

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (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-метилурацилу.

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

Однак, сполука - 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил має молекулу, яка містить у собі залишок молекули 5-метилурацилу 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.

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 та/або незаміщеного урацилу та його похідних, інших галогеновмісних гетероциклів, здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних біологічно-активних молекул.

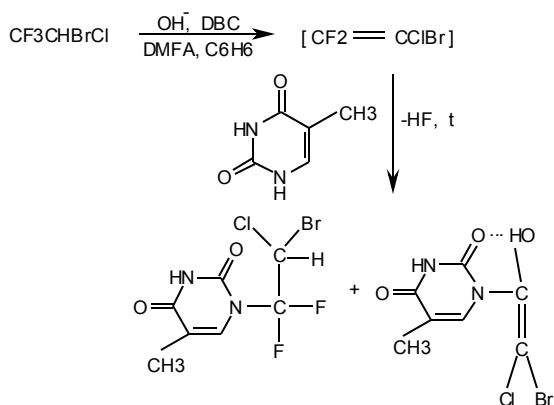
Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [1, 2].

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 Плеса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [3]. Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу 5-метилурацилу з метою отримання 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил з потенційними фізіологічними властивостями.

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

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',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1

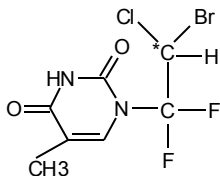


1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5метилурацил адукт А

В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 10.977м.д., який може належати ОН-групі побічного продукту реакції (адукт А, схема 1).

Молекула сполуки має асиметричний атом вуглецю (позначка *), тому можна зробити висновок щодо наявності діастереотопності молекули (схема 2):

Схема 2



1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5метилурацил

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 фізіологічне активна.

Методика синтезу 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил.

Приготування розчину №1.

0.40г гідроксиду калію (0,0071 моль), 0.040г 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 1.57г (0.84мл, 0.0079 моль) фторотану в 20мл сухого бензолу. Приготування розчину №2.

1.0г (0,0079 моль) 5-метилурацилу 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 5 годин (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 насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення.

Практичний вихід 0.76г (32 %). Т. пл.272-276°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 обчисленим значенням.

В ІЧ- спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 550-690см⁻¹ ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750см⁻¹, групи CH₃- при 2820-3000см⁻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. (Рис.1), а також наявність протону метил-радикала при 1.714м.д., протону в положенні C₍₆₎H гетероциклічного ядра при 7.219м.д., а також протону в положенні N₍₃₎H гетероциклічного ядра при 10.580м.д. В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 10.977м.д., який може належати ОН-групі побічного продукту реакції (адукт А, схема 1). Сигнал протону групи -CF₂CHBrCl, який теоретично повинен проявлятися у виді квартету дублетів при 5.801-5.885м.ц., (J³_{H,F} 5,4Гц, J²_{H,Cl} (Br) 0,8Гц), не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій.

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), см ⁻¹ γ C- Hal, C=O, Alk.	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ ТМС), δ, м.д. (J, Гц)
26,9; 1,89; 9,19; 26,2	C ₇ H ₆ O ₂ BrClF ₂ N ₂	27,7; 1,99; 9,23; 26,32	550-690 (C-Hal), 1710, 1750(C=O).	1,714 (3H, с., CH ₃), 7.219 (H, с., C ₍₆₎ H), 10.580 (H, с., 2 N ₍₃₎ H)

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та урацилу.

Джерела інформації:

1. Соединения фтора. Синтез и применение. /Под ред. В. Исаева. - 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.

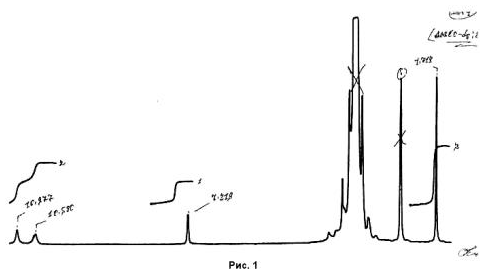


Рис. 1