

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 5-нітроурацилу.

Структурні аналоги, які мають протипухлинну активність, не відомі (літературний опис відсутній).

Однак, сполука - біциклічний адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) має молекулу, яка містить у собі два залишки молекул 5-нітроурацилу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), який застосовується у якості лікарського засобу при лікуванні онкологічних захворювань.

Після синтезу похідних урацилу, а особливо, 5-фторурацилу та фторафуру, які продемонстрували високу протипухлинну активність, значно зросла кількість досліджень з цього напрямку.

За останні роки кількість публікацій на дану тему зросла до 130-150 на рік. Серед них біля половини присвячена 5-фторурацилу та сполукам, які створені на його основі.

Стало відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Оскільки ван-дер-ваальсові радіуси водню та фтору близькі, можна очікувати, що 5-фторурацил (або його похідне) буде виконувати роль субстрату та/або інгібітору ферментів і буде переважно поглинатися тканинами пухлини.

З іншого боку, молекули 5(6)-заміщеного урацилу та його похідних, інших галогеновмісних гетероциклів, здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних біологічно-активних молекул.

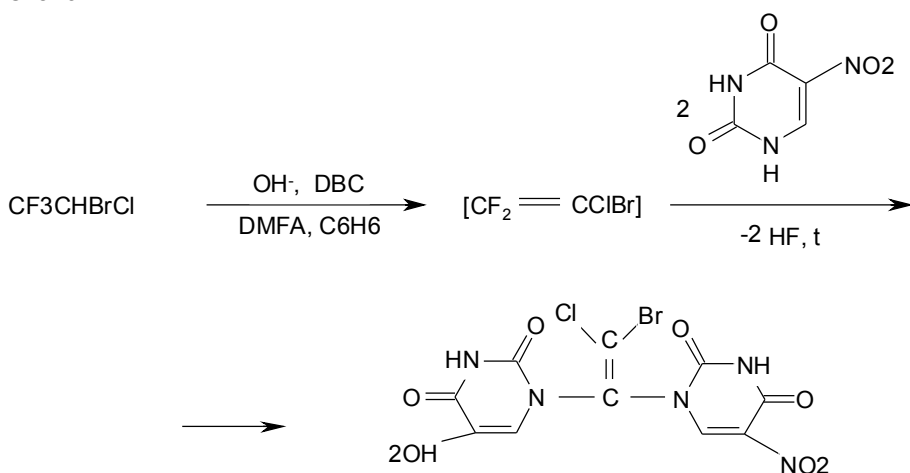
Введення фтор(галоген)вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [1, 2].

Раніше 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 [3]. Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу 5-нітроурацилу з метою отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил)-у з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 5-нітроурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (бензол - диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1



1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил)

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до раніше синтезованої автором сполуки - біс-адукту 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил), яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу, може бути перспективною для подальшого вивчення як потенційно фізіологічно активна.

Методика синтезу 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил).

Приготування розчину №1.

1.4г гідроксиду калію (0,025моль), 0.2г дибензо-18-краун-6-ефіру (0,036моль) в 40мл 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 3.36g (0,017моль) фторотану.

Приготування розчину №2.

2.7г (0,034моль) 5-нітроурацилу розчиняють в 40мл сухого диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді.

Гарячий розчин №2 додають краплями через ділільну лійку до розчину №1. Випадає осад. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 12 годин, потім при температурі $60-80^\circ\text{C}$ 7 годин, фільтрують в охолодженому стані. Залишок - осад промивають дистильованою водою, 30мл ацетонітрилу, 10мл етилового

ефіру, потім сушать на повітрі. Кристалічний осад кремового забарвлення. Практичний вихід 2.16г (56,5%). Т. пл. з осмоленням 290-295°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-D₆ (внутрішній стандарт ТМС).

ІЧ-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, ІЧ-, ПМР - спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ПМР - спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - це кристалічний порошок кремового забарвлення, нерозчинний у воді, метанолі, етанолі.

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

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків С-Hal при 550-690см⁻¹ ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп С=О гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750см⁻¹.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N₍₁₎ молекули 5-нітроурацилу при 11.00-11.25м.д. (Фіг.), а також наявність 2 протонів в положенні C₍₆₎H гетероциклічних ядер при 8.861м.д. та 2 протонів в положенні N₍₃₎H гетероциклічних ядер при 10.226м.д.

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

Таблиця

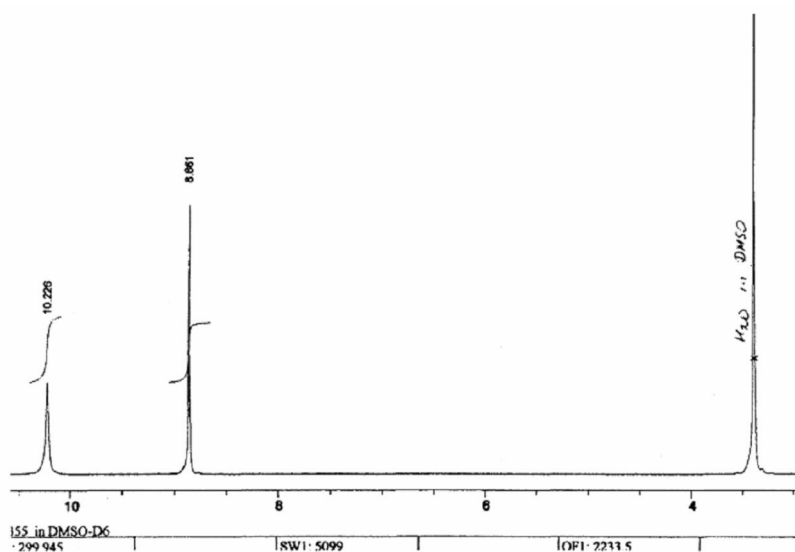
Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

Знайдено, у % С; Н; N	Брутто- формула	Обчислено, у %, С; Н; N	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γ С-Hal, C=O.	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ ТМС), δ, м.д. (J, Гц)
26,8; 1,02; 17,79;	C ₁₀ H ₄ O ₈ BrClN ₆	26,6; 0,9; 18,61	550-690(C-Hal.), 1710, 1750 (C=O)	8.861 (2H,с., 2xС ₍₆₎ H), 10.226 (2H,с, 2N ₍₃₎ H),

Завданням винаходу є опис хімічної будови нової сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 5-нітроурацилу.

Література:

1. Соединения фтора. Синтез и применение. / Под ред. Н. Исиава. - М.: Мир, 1990.- Гл.5. - С.183-265.
2. Ягупольский Я.М. // Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. - С.90-105.
3. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893. C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С 6893.



Фіг.