



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25643 (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-(2'-БРОМ-1',1'-ХЛОР-ЕТОКСИ)-6-МЕТИЛПІРИМІДИН З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200704698

(22) 27.04.2007

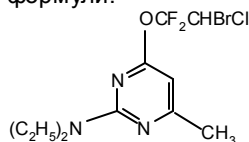
(24) 10.08.2007

(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

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

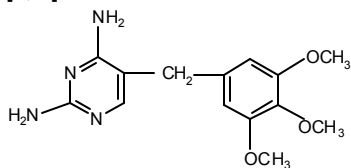
(57) Сполука 2-діетиламіно-4-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин з потен-

ційними фізіологічними властивостями загальної  
формули:

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

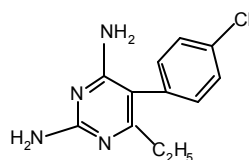
Структурні аналоги сполуки 2-діетиламіно-4-(2-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин в літературі не описано, але різноманітні синтези нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

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



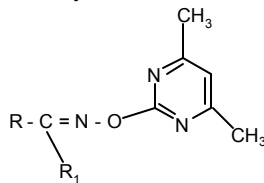
5-(3,4,5-триметоксibenзил)піримідину-2,4-діамін (триметоприм).

Хлоридин - 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 = 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>.

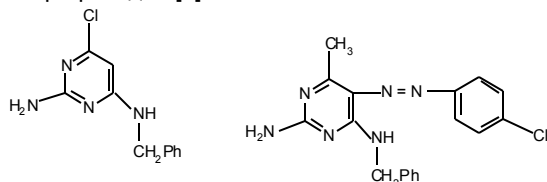
З моменту відкриття протівірусного препарату Ацикловір (ACV), який особливо ефективний у відношенні вірусів герпесу [1, 4], велика кількість структурних аналогів молекули була синтезована на основі нових похідних піримідину, які використовувалися у якості реагентів для отримання кінцевого продукту реакції,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

(13) U

(11) 25643

(19) UA

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 фармакофоров 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 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 Плєса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

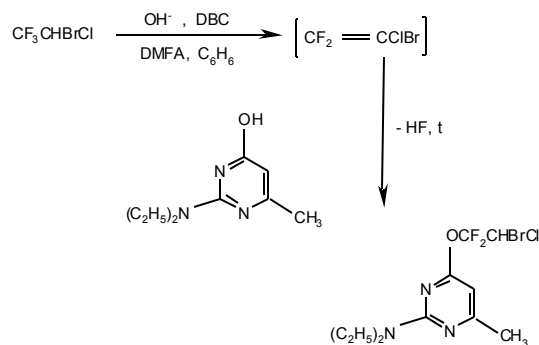
Сполука 2-діетиламіно-4-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між піримідинами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

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

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 2-діетиламіно-4-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 2-діетиламіно-4-гідрокси-6-метилпіримідин, що виконує роль нуклеофіль-

ного 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-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин з потенційними фізіологічними властивостями (схема):

Схема



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

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  $1500\text{--}1610$ ,  $3100\text{см}^{-1}$ . Положення смуги  $\gamma_{\text{C-C}}$  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  $\delta_{\text{CH}}$  при  $600\text{--}800\text{см}^{-1}$ .

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  $2.05\text{м.д.}$  трьох протонів метил-радикалу, мультиплету при  $4.29\text{--}4.38\text{м.д.}$  чотирьох протонів метиленових фрагментів у складі діетиламіно-групи, синглету при  $5.62\text{м.д.}$  протону  $-\text{C}_5\text{H}$  та квартету при  $7.18\text{м.д.}$  протону групи  $-\text{CHBrCl}$ . Для сполуки характерна спин-спінова взаємодія протонів з гемінальними атомами фтору через три зв'язки ( $J^3_{\text{H,F}} = 5.9\text{Гц}$ ) (креслення).

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

Приготування розчину №1.

$0.39\text{г}$  гідроксиду калію ( $0.007\text{моль}$ ),  $0.039\text{г}$  дибензо-18-краун-6-ефіру в  $20\text{мл}$  сухого бензолу перемішують при температурі  $60^\circ\text{C}$  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) 2-діетиламіно-4-гідрокси-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 - кристали кремового забарвлення. Практичний вихід 1.04г (40%). Т.пл.160-163°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<sub>6</sub> (внутрішній стандарт ТМС).

<sup>1</sup>H - спектр записували на спектрофотометрі UR-20 [виробник "Charles Ceise Hena", Germany]. ТШХ виконували на пластинках Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Рекш Є/тег"з УФ-детектором [виробник "Perkin", Germany].

Хроматограму, <sup>1</sup>H-, ПМР - спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, <sup>1</sup>H-, ПМР - спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - кристали кремового забарвлення.

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

<sup>13</sup>C- спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків групи -CBr в області 515-690см<sup>-1</sup>, -CCl в області 550-850см<sup>-1</sup>, -CF<sub>2</sub> в області 1170-1220см<sup>-1</sup>, для групи -NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> в області 1500-1610, 3100см<sup>-1</sup>. Положення смуг  $\nu_{C-C}$  гетероциклу спостерігається в області 1300-1600см<sup>-1</sup>  $\nu_{C-H}$  в області 3010-3080см<sup>-1</sup>, а також сигнали в характерній області  $\delta_{CH}$  при 600-800см<sup>-1</sup>.

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 1.07м.д., трьох протонів метилрадикалу у вигляді синглету при 2.05 м.д., чотирьох протонів метиленових фрагментів у складі діетиламіно-групи у вигляді мультиплету при 4.29-4.38м.д., протону при -C(5)H у вигляді синглету при 5.62м.д., протону групи -CHBrCl у вигляді квартету при 7.18м.д. Для сполуки характерна спін-спінова взаємодія протонів з гемінальними атомами фтору через три зв'язки ( $J^3_{H,F}=5.9$ 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	<sup>1</sup> H-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> $\nu$ C-Hal, Alk, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО-D <sub>6</sub> ТМС), $\delta$ , м.д.(J, Гц)
37,0; 4,60; 12,00	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> BrClF <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> ).	1.07 (6H, т., $J^3_{H,H}$ 4.3 Гц, 2CH <sub>3</sub> ), 2.05 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 4.29-4.38 (4H, м., 2CH <sub>2</sub> ), 5.62 (1H,с.,C(5)H), 7.18 (1H, кв., $J^3_{H,F}$ 5.9 Гц, CHBrCl).

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 2-діетиламіно-4-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин 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. Sznajdman, 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 АП.// 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, С07С21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С.6893.

