



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25937 (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-(2'-БРОМ-1',1'-ДИФТОР-2'-ХЛОРЕТОКСИ)-6-МЕТИЛПІРИМІДИН

1

2

(21) u200704696

(22) 27.04.2007

(24) 27.08.2007

(46) 27.08.2007, Бюл. № 13, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

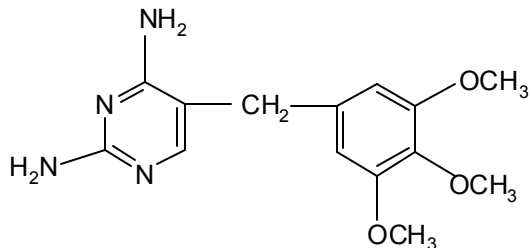
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб отримання сполуки з потенційними
фізіологічними властивостями 2-діетиламіно-4-(2'-

бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин реакцією нуклеофільного заміщення між 2-діетиламіно-4-гідрокси-6-метилпіримідином, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та відомим анестетиком - фторотаном (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретаном) як фторвмісним 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-(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.

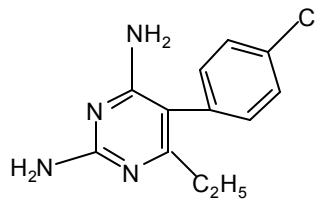
Структурні аналоги сполуки 2-діетиламіно-4-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин в літературі не описано, але різноманітні синтети нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

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



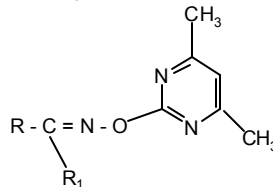
5-(3,4,5-триметоксibenзил)піримідину-2,4-діамін (триметоприм)

Хлоридин - протималярійний засіб за хімічною будовою є, також, похідним піримідину



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.

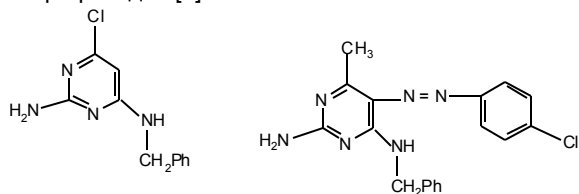
З моменту відкриття противірусного препарату Ацикловір (ACV), який особливо ефективний у відношенні вірусів герпесу [1, 4], велика кількість структурних аналогів молекули була синтезована

(13) U

(11) 25937

(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 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''-хлоретаніл)-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.

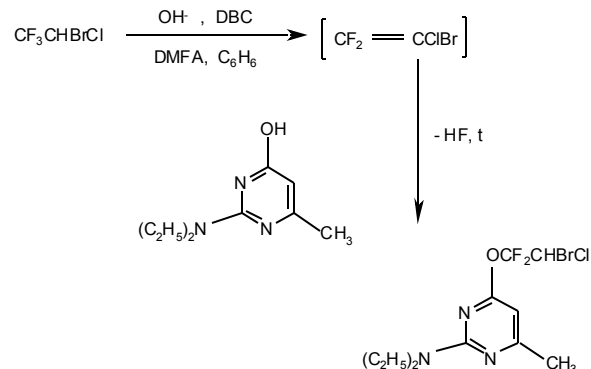
Сполука 2-діетиламіно-4-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між піримідинами (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 розробку способу отримання 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-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-діетиламіно-4-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-6-метилпіримідин з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1.



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

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 2.05м.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 5.62м.д. протону $-\text{C}_{(5)}\text{H}$ та квартету при 7.18м.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.

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

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) 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 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. 160-163°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 200-132МГц 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 газорідному 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 -CBr в області 515-690 см^{-1} , -CCl в області 550-850 см^{-1} , -CF₂ в області 1170-1220 см^{-1} , для групи -NC₂H₅ в області 1500-1610, 3100 см^{-1} . Положення смуг $\gamma_{\text{C}-\text{C}}$ гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 см^{-1} $\gamma_{\text{C}-\text{H}}$ в області 3010-3080 см^{-1} , а також сигнали в характерній області δ_{CH} при 600-800 см^{-1} .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі шести протонів двох груп -CH₃ у складі діетиламіно-групи у вигляді триплету при 1.07м.д., трьох протонів метилрадикалу у вигляді синглету при 2.05м.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 ($J^3_{\text{H,F}}$ -5.9Гц).

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 N	Брутто-формула	Обчислено, у%, С Н N	ІЧ-спектр (KBr), см^{-1} γ C-Hal, Alk, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО- D_6 ТМС), δ , м.д. (J, Гц)
37,0; 4,60; 12,00	C ₁₁ H ₁₅ BrClF ₂ N ₃ 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 ₂ H ₅), 3010-3080 (Heterocycl.), 3100 (NC ₂ H ₅).	1.07 (6H, т., $J^3_{\text{H,H}}$, 4.3Гц, 2CH ₃), 2.05 (3H, с, CH ₃), 4.29-4.38 (4H, м., 2CH ₂), 5.62 (1H, с., C ₍₅₎ H), 7.18 (1H, кв., $J^3_{\text{H,F}}$ 5.9 Гц, CHBrCl).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної 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.

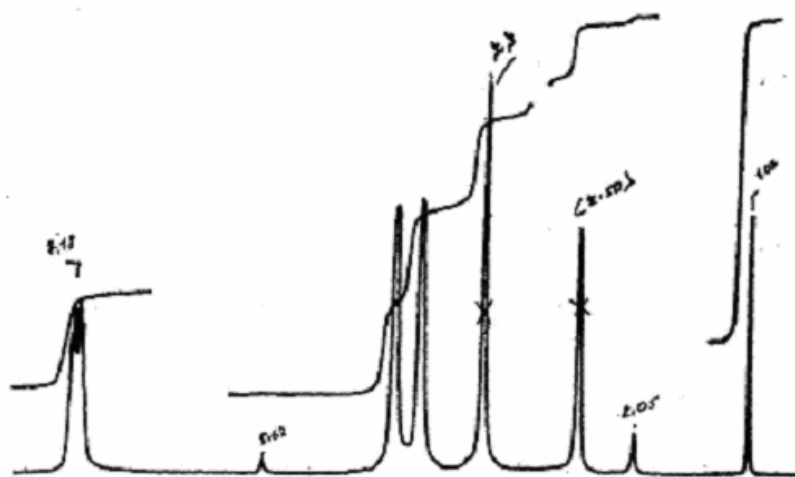
6. Ягупольский Л.М. //Ароматические и гетероциклические соединения с фторсо - держащими заместителями. -Киев: Наукова думка, 1988. -С.90-105.

7. Соединения фтора. Синтез и применение. //Под ред. Н. Исаева. -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. С6893.



Фіг.