

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.

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.

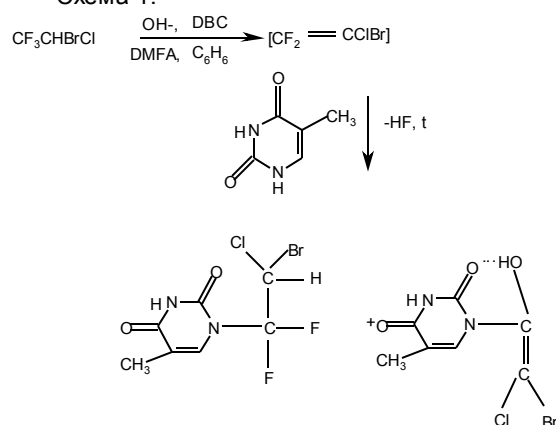
З іншого боку, молекули 5 (6)-заміщеного урацилу та його похідних, інших галогеновмісних гетероциклів, здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних біологічно-активних молекул.

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 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-метилурацилу з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання 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.

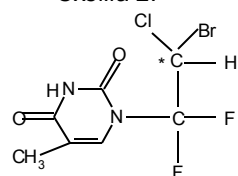


1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил адукт А

В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 10.977 м.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)-5-метилурацил

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',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 (0,0079моль) 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 характеризується інтенсивними сигналами карбонільних груп С=О гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750см⁻¹, групи СН₃- 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. (рисунок 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.д. (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; 9,73; 26,32	550-690 (C-Hal) 1710, 1750 (C=O), 2820-3000 (CH ₃ -)	1,714 (3H с., CH ₃ -), 7,219 (H, с, C(6)H), 10,580 (H, с., 2N(3)H)

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної 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 5-метилурацилу.

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.

