



УКРАЇНА

(19) UA (11) 24824 (13) U

(51) МПК (2006)

C07D 239/553 (2007.01)

C07C 21/00

A61K 33/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ СПОЛУКИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 2-(2'-БРОМ-1', 1'-ДИФТОР-2'-ХЛОРЕТОКСИ)-4-ДІЕТИЛАМІНО-6-МЕТИЛПІРИМІДИН

1

2

(21) u200703430

(22) 29.03.2007

(24) 10.07.2007

(46) 10.07.2007, Бюл. № 10, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

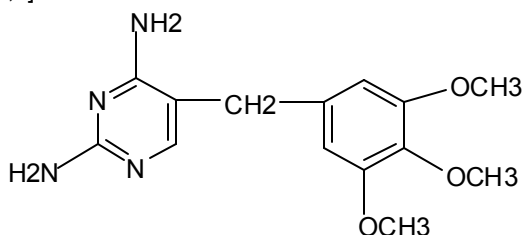
(57) Спосіб отримання сполуки з потенційними фізіологічними властивостями 2-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-

метилпіримідин реакцією нуклеофільного заміщення між 2-гідрокси-4-діетиламіно-6-метилпіримідином, що виконує роль нуклеофільного реагента, та відомим анестетиком - фторотаном (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретаном) як фторвмісним синтоном, у системі розчинників (бензол - диметил - формамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 2-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин (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, діетиламіно - групи та при електронегативному впливі на молекулу з боку атомів фтору.

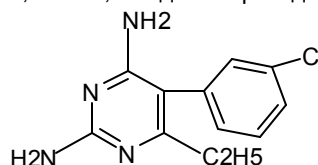
Структурні аналоги сполуки 2-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин в літературі не описано, але різноманітні синтези нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

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



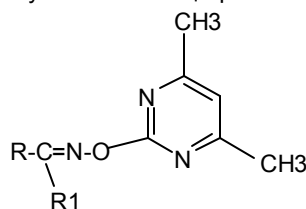
5-(3,4,5-триметоксibenзил)піримідину-2,4-діамін (триметоприм)

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



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>

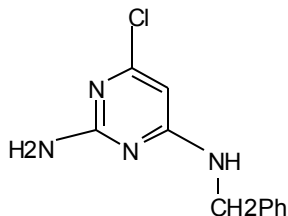
З моменту відкриття противірусного препарату Ацикловір (ACV), який особливо ефективний у відношенні вірусів герпесу [1, 4], велика кількість структурних аналогів молекули була синтезована

(13) U

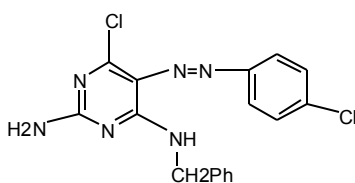
(11) 24824

(19) UA

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  $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$  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 подальшою 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 гістогенезу: Лімфосаркомі Плєса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

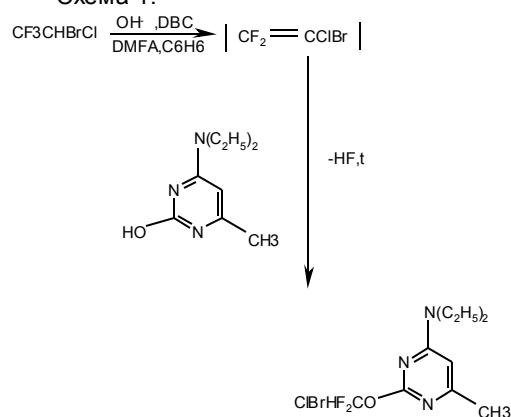
Сполука 2-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин синтезована з метою отримання нового полі функціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико - хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між піримідинами (або урацилами) та іншими фторвмісними реагентами, наприклад, з фторотаном.

Сполука 2-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, хлору та бромом діетиламіно - групу, гетероциклічне ядро, тому здатна виконувати роль фтор(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних складних за будовою біологічно активних молекул.

Суть корисної моделі

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 2-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 2-гідрокси-4-діетиламіно-6-метилпіримідином, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та відомим анестетиком - фторотаном (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретаном) у якості фторвмісного синтону. Реакції проводилися у системі розчинників (бензол - диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання сполуки 2-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1.



2-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин

В ІЧ - спектрі синтезованої сполуки спостерігаються смуги поглинання, які характерні для групи - CBr в області  $515-690\text{cm}^{-1}$ , -CCl в області  $550-850\text{cm}^{-1}$ ,  $-\text{CF}_2$  в області  $1170-1220\text{cm}^{-1}$ , для групи -  $\text{NC}_2\text{H}_5$  в області  $1500-1610, 3100\text{cm}^{-1}$ . Положення смуг  $\gamma_{\text{C}-\text{C}}$  гетероциклу спостерігається в області  $1300-1600\text{cm}^{-1}$ ,  $\gamma_{\text{C}-\text{H}}$  в області  $3010-3080\text{cm}^{-1}$ , а також сигнали в характерній області  $\delta_{\text{CH}}$  при  $600-800\text{cm}^{-1}$ .

