



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **29489** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**C07D 239/00**  
**C07C 21/00**  
**A61K 33/16**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОЛУКА 7-(2'-БРОМ-1', 1'-ДИФТОР-2'-ХЛОРЕТИЛ)-8-БРОМТЕОФІЛІН З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

1

2

(21) u200711253

(22) 11.10.2007

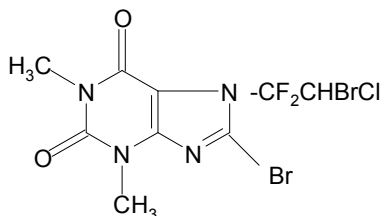
(24) 10.01.2008

(72) ГУБСЬКИЙ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, UA,  
ВЕЛЬЧИНСЬКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(56)

(57) Сполука 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-  
8-бромтеофілін загальної формули:

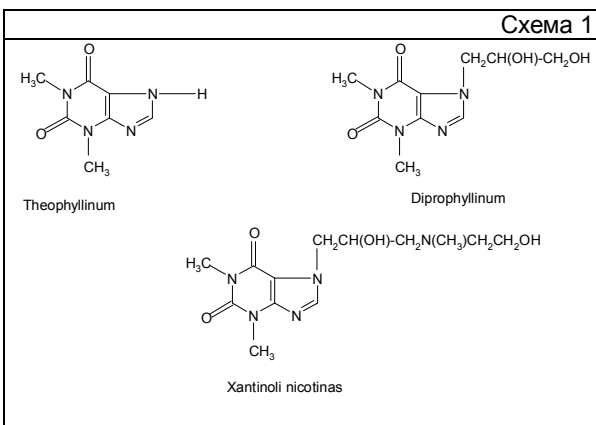


з потенційними фізіологічними властивостями.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-8-бромтеофіліну (далі, сполука), яка може бути фізіологічно активною за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи: подвійних зв'язків гетероциклічних ядер, карбонільних груп та фармакофорної групи – CF<sub>2</sub>CHBrCl. Структурні аналоги сполуки 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-8-бромтеофілін в літературі не описано, але огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті взаємодії молекул складних азотовмісних біциклічних систем (заміщених та не заміщених теофілінів) з і сполуками, що містять в молекулах фтор(галоген) вмісні групи-фармакофори, можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: спазмолітичною, діуретичною та іншими типами дії [1].

Лікарський засіб "Теофілін" впливає на різні функції організму: стимулюючи дію на центральну нервову систему, діяльність міокарду, розширює судини, має невисоку діуретичну активність.

Особливо важливо є здатність теофіліну здійснювати бронхорозширюючий ефект. Введення замісників в молекулу теофіліну в положення 7 призвело до створення лікарських засобів "Дипрофілін" та "Ксантинолу Нікотинат" за фармакологічною дією подібних до лікарського засобу "Теофілін", але менш токсичних (схема 1).



Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів до складу аліфатичних або циклічних (насичених та ненасичених) молекул призводить до підвищення розчинності цих сполук в ліпідах та робить лікарські засоби, які створені на основі даних сполук, ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [2, 3].

Авторами роботи [4] описано метод введення фармакофорної групи –CF<sub>2</sub>CHBrCl до аліфатичного ланцюгу або ароматичного кільця при використанні доступного реагенту та відомого інгаляційного анестетика фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук з фторвмісними групами. Описана в літературі

(13) **U**

(11) **29489**

(19) **UA**

сполука має виражену протипухлинну активність, яка досліджена на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркомі 45 [4].

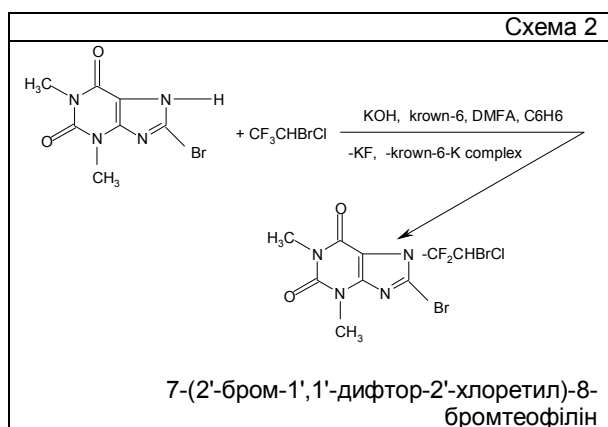
Структурні аналоги сполуки, які мають протипухлинну активність, не відомі (літературний опис відсутній).

Однак, структурними компонентами молекули сполуки є молекула 8-бромтеофіліну та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), який застосовується у якості лікарського засобу, в тому числі, при лікуванні онкологічних захворювань.

Даний метод синтезу [4] фізіологічно активних сполук перенесено нами на молекулу 8-бромтеофіліну з метою отримання нової сполуки 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-8-бромтеофілін з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-8-бромтеофілін (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії 8-бромтеофіліну (за участю атому водню при 7 молекули 8-бромтеофіліну) з молекулою фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан) у молярному співвідношенні 1:1.

Реакція проводиться в системі очищених перегонкою розчинників (ефір-бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, а саме в присутності гідроксиду калію, з метою забезпечення отримання 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-8-бромтеофілін з потенційними фізіологічними властивостями. Практичний вихід 38% (схема 2):



Варіювання умов проведення реакцій: промивання кінцевого продукту реакції під час фільтрування в вакуумі сухим метанолом без перекристалізації та сушка в пістолеті Фішера дозволили збільшити практичний вихід сполуки від 25 до 38%.

