

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.

Починаючи з 1981 року в світі щорічно публікують біля 100 наукових робіт та патентів, які стосуються методів синтезу, вивчення будови й хімічних властивостей урацилу та його похідних.

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.

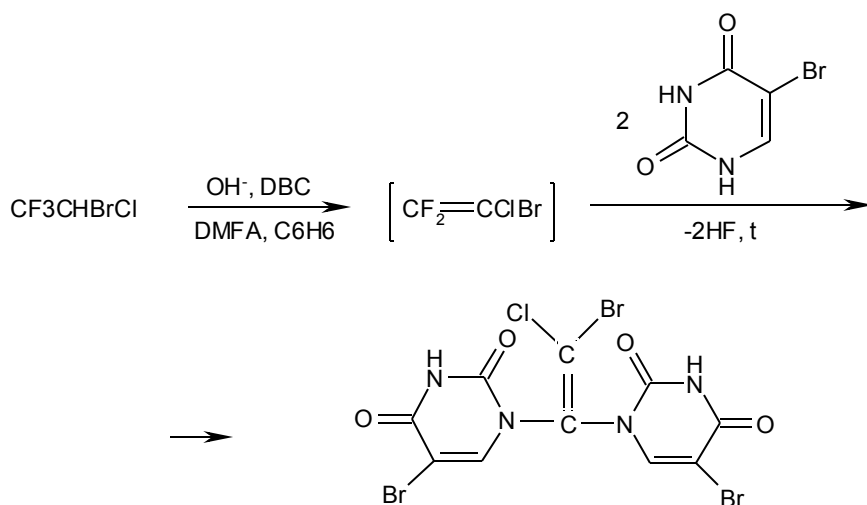
Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [1, 2].

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 хімічну будову молекули 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 1):

Схема 1.



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

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'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-бромурацил).

Приготування розчину №1.

3.0г гідроксиду калію (0,054 моль), 0.03г дибензо-18-краун-6-ефіру (0,054 моль) 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 (0,024 моль) фторотану в 30мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

9.056г (0,047 моль) 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 200-132 МГц 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 газорідному 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-Br при 550-695см⁻¹. ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризується 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-бромурацилу при 11.00-11.25 м.д. (рисунок 1), а також наявність 2 протонів в положенні C₍₆₎H гетероциклічних ядер при 7.66 м.д. та 2 протонів в положенні N₍₃₎H гетероциклічних ядер при 4.048 м.д в результаті взаємодії груп N₍₃₎H з водою.

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в таблиці 1.

Таблица 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 (КBr), см ⁻¹ γ C-Hal, C=O	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ ТМС), δ, м.д. (J, Гц)
22,8;1,02;11,01 ;45,96	C ₁₀ H ₄ O ₄ Br ₃ ClN ₄	23,13;0,77;10,78;46,1	550-695(C-Br), 1710,1750 (C=O)	4,048 (2H, с., 2 N ₍₃₎ H in H ₂ O), 7,66 (2H, с., 2 x C ₍₆₎ H).

Завданням винаходу є опис хімічної будови нової 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.

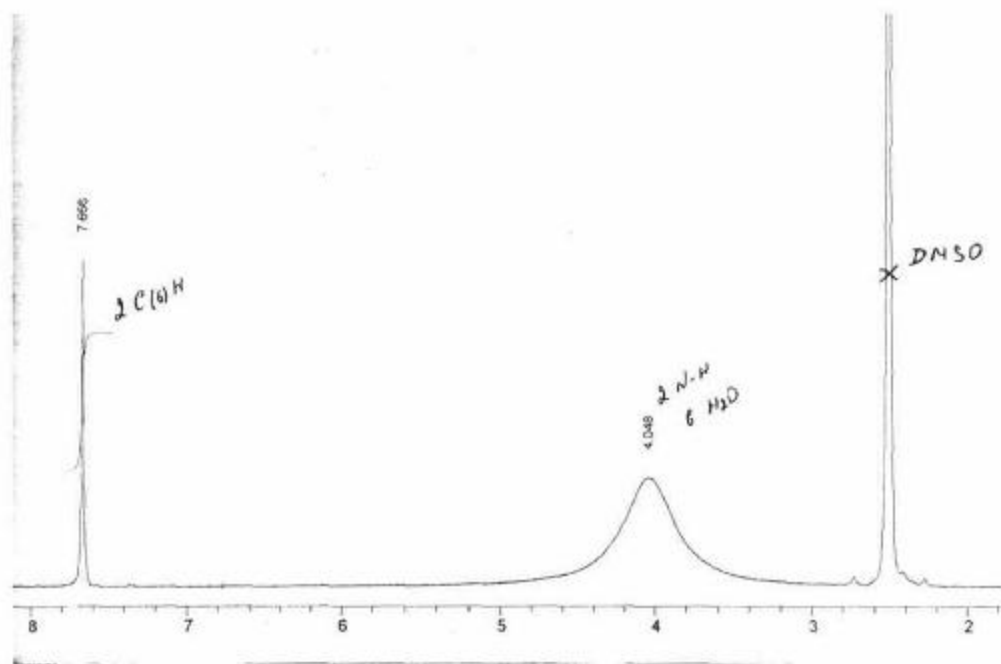


Fig.