



УКРАЇНА

(19) UA (11) 29549 (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) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 1-(1',1'-ДИФТОР-2'-ХЛОРЕТИЛ)-5-НІТРОУРАЦИЛ

1

(21) u200712045
(22) 31.10.2007
(24) 10.01.2008
(72) 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'-

2

бром-2'-хлоретил)-5-нітроурацил, що включає
взаємодію відомих реагентів та складових
лікарських засобів 5-нітроурацилу з фторотаном у
молярному співвідношенні 1:1 у системі
розчинників (бензол - диметилформамід) в умовах
міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром
при перемішуванні та нагріванні при температурі
60-80 °C протягом 3 годин.

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

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

Однак, сполука 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-
хлоретил) -5-нітроурацил має молекулу, яка
містить у собі залишок молекули 5-нітроурацилу 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
приводить 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-нітроурацилу з
метою отримання 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-
хлоретил) -5-нітроурацилу з потенційними
фізіологічними властивостями.

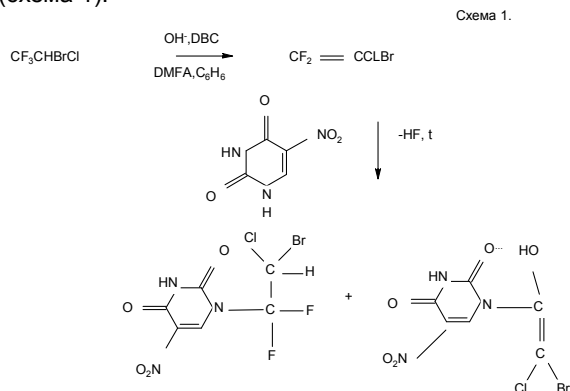
В основу корисної моделі поставлено розробку
способу отримання сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-
бром-2'-хлоретил) -5-нітроурацил з потенційними
фізіологічними властивостями, яка отримана
шляхом взаємодії відомих реагентів та складових
лікарських засобів 5-нітроурацилу з фторотаном у

(13) U

(11) 29549

(19) UA

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-нітроурацил з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

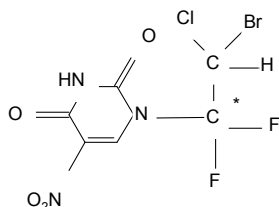


1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-нітроурацил адукт А

В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 10.970м.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-нітроурацил

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-нітроурацил.

Приготування розчину №1.

0.44г гідроксиду калію (0,0079моль), 0.044г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20мл сухого бензолу перемішують при температурі 60° С 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, 0.0079моль) фторотану в 20мл сухого бензолу.

Приготування розчину №2.

1.24г (0,0079 моль) 5-нітроурацилу розчиняють в 40мл сухого диметилформаміду при температурі 60°С в окремому хімічному посуді.

Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 60-80°С 3 години (реакційна суміш мутніє та при нагріванні стає 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 насоса. Кристалічний осад жовтого забарвлення. Практичний вихід 1.26г (48%). Т. пл. 269-271°С

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-Бб (внутрішній стандарт ТМС).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТУІХ виконували на пластинах Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Perkin E1ter"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 жовтого 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-Нал при 550-690см⁻¹. ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп С= гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750см⁻¹.

Валентні коливання нітрогрупи спостерігаються в області γ^S NO₂ 1370-1390см⁻¹ та γ^{AS} NO₂ 1550-1580см⁻¹ та визначається надійно в результаті високої інтенсивності поглинання, сигнал γ^{AS} NO₂, безумовно, більш інтенсивний, ніж сигнал γ^S NO₂.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N₍₁₎ молекули урацилу при 11.00-11.25м.д. (рисунк 1), протону в положенні С₍₆₎Н гетероциклічного ядра при 7.238м.д., а також протону в положенні N₍₃₎Н гетероциклічного ядра при 10.569м.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 5.801-5.885 м.д. (J³_{H,F} 5,4 Гц, J²_{H,Cl(Br)} 0,8 Гц), 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% C H N	Брутто- формула	Обчислено, у%, C H N	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ TMS), δ, м.д. (J Гц)
			γ C-Hal, C=O, Alk.	
21,43; 0,88; 12,34;	C ₆ H ₃ O ₄ BrClF ₂ N ₃	21,55; 0,90; 12,55;	550-690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O).	7.238 (H, с, C ₍₆₎ H), 10.569 (H, с, N ₍₃₎ H)

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

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. С07D239/553, С07C21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С.6893.

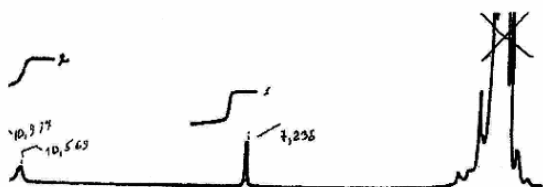


Рис.1