Методика синтезу сполуки 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-8-бромтеофілін.

Приготування розчину №1.

0,32г гідроксиду калію (0,0057моль), 0,032г дибензо-18-краун-6-ефіру (0,0057моль) в 10мл

сухого бензолу перемішують при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стійках 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 1,14г (0,6мл, 0,0057моль) фторотану в 20мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

1,5г (0,0057моль) 8-бромтеофіліну розчиняють в 100мл 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 10 годин (реакційна суміш набуває темно-жовте забарвлення), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок - прозоре масло заливають діетиловим ефіром, осад кремового забарвлення, який випадає в ефірі, фільтрують в вакуумі, промивають сухим метанолом, без перекристалізації сушать в пістолеті Фішера. Продукт - кристалічний порошок кремового кольору. Практичний вихід 0,96г (38%). Т топл. 305-308°C.

Індивідуальність сполуки контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

УФ-спектр сполуки записували на спектрофотометрі Mel Temp II (USA).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany).

Спектр ПМР сполуки записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчинів ДМСО- $D_6$  (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС).

ТШХ виконували на пластинках Silufol-254.

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

Хроматограма, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектри сполуки ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - це кристалічний порошок кремового кольору, ізолюється без кристалізації, з метою очистки промивається сухим метанолом. Дані елементного аналізу на С, Н, N сполуки відповідають обчисленим значенням (таблиця 1).

Таблиця 1

Дані елементного аналізу синтезованої сполуки 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-8-бромтеофілін

Брутто-формула	Знайдено, у %			Обчислено, у %		
	С	Н	N	С	Н	N
$C_9H_7O_2Br_2F_2ClN_4$	24,70	1,54	12,58	24,72	1,61	12,83

В ІЧ-спектрі сполуки в області 600-900 $cm^{-1}$  спостерігаються смуги непласких деформаційних коливань С-Н гетероциклічного кільця, в той час як валентні коливання С-С зв'язків гетероциклічних ядер при 1585-1600 $cm^{-1}$  та 1400-1500  $cm^{-1}$

ідентифікувати неможливо, так як дані області спектру близькі до коливань зв'язків інших груп.

Валентні коливання карбонільних груп (C=O) сполуки проявляються високоінтенсивним максимумом в області  $1660\text{--}1700\text{см}^{-1}$  (дві смуги) і є найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні.

Крім того, в ІЧ-спектрі сполуки в низькочастотній області спектра можна легко визначити в результаті високої інтенсивності смуги зв'язків C-C1 ( $550\text{--}850\text{см}^{-1}$ ), C-F ( $1140\text{--}1220\text{см}^{-1}$ ), C-Br ( $500\text{--}700\text{см}^{-1}$ ), хоча цінність даної ідентифікації обмежена, оскільки про присутність галоїдів в молекулі відомо з даних елементного аналізу і якісних реакцій на галогени. ІЧ-спектр сполуки характеризується сигналом при  $1600\text{см}^{-1}$ , що підтверджує наявність в молекулах пуринового кільця.

Віднесення сигналів в ІЧ-спектрі сполуки наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Спектральні характеристики: ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$ , синтезованої сполуки 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-8-бромтеофілін

ІЧ-спектр ( $\nu$ , KBr, $\text{см}^{-1}$ )	ЯМР $^1\text{H}$ -спектр, $\delta$ , (J, Гц), $\text{DMCO-d}_6$ , $\text{CCl}_4$
500-700 (C-Br), 550-850 (C-Cl), 600-900 (C-H, Heterocycl.) 1140-1220 (C-F), 1600 (purine ring) 1660-1700 (C=O)	3.235 (с, $\text{CH}_3$ , 3H); 3.34 (с, $\text{CH}_3$ , 3H).

ПМР-спектр сполуки має характерні сигнали у вигляді синглетів при 3,235 і 3,34 м.д., що відповідає протонам груп  $-\text{CH}_3$  гетероциклічного кільця.

Не ідентифіковано сигнал протону у 8-му положенні молекули 8-бромтеофіліну при 8,30-8,40 м.д. у вигляді синглету, оскільки у 8-му положенні міститься атом бром. Сигнал протону групи  $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$ , який теоретично повинен проявлятися у виді квартету дублетів при 5.801-5.885 м.д. ( $J_{\text{H,F}}^3$  5,4 Гц,  $J_{\text{H,Cl(Br)}}^2$  0,8 Гц), не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій. Віднесення сигналів в ПМР спектрі сполуки наведено в таблиці 2, ПМР спектр сполуки представлено на Фіг.

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями може бути перспективною у розробці нових лікарських засобів із спазмолітичною, діуретичною та іншими типами дії

Завданням винаходу є опис хімічної будови нової сполуки 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-8-бромтеофілін з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи: подвійних зв'язків гетероциклічних ядер, карбонільних груп та фармакофорної групи  $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$ .

Література:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 14-е изд. - М.: ООО «Издательство Новая Волна»- 2002.-С.400-405.

2. Соединения фтора. Синтез и применение./ Под ред. Н.Исикава. - М.: Мир, 1990.- ГЛ.5.-С.183-265.

3. Ягупольский Л.М.// Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988.-С.90-105.

4. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1',1'-(2"-бром-2"-хлоретил)-біс-(5-фторурацил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893. С07D239/553, С07C21/18, 21/185,. А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С.6893.

