



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25642 (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-ДІЕТИЛАМІНО-4-МЕТИЛ-6-(2'-БРОМ-1',1'-ДИФТОР-2'-ХЛОРЕТОКСИ)-ПІРИМІДИН

1

2

(21) u200704695

(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

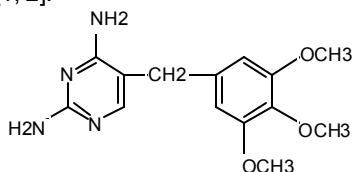
(57) Спосіб отримання сполуки з потенційними фізіологічними властивостями 2-діетиламіно-4-

метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин реакцією нуклеофільного заміщення між 2-діетиламіно-4-метил-6-гідроксипіримідином, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та відомим анестетиком - фторотаном (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретаном) як фторовмісним синтоном у системі розчинників (бензол - диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі.

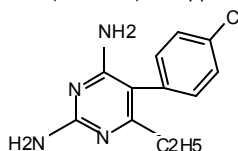
Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 2-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-піримідин (далі, сполука), з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої 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 синтези нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

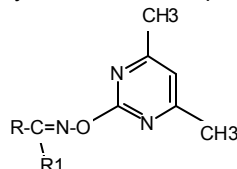
Триметоприм - відомий бактерицидний засіб, який синтезовано на основі молекули піримідину [1, 2]:

5-(3,4,5-триметоксибензил)піримідин-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-кетокси 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

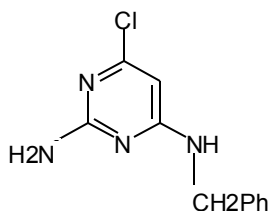
З моменту відкриття противірусного препарату Ацикловір (ACV), який особливо ефективний у відношенні вірусів герпесу [1, 4], велика кількість структурних аналогів молекули була синтезована на основі нових похідних піримідину, які викорис-

(13) U

(11) 25642

(19) UA

товувалися у якості реагентів для отримання кінцевого продукту реакції, наприклад, 2-аміно-4-бензиламіно-6-хлорпіримідин та 2-аміно-4-



2-аміно-4-бензиламіно-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 малонодинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідуною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

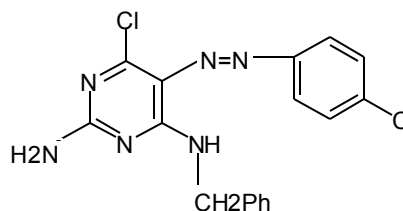
Раніше, як описано в роботі [10], автором була синтезована оригінальна сполука - біс-адукт 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного 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 фторовмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між піримідинами (або урацилами) та іншими фторовмісними 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 бром діетиламіно-групу, гетероциклічне ядро, тому здатна виконувати роль фтор(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі з метою "творення оригінальних складних за будовою біологічно активних молекул".

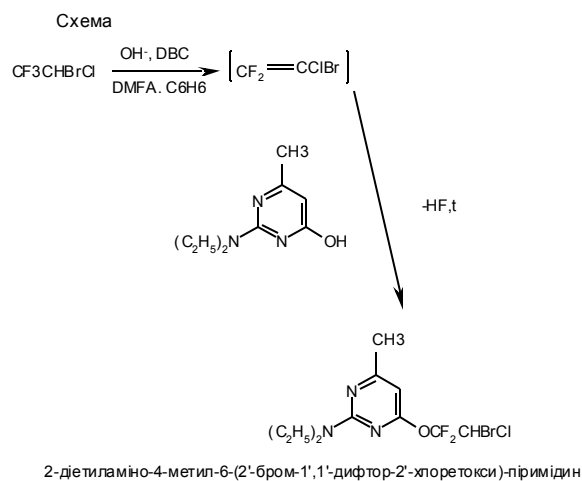
В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 2-діетиламіно-4-метил-6-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-

бензиламіно-5-(пара-хлорфенілазо)-6-хлорпіримідин [5]:



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

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 фторовмісного 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):



В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються смуги поглинання, які характерні для групи  $-\text{CBr}$  в області  $515-690\text{cm}^{-1}$ ,  $-\text{CCl}$  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  $\gamma_{\text{C-C}}$  гетероциклу спостерігається в області  $1300-1600\text{cm}^{-1}$ ,  $\gamma_{\text{C-H}}$  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  $1,07\text{м.д.}$ , який відповідає шести протонам двох груп  $-\text{CH}_3$  у складі діетиламіно-групи, синглету при  $2,04\text{м.д.}$  трьох протонів метил-радикалу, мультиплету при  $4,35-4,41\text{м.д.}$  чотирьох протонів метилових фрагментів у складі діетиламіно-групи, синглету при

5,71м.д. протону  $-C_{(5)}H$  та квартету при 7,16м.д. протону групи  $-CHBrCl$ . Для сполуки характерна спін-спінова взаємодія протонів з гемінальними атомами фтору через три зв'язки ( $J^3_{H,F}=5,9\text{Гц}$ ).

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до відомих галоген(фторо) 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 ліжку 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 - кристали кремового забарвлення. Практичний вихід 1,04г (40%). Т.пл. 158-160°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  $DMCO-D_6$  (внутрішній стандарт TMC).

$^1H$ -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,  $^1H$ -, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами,  $^1H$ -, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - кристали кремового забарвлення.

Дані елементного аналізу на C, H, N синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням.

В  $^1H$ -спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків групи  $-CBr$  в області 515-690 $\text{см}^{-1}$ ,  $-CCl$  в області 550-850 $\text{см}^{-1}$ ,  $-CF_2$  в області 1170-1220 $\text{см}^{-1}$ , для групи  $-NC_2H_5$  в області 1500-1610, 3100 $\text{см}^{-1}$ . Положення смуг  $\gamma_{C-C}$  гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 $\text{см}^{-1}$ ,  $\gamma_{C-H}$  в області 3010-3080 $\text{см}^{-1}$ , а також сигнали в характерній області  $\delta_{CH}$  при 600-800 $\text{см}^{-1}$ .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі шести протонів двох груп  $-CH_3$  у складі діетиламіно-групи у вигляді триплету при 1,07м.д., трьох протонів метилрадикалу у вигляді синглету при 2,04м.д., чотирьох протонів метиленових фрагментів у складі діетиламіно-групи у вигляді мультиплету при 4,35-4,41м.д., протону при  $-C_{(5)}H$  у вигляді синглету при 5,71м.д., протону групи  $-CHBrCl$  у вигляді квартету при 7,16м.д. Для сполуки характерна спін-спінова взаємодія протонів з гемінальними атомами фтору через три зв'язки ( $J^3_{H,F}=5,9\text{Гц}$ ) (креслення).

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

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

Знайдено, у%	Брутто-формула	Обчислено, у%	$^1H$ -спектр (KBr), $\text{см}^{-1}$ $\gamma$ C-Hal, Alk, Heterocycl..	Спектр ПМР ( $DMCO-D_6$ TMC), $\delta$ , м.д. (J, Гц)
35,60; 4,29; 10,30	$C_{11}H_{15}BrClF_2N_3O$	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., $J^3_{H,H}$ 4,4Гц, 2CH <sub>3</sub> ), 2,04 (3H, с., CH <sub>3</sub> ), 4,35-4,41 (4H, м., 2CH <sub>2</sub> ), 5,71 (1H, с., $C_{(5)}H$ ), 7,16 (1H, кв., $J^3_{H,F}$ 5,9Гц, CHBrCl).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної 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 фторовмісного 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. Исикава. - 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.

