $1315, 1600\text{cm}^{-1}$ , а  $-C=O$  в області  $1735\text{cm}^{-1}$ . Положення смуг  $\gamma_{C-C}$  гетероциклу ідентифіковано в області  $1300-1600\text{cm}^{-1}$   $\gamma_{C-H}$  в області  $3010-3080\text{cm}^{-1}$ , а також сигнали в характерній області  $\delta_{CH}$  при  $600-800\text{cm}^{-1}$ .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп  $-CH_3$  складноєфірних фрагментів молекули у вигляді триплету при 2.263м.д., чотирьох протонів в фрагментах  $-OCH_2$  складноєфірних груп молекули у вигляді мультиплету при 3.051м.д., десяти протонів групи  $-NC_5H_{10}$  у вигляді мультиплету при 3.569м.д., протонів при  $-C_{(4)}H$  та  $-C_{(5)}H$  у вигляді синглетів при 4.394м.д. та 6.593м.д. відповідно.

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

Знайдено, у % С Н F	Брутто- формула	Обчислено, у%, С Н F	ІЧ-спектр (KBr), $\text{cm}^{-1}$ у C-Hal, Alk. Heterocycl., Heterocycl.-NR, C=O, C=C.	Спектр ПМР (ДМСО- $D_6$ ТМС), $\delta$ , м.д. (.J, Гц)
51,38; 5,40; 14,0	$C_{18}H_{22}O_5N_3 F_3$	51,7; 5,31; 13,65	400, 415, 470, 560 ( $CF_3$ ), 600-800 (Hete- rocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295 ( $CF_3$ ), 1050 -1150( $OCH_3$ ). ( $OC_2H_5$ ), 1300- 1600 (Hete- rocycl.), 1230- 1280 (C-N), 1315,1600 (C=C), 1735 (C=O), 3010-3080 (Heterocycl.).	2.263 (6H, т., $J^3_{H,H}$ 7.2Гц, $2CH_3$ ), 3.051 (4H, м., $J^3_{H,H}$ 7.2Гц, $J^2_{H,H}$ 3.6 Гц. $2OCH_2$ ), 3.569 (10H, м., $-NC_5H_{10}$ ), 4.394 (1H, с., $C_{(4)}H$ (Hete- rocycl.)), 6.593 (1H, с., $C_{(5)}H$ (Heterocycl.)).

Завданням винаходу є опис хімічної будови нової сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-О-(2'-амінопентеніл-піримідиніл -6')-етилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

На фігурі зображено ПМР-спектр сполуки.

Література:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд.-М.: ООО «Издательство Новая Волна» - 2006. - С.833, 875, 900.
2. Фармацевтична хімія. //За загальною ред. П.О.Безуглого.- Вінниця: Нова книга, 2006. - С.354-355.
3. Данагулян Г.Г., Баласанян Н.Г., Залинян М.Г., Топчян А.В., Терентьев П.Б. //ХГС 1997. - №7. - С.950-956.
4. Elion G.D., Furman P.A., Fyfe J.A., P.De Miranda, Beauchamp L., Schaeffer W.I. J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.-1977.- 74.- P. 5716.
5. Marcos L. Sznaidman, L.M. Beauchamp //J/ Heterocyclic. Chem.- 1996. - 33. - P.1605-1610.
6. Ягупольский Л.М. //Ароматические и гетероциклические соединения с фторсо - держащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. - С.90-105.
7. Соединения фтора. Синтез и применение. //Под ред. Н. Исиава. - М.: Мир. 1990. - Гл.5. - С.183-265.
8. Герус И.И., Колычева М.Т., Ягупольский Ю.Л., Кухарь В.П. //ЖОрХ. - 1989. - Т.25, Вып.9. - С.2020-2021.
9. Крохтяк В.П., Ильченко А.Я. //ЖОрХ.-1980. - Т. 16, Вып.8. - С.1694 - 1698.
10. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2<sup>m</sup>-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893. С07D239/553, С07С21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С.6893.