В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 1.10 м. д., який відповідає шести протонам двох груп  $-\text{CH}_3$  у складі діетиламіно - групи, синглету при 2.04 м. д. трьох протонів метил - радикалу, мультиплету при 4.30-4.45 м. д. чотирьох протонів метиленових фрагментів у складі діетиламіно - групи, синглету при 5.76 м. д. протону  $-\text{C}_{(5)}\text{H}$  та квартету при 7.19 м. д. протону групи  $-\text{CHBrCl}$ . Для сполуки характерна спин-спінова взаємодія протонів з гемінальними атомами фтору через три зв'язки ( $J_{\text{H,F}}^3=5-9\text{Гц}$ ).

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 2-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин.

Приготування розчину №1.

0.39г гідроксиду калію (0,007 моль), 0.039г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20мл сухого бензолу перемішують при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром.

Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1.38г (0.74мл, 0.007 моль) фторотану в 20мл сухого бензолу. Приготування розчину №2.

1.4г (0,007 моль) 2-гідрокси-4-діетиламіно-6-метилпіримідину розчиняють в 20мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді.

Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 60-80°C 5-6 годин, охолоджують, відфільтровують осад. Розчинники випарюють, залишок заливають 30мл холодної суміші ефір-гексан (1:1). Осад, що утворився відфільтровують, перекристалізують із бензолу (при цьому повне осадження осаду досягається шляхом додавання гексану). Залишок - пухнасті кристали білого забарвлення. Практичний вихід 1.24г (48%). Т. пл. 202-205°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 пластинках 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 - пухнасті кристали білого забарвлення.

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

В ІЧ - спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків групи -CBr в області 515-690 $\text{см}^{-1}$ , -CCl в області 550-850 $\text{см}^{-1}$ , -CF<sub>2</sub> в області 1170-1220 $\text{см}^{-1}$ , для групи -NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> в області 1500-1610, 3100 $\text{см}^{-1}$ . Положення смуг  $\gamma_{\text{C-C}}$  гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 $\text{см}^{-1}$ ,  $\gamma_{\text{C-H}}$  в області 3010-3080 $\text{см}^{-1}$ , а також сигнали в характерній області  $\delta_{\text{CH}}$  при 600-800 $\text{см}^{-1}$ .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі шести протонів двох груп —CH<sub>3</sub> у складі діетиламіно - групи у вигляді триплету при 1.10м.д., трьох протонів метил-радикалу у вигляді синглету при 2.04м.д., чотирьох протонів метиленових фрагментів у складі діетиламіно - групи у вигляді мультиплету при 4.30-4.45м.д., протону при -C<sub>(5)</sub>H у вигляді синглету при 5.76м.д., протону групи -CHBrCl у вигляді квартету при 7.19м.д. Для сполуки характерна спін-спінова взаємодія протонів з гемінальними атомами фтору через три зв'язки ( $J_{\text{H,F}}^3=5-9\text{Гц}$ ).

Таблиця 1

Фізико - хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

Знайдено, у% С Н N	Брутто-формула	Обчислено, у%, С Н N	ІЧ - спектр (KBr), $\text{см}^{-1}$ $\gamma$ C-Hal, Alk, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО- $D_6$ тмс), $\delta$ , мд.(J, Гц)
36,6; 3,87; 10,89	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> 5BrClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	36,83; 4,21; 11,71	515-690 (CBr), 550-850 (CCl), 600-800 (Heterocycl.), 1170-1220(CF <sub>2</sub> ), 1300-1600(Heterocycl.), 1500-1610(NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 3010-3080(Heterocycl.), 3100 (NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ).	1.10 (6H, т., $J_{\text{H,H}}^3$ 4.3Гц, 2CH <sub>3</sub> ), 2.04 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.30-4.45 (4H, м., 2CH <sub>2</sub> ), 5.76 (1H, с, C <sub>(5)</sub> H), 7.19(1H, кв., $J_{\text{H,F}}^3$ 5.9Гц, CHBrCl).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 2-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико - хімічних та біологічних властивостей.

Джерела інформації

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 H.// 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.

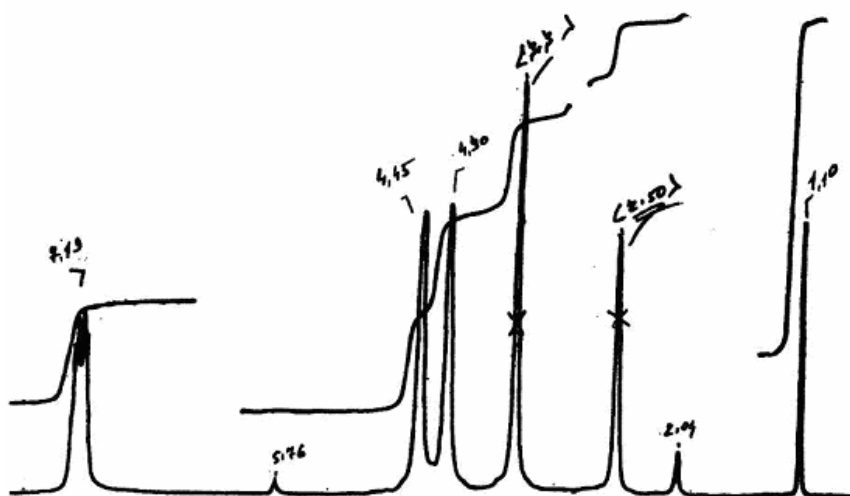
6. Ягупольский Л. М.// Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. - С.90-105.

7. Соединения фтора. Синтез и применение.// Под ред. Н. Исигава. - 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"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893. С07D239/553, С07C21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С.6893.



Фіг. ПМР-спектр сполуки.