



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25640 (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) СПОЛУКА 2-ДІЕТИЛАМІНО-4-МЕТИЛ-6-(2'-БРОМ-1', 1'-ДИФТОР-2'-ХЛОРЕТОКСИ)-ПІРИМІДИН 3 ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200704693

(22) 27.04.2007

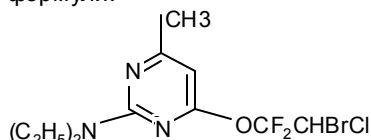
(24) 10.08.2007

(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

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

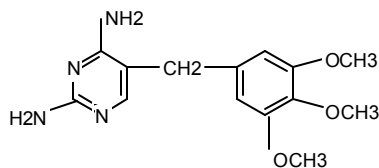
(57) Сполука 2-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин з потен-

ційними фізіологічними властивостями загальної
формули:

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 2-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин (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.

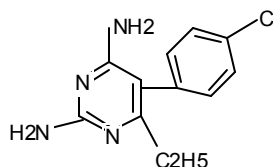
Структурні аналоги сполуки 2-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин в літературі не описано, але різноманітні синтети нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

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

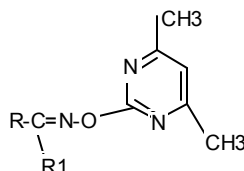


5-(3,4,5-триметоксибензил)піримідин-2,4-діамін(триметоприм)

Хлоридин - протималарійний 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=CH₃, -(CH₂)₄-; R₁=C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, iso-C₄H₉, C₆H₁₃

З 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,

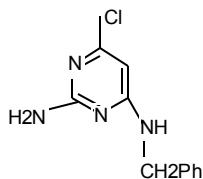
(13) U

(11) 25640

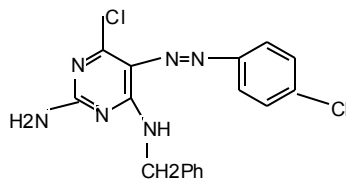
(19) UA

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 послідовною 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 Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

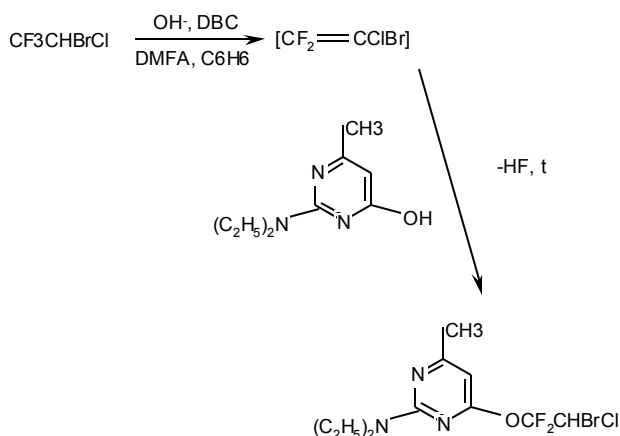
Сполука 2-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин синтезована

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 фторотаном.

Сполука 2-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин 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.

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 2-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 2-діетиламіно-4-метил-6-гідрокси-піримідином, 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-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин з потенційними фізіологічними властивостями (схема):

Схема.



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

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

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 1.07м.д. , який відповідає шести протонам двох груп $-\text{CH}_3$ у складі діетиламіно-групи, синглету при 2.04м.д. трьох протонів метил-радикалу, мультиплету при $4.35\text{--}4.41\text{м.д.}$ чотирьох протонів метиленових фрагментів у складі діетиламіно-групи, синглету при 5.71м.д. протону $-\text{C}_{(5)}\text{H}$ та квартету при 7.16м.д. протону групи $-\text{CHBrCl}$. Для сполуки характерна спін-спінова взаємодія протонів з гемінальними атомами фтору через три зв'язки ($J^3_{\text{H,F}}=5.9\text{Гц}$).

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.

Методика синтезу сполуки 2-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин.

Приготування розчину №1.

0.39г гідроксиду калію (0.007моль), 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 , 0.007моль) фторотану в 20мл сухого бензолу.

Приготування розчину №2.

1.4г (0.007моль) піримідину 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 $60\text{--}80^\circ\text{C}$ $5\text{--}6$ 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 - кристали кремового забарвлення. Практичний вихід 1.04г (40%). Т. пл. $158\text{--}160^\circ\text{C}$.

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

Спектр ПМР (Фіг.) синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою $200\text{--}132\text{МГц}$ у виді розчину DMCO-D_6 (внутрішній стандарт TMC).

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 - кристали кремового забарвлення.

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

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

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі шести протонів двох груп $-\text{CH}_3$ у складі діетиламіно-групи у вигляді триплету при 1.07м.д. , трьох протонів метил-радикалу у вигляді синглету при 2.04м.д. , чотирьох протонів метиленових фрагментів у складі діетиламіно-групи у вигляді мультиплету при $4.35\text{--}4.41\text{м.д.}$, протону при $-\text{C}_{(5)}\text{H}$ у вигляді синглету при 5.71м.д. , протону групи $-\text{CHBrCl}$ у вигляді квартету при 7.16м.д. . Для сполуки характерна спін-спінова взаємодія протонів з гемінальними атомами фтору через три зв'язки ($J^3_{\text{H,F}}=5.9\text{Гц}$).

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

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у %, C H N	Брутто-формула	Обчислено, у %, C H N	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} γ C-Hal, Alk, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО- D_6 TMS), δ , м.д.(J, Гц)
35,60; 4,29; 10,30	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Br Cl F}_2\text{N}_3\text{O}$	36,83; 4,21; 11,71	515-690 (CBr), 550-850 (CCl), 600-800 (Heterocycl.), 1170 - 1220(CF_2), 1300-1600(Heterocycl.), 1500-1610(NC_2H_5), 3010-3080(Heterocycl.), 3100(NC_2H_5).	1.07 (6H, т., $\text{J}_{\text{H,H}}^3$ 4.4Гц, 2CH_3), 2.04 (3H, с, CH_3), 4.35-4.41 (4H, м., 2CH_2), 5.71 (1H, с., $\text{C}_{(5)}\text{H}$), 7.16 (1H, кв., $\text{J}_{\text{H,F}}^3$ 5.9Гц, CHBrCl).

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

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 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. 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.Л. //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). Декларативний патент на корисну модель. 6893. С07D239/553, С07C21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С.6893.

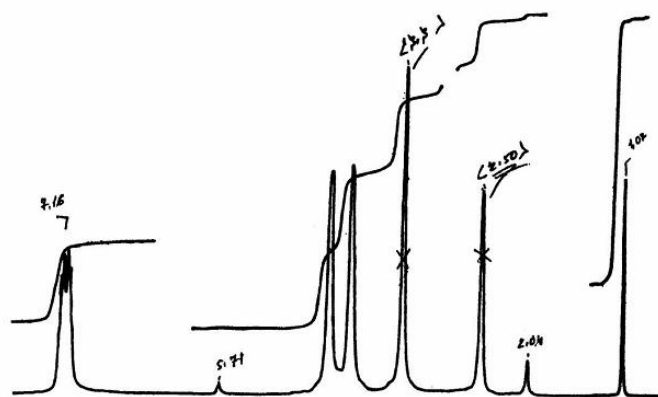


Fig.