



УКРАЇНА

(19) UA (11) 30438 (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) СПОЛУКА 1-(1',1'-ДИФТОР-2'-БРОМ -2'-ХЛОРЕТИЛ)-5-НІТРОУРАЦИЛ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200712370

(22) 07.11.2007

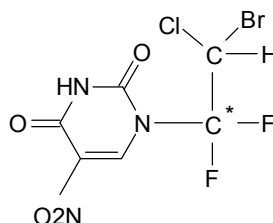
(24) 25.02.2008

(72) ВЕЛЬЧИНСЬКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, UA

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

(56)

(57) Сполука 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-нітроурацил з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



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.

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 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 5-нітроурацилу з метою отримання 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-нітроурацил з потенційними фізіологічними властивостями.

Суть винаходу.

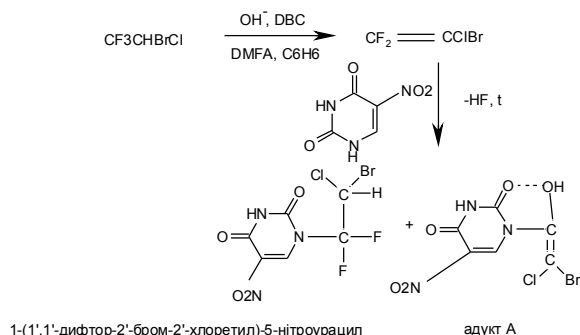
В основу винаходу поставлено хімічну будову молекули сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-нітроурацил з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 5-нітроурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (бензол - диметилформамід) в умовах міжфазного

(19) UA (11) 30438 (13) U

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):

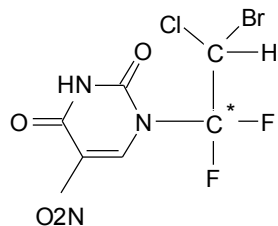
Схема 1



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



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-нітроурацил.

Приготування розчину № 1.

0,44г гідроксиду калію (0,0079 моль), 0,044г 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.

1,24г (0,0079 моль) 5-нітроурацилу 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 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°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-*d*₆ (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 Elter" 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-Н_{al} при 550-690см⁻¹. ІЧ - спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750см⁻¹.

Валентні коливання нітрогрупи спостерігаються в області γ^{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. (рисунок 1), протону в положенні C₍₆₎H гетероциклічного ядра при 7.238м.д., а також протону в положенні N₍₃₎H 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 5.801-5.885м.д. (J³_{H,F}

5,4Гц, $J^2_{\text{H,Cl(Br)}}$ 0,8Гц), 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%			Брутто-формула