



УКРАЇНА

(19) UA (11) 29535 (13) U

(51) МПК (2006)
C07D 239/00
C07C 21/00
A61K 33/16МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 1-(1',1'-ДИФТОР-2'-БРОМ-2'-ХЛОРЕТИЛ)-5-ФТОРУРАЦИЛУ

1

2

(21) u200711743

(22) 24.10.2007

(24) 10.01.2008

(72) ГУБСЬКИЙ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, UA,
ВЕЛЬЧИНСЬКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(56)

(57) Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацилу шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 5-фторурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1, у системі розчинників (бензол - диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

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

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

Однак, сполука 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил має молекулу, яка містить у собі залишок молекули 5-фторурацилу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), які застосовуються у якості лікарських засобів 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 Плїса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [3]. Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу 5-фторурацилу з метою отримання 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацилу з потенційними фізіологічними властивостями.

Суть корисної моделі

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових

(13) U

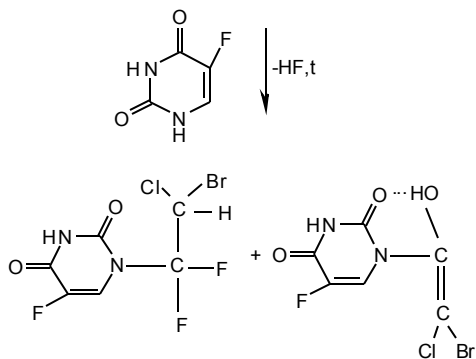
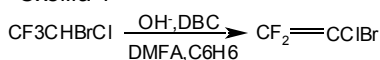
(11) 29535

(19) UA

лікарських засобів 5-фторурацилу 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-фторурацил з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1

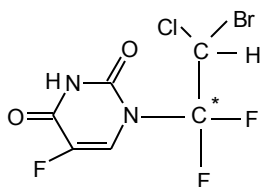


1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил адукт А

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)-5-фторурацил

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.

Ознаки способу

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

Приготування розчину №1

0,40г гідроксиду калію (0,0071моль), 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

1,03г (0,0079моль) 5-фторурацилу 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 водоструйного насосу.

Кристалічний осад кремового забарвлення.

Практичний вихід 1,04г (43%). Т.пл. 278-281°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 пластинках 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-Нal при 550-690см⁻¹. ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп C=O 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. (Fig.), протону в положенні C₍₆₎H гетероциклічного ядра при 7,229м.д., а також протону в положенні N₍₃₎H гетероциклічного ядра при 10,582м.д. В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 10,976м.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}

5,4 Гц, $J^2_{\text{H,Cl (Br)}}$ 0,8 Гц), не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій.

Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил

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 %				Брутто-формула	Обчислено, у %				ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1}	Спектр ПМР (ДМСО- D_6 ТМС), δ , м.д. (J, Гц)
C	H	N	Br		C	H	N	Br		
23,2	0,89	9,08	26,0	$\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_2\text{BrClF}_3\text{N}_2$	23,4	0,98	9,10	25,99	550-690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O).	7,229 (H, c, $\text{C}_{(6)}\text{H}$), 10,582 (H, c, $\text{N}_{(3)}\text{H}$)

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-фторурацил з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 5-фторурацилу.

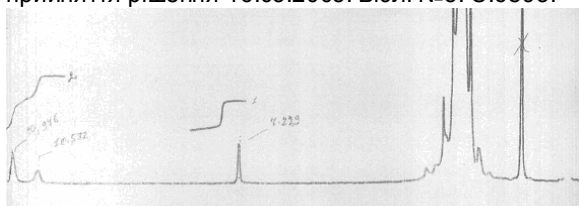
Джерела інформації:

1. Соединения фтора. Синтез и применение. / Под ред. Н. Исиава. - 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. С07D239/553, С07C21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С.6893.



Фиг.