



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **30433** (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)-ТЕОФІЛІН З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200712365

(22) 07.11.2007

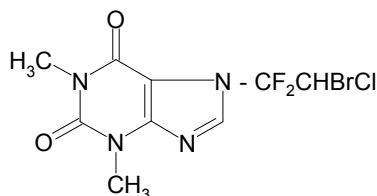
(24) 25.02.2008

(72) ВЕЛЬЧИНСЬКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, UA

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

(56)

(57) Сполука 7-(2'-бром-1',1'-дифтор-2'-хлоретил)-теофілін загальної формули



з потенційними фізіологічними властивостями.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 7-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретил)-теофіліну

(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 $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$. Структурні аналоги сполуки

7-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретил)-теофіліну 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].

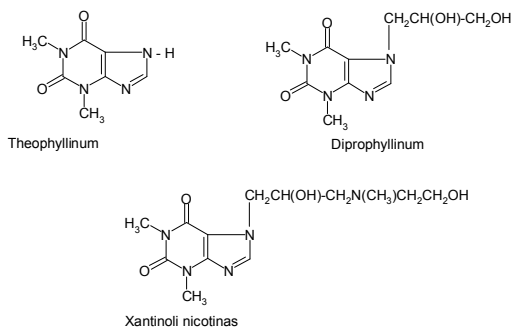
Лікарський засіб "Теофілін" впливає на різні функції організму: стимулюючи дію на центральну нервову систему, діяльність міокарду, розширює судини, має невисоку діуретичну активність.

Особливо важливою 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).

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 $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$ 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) **30433**

(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).

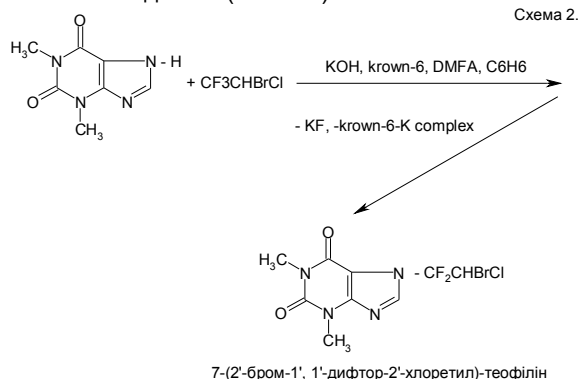
Однак, структурними компонентами молекули сполуки є молекула теофіліну та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), який застосовується у якості лікарського засобу, в тому числі, при лікуванні онкологічних захворювань.

Даний метод синтезу [4] фізіологічне активних сполук перенесено нами на молекулу теофіліну з метою отримання нової сполуки 7-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретил)-теофілін 3 потенційними фізіологічними властивостями.

Суть винаходу.

В основу винаходу поставлено хімічну будову молекули сполуки 7-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретил)-теофілін (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії теофіліну (за участю атому водню при 7 молекули теофіліну) з молекулою фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан) у молярному співвідношенні 1 : 1,05.

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)-теофілін 3 потенційними фізіологічними властивостями. Практичний вихід 35 % (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 20 до 35%.

Ознаки способу.

7-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретил)-теофілін

Методика синтезу сполуки.

Приготування розчину № 1.

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

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 1.20г (0.64 мл, 0,0060 моль) фторотану в 20мл діетилового ефіру. Приготування розчину № 2.

1.026г (0,0057 моль) теофіліну 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 6,5 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 0,71г (35%). Т топл. 292-295°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 "Broker WP-200" (виробник "Broker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчинів DMSO-D₆ (внутрішні стандарти TMS та ГМДС).

ТШХ виконували на пластинах Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Perkin Еіперг"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 промиваються сухим метанолом. Дані елементного аналізу на С, Н, N сполуки відповідають обчисленим значенням (таблиця 1).

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

Бруто - формула	Знайдено, у %		
	С	Н	N
C ₉ H ₈ O ₂ BrF ₂ ClN ₄	30,19	2,23	15,66

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

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

Валентні коливання карбонільних груп (C=O) сполуки проявляються високою інтенсивним 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-Cl ($550\text{--}850\text{см}^{-1}$), 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 характеризуються сигналом при 1600см^{-1} , що підтверджує наявність в молекулах пуринового кільця. Віднесення сигналів в ІЧ-спектрі сполуки наведено в таблиці 2.

Спектральні характеристики: ІЧ, ЯМР ¹H, синтезованої сполуки 7-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретил)-теофілін

ІЧ-спектр (ν , KBr, см^{-1})	
500 - 700 (C-Br),	
550 - 850 (C-Cl),	
600-900 (C-H, Heterocycl.)	
1140-1220 (C-F),	
1600 (purine ring)	
1660-1700 (C=O)	

7-(2'-бром-1', 1'-дифтор-2'-хлоретил)-теофілін ₃

потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи: подвійних зв'язків гетероциклічних ядер, карбонільних груп та фармакофорної групи $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$.

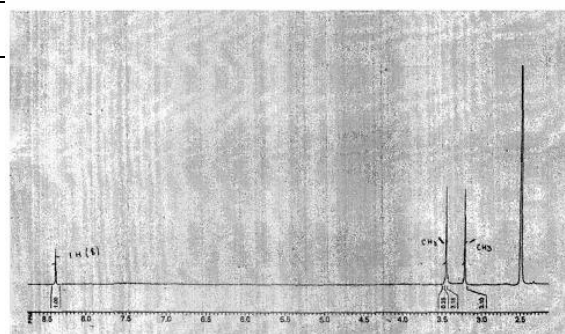
Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 14-е изд.-М.: 000 «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). Таблиця 2 Деклараційний патент на корисну модель. 6893. С07D239/553, С07G21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С. 6893.



ПМР - спектр сполуки

Рис. 1

ПМР - спектр сполуки має характерні сигнали у вигляді синглетів при 3.24 і 3.33м.д., що відповідає протонам груп $-\text{CH}_3$ гетероциклічного кільця.

Крім того, ідентифіковано сигнал протону у 8-му положенні молекули теофіліну при 8.40м.д. у вигляді синглету, в той час як в молекулі вихідної сполуки - незаміщеного теофіліну цей сигнал спостерігається при 8.30м.д. Сигнал протону групи $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$, який теоретично повинен проявлятися у виді квартету дублетів при 5.801-5.885м.д. ($J^3\text{H, F } 5,4\text{Гц}$, $J^2\text{H, Cl (Br) } 0,8\text{Гц}$), не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій. Віднесення сигналів в ПМР спектрі сполуки наведено в таблиці 2. ПМР спектр сполуки представлено на рисунку 1.

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.