



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25938 (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-(2'-БРОМ-1',1'-ДИФТОР-2'-ХЛОРЕТОКСИ)-4-ДІЕТИЛАМІНО-6-МЕТИЛПІРИМІДИН З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200704697

(22) 27.04.2007

(24) 27.08.2007

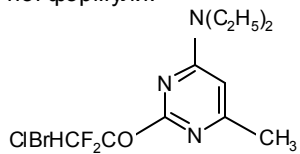
(46) 27.08.2007, Бюл. №13, 2007р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

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

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

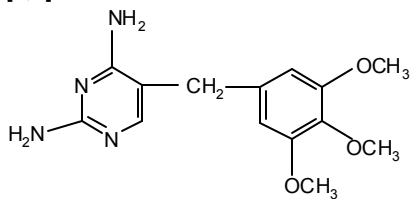
тенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



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.

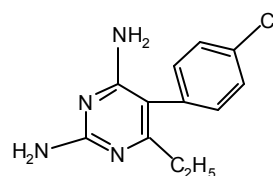
Структурні аналоги сполуки 2-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин в літературі не описано, але різноманітні синтети нових похідних піримідину дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

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



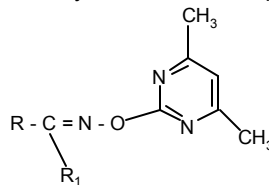
5-(3,4,5-триметоксibenзил)піримідину-2,4-діамін (триметоприм)

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

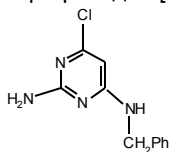
З моменту відкриття противірусного препарату Ацикловір (ACV), який особливо ефективний у відношенні вірусів герпесу [1, 4], велика кількість структурних аналогів молекули була синтезована на основі нових похідних піримідину, які використовувалися у якості реагентів для отримання кінцевого продукту реакції,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

(13) U

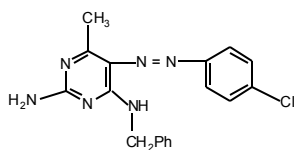
(11) 25938

(19) UA

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 малонодинітрилу 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: Лімфосаркоми Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

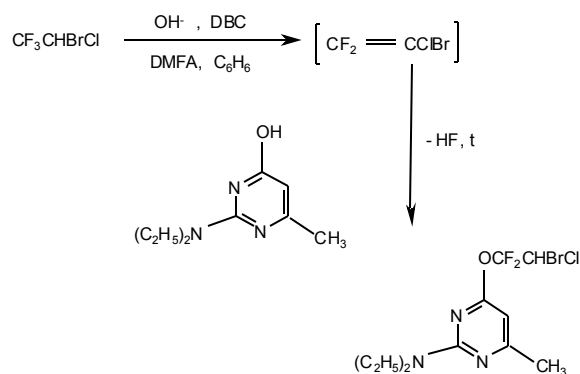
Сполука 2-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також вивчення можливості проходження хімічних реакцій між піримідинами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

Сполука 2-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретокси)-4-діетиламіно-6-метилпіримідин поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, хлору та бромом діетиламіногрупу, 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-(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  $-\text{CBr}$  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  $\delta_{\text{CH}}$  при  $600\text{--}800\text{ см}^{-1}$ .

В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при  $1.10\text{ м.д.}$ , 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  $4.30\text{--}4.45\text{ м.д.}$  чотирьох протонів метиленових фрагментів у складі діетиламіно-групи, синглету при  $5.76\text{ м.д.}$  протону  $-\text{C}_{(5)}\text{H}$  та квартету при  $7.19\text{ м.д.}$  протону групи  $-\text{CHBrCl}$ . Для сполуки характерна спин-спінова взаємодія протонів з гемінальними атомами фтору через три зв'язки ( $J^3_{\text{HF}} = 5.9\text{ Гц}$ ).

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

$0.39\text{ г}$  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  $15\text{ хвилин}$  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-гідрокси-4-діетиламіно-6-метилпіримідину розчиняють в 20мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді.

Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділянку лійку до розчину №1, перемішують при температурі 60-80°C 5-6 годин, охолоджують, відфільтровують осад. Розчинники випарюють, залишок заливають 30 мл 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).

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

ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограму, <sup>14</sup>C-, ПМР - спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, <sup>14</sup>C-, ПМР - спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - пухнасті кристали білого забарвлення.

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

В <sup>14</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  $\gamma_{C-C}$  гетероциклу спостерігається в області 1300-1600см<sup>-1</sup>  $\gamma_{C-H}$  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 триpletу при 1.10м.д., трьох протонів метилрадикалу у вигляді singletу при 2.04м.д., чотирьох протонів метиленових фрагментів у складі діетиламіно-групи у вигляді мультиpletу при 4.30 - 4.45м.д., протону при -C<sub>(5)</sub>H у вигляді singletу при 5.76м.д., протону групи -CHBrCl у вигляді квартету при 7.19м.д. Для сполуки характерна спин-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

1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у% С Н N	Брутто-формула	Обчислено, у%, С Н N	<sup>14</sup> C-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> $\gamma$ C-Hal, Alk, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО- $d_6$ ТМС), $\delta$ , м.д.(J, Гц)
36,60; 3,87; 10,89	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> ).	1.10 (6H, т., $J^3_{H,H}$ 4.3 Гц, 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., $J^3_{H,F}$ 5.9 Гц, CHBrCl).

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 2-(2'-бром-Г, 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.

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.

