

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-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 - 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-урацил має молекулу, яка містить у собі залишок молекули 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.

Стало відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Оскільки вандер-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.

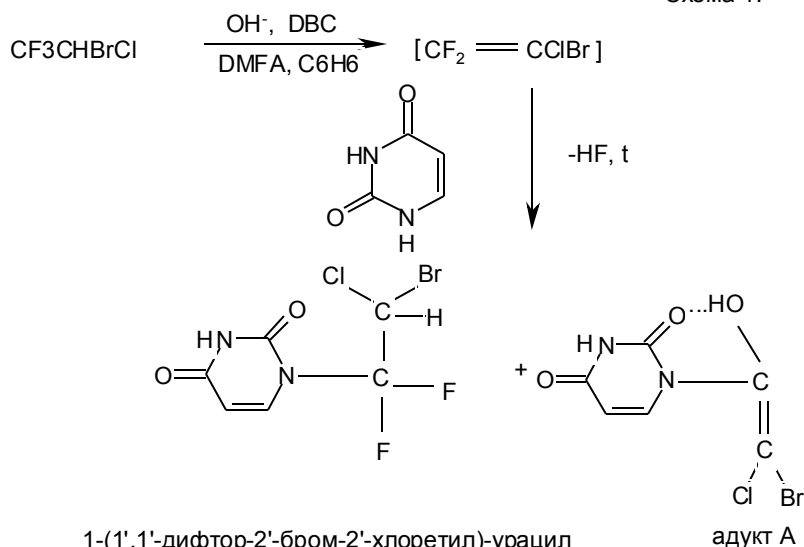
Введення фтор (галоген) вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [1, 2].

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

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-урацил з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів урацилу 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)-урацил з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

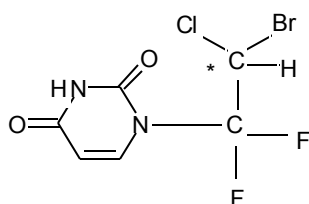
Схема 1.



В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 10,994м. 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)-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'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-урацил.

Приготування розчину №1.

0,49г гідроксиду калію (0,0087 моль), 0,049г 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 1,76г (0,94мл, 0,0089 моль) фторотану в 20мл сухого бензолу.

Приготування розчину № 2.

1,0г (0,0089 моль) 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°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 насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення. Практичний вихід 0,64г (25%). Т. пл. 288-290°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 TMC).

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 С-Hal при 550-690см⁻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 урацилу при 11,00-11,25м. д. (рисунок 1), а також наявність протонів в положеннях C₍₅₎H та C₍₆₎H гетероциклічного ядра при 5,460м.д. та 7,365м.д. відповідно, а також протону в положенні N(3)H гетероциклічного ядра при 10,803м.д. В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 10,994м.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.

Таблица 1

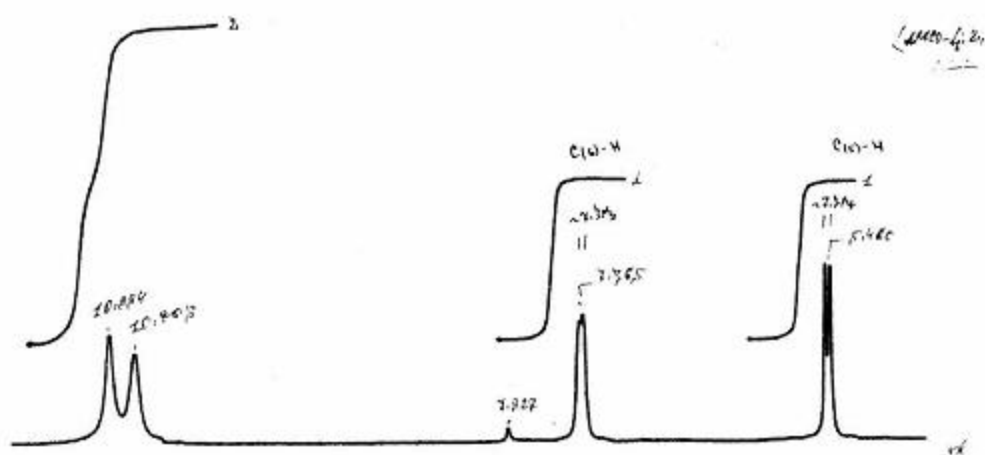
Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

Знайдено, у %			Брутто-формула	Обчислено, у %			ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γC-Hal, C=O.	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ TMC), δ, м. д. (J, Гц)
С	Н	N		С	Н	N		
25,0;	1,21;	9,73;	C ₆ H ₄ O ₂ BrClF ₂ N ₂	24,89;	1,39;	9,67;	550-690(C-Hal) 1710, 1750(C=O).	5 460(H, д., J ³ _{H,H} 7,3Гц, C ₍₅₎ H), 7,365 (H, д., J ³ _{H,H} 7,3Гц, C ₍₆₎ H), 10,803 (H, с., 2 N ₍₃₎ H)

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-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. 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.



ПМР - спектр сполуки