

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

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

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

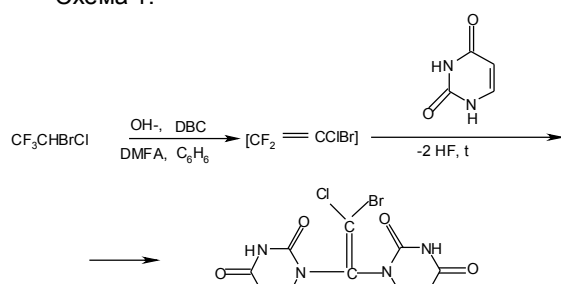
Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [1, 2].

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-бромуррацилу з метою отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів урацилу 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-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1.



1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил)

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-(урацил).

Приготування розчину №1.

0.25г гідроксиду калію (0,0044моль), 0.025г 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 0.87г (0,0044моль) фторотану в 20мл сухого бензолу.

Приготування розчину №2.

1.0г (0,0089моль) урацилу 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 $60-80^\circ\text{C}$ 1 годину (реакційна суміш мутніє та при нагріванні стає червоно-коричневою), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок-осад промивають 30мл суміші діетиловий ефір-гексан (1:1), потім сушать у вакуумі водострунного насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення. Практичний вихід 0.6г (37.5%). Т. пл. $282-285^\circ\text{C}$.

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 DMCO-D_6 (внутрішній стандарт TMC).

^{14}C -спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинках Silufol-254.

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

Хроматограму, ^{14}C -, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ^{14}C -, 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 обчисленим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 550-690 cm^{-1} . ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризується інтенсивними сигналами карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 cm^{-1} .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N₍₁₎ молекули урацилу при 11.00-11.25м.д. (див. креслення), а також наявність протонів в положеннях C₍₅₎H та C₍₆₎H гетероциклічних ядер при 5.422м.д. та 7.403м.д. відповідно, а також 2 протонів в положенні N₍₃₎H гетероциклічних ядер при 8.542м.д., які частково дейтеруються.

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 Br	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N Br	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} γ C-Hal, C=O.	Спектр ПМР (DMCO-D ₆ TMC), δ , м.д. (J, Гц)
32,8;2,0;15,5;21,85	C ₁₀ H ₆ O ₄ BrClN ₄	33,21;1,67;15,49;22,0	550-690(C- Hal), 1710, 1750 (C=O)	5,422 (2H, д., 2 \times C ₍₅₎ H), 7,403 (2H, д., 2 \times C ₍₆₎ H), 8,542 (2H,с, 2 N ₍₃₎ H in D ₂ O)

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

Література

1. Соединения фтора. Синтез и применение. /Под ред. Н. Исиава. - 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.

