

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бромурацил) (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-бромурацилу.

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

Однак, сполука - біциклічний адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бромурацил) має молекулу, яка містить у собі два залишки молекул 5-бромурацилу 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.

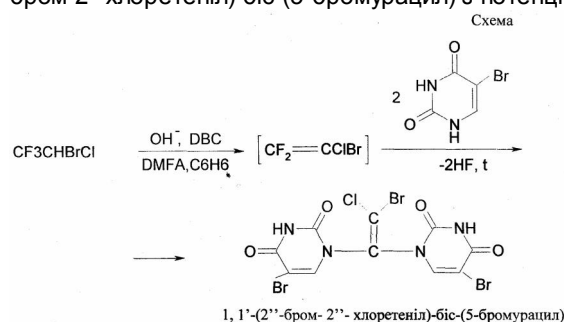
З іншого боку, молекули 5 (6)-заміщеного урацилу та його похідних, інших галогеновмісних гетероциклів, здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних біологічно-активних молекул.

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-бромурацилу з метою отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бромурацил)-у з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бромурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 5-бромурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-диметилформамід-етиловий ефір) 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-бромурацил) з потенційними фізіологічними властивостями (схема):



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-бромурацил).

Приготування розчину №1.

3,0г гідроксиду калію (0,054моль), 0,03г дибензо-18-краун-6-ефіру (0,054моль) 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 4,68г (0,024моль) фторотану в 30мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

9,056г (0,047моль) 5-бромурацилу розчиняють в 40мл 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 12 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок-осад промивають 30мл метанолу, 10мл етилового ефіру, потім сушать у вакуумі водострунного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення.

Практичний вихід 3,69г (30%). Т. пл. з осмоленням 270-275°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 ДМCO-D<sub>6</sub> (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 (див. креслення).

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-Br при  $550-695\text{см}^{-1}$ . ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризується інтенсивними сигналами карбонільних груп С=O гетероциклічних фрагментів молекули при  $1710, 1750\text{см}^{-1}$ .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N<sub>(1)</sub> молекули 5-бромурацилу при 11,00-11,25м.д. (креслення), а також наявність 2 протонів в положенні C<sub>(6)</sub>H гетероциклічних ядер при 7,66м.д. та 2 протонів в положенні N<sub>(3)</sub>H гетероциклічних ядер при 4,048м.д в результаті взаємодії груп N<sub>(3)</sub>H з водою.

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

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у % С Н N Br	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N Br	ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> γ C-Hal, C=O	Спектр ПМР (ДМСО-D <sub>6</sub> ТМС), δ, м.д. (J, Гц)
22,8; 1,02; 11,01; 45,96	C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Br <sub>3</sub> ClN <sub>4</sub>	23,13; 0,77; 10,78; 46,1	550-695 (C-Br), 1710, 1750 (C=O)	4,048 (2H, с., 2 N <sub>(3)</sub> H in H <sub>2</sub> O), 7,66 (2H, с., 2×C <sub>(6)</sub> H).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бромурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 5-бромурацилу.

Література:

1. Соединения фтора. Синтез и применение. /Под ред. Н. Исикава. - М.: Мир, 1990. - Гл. 5. - С.183-265.
2. Ягупольский Л.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.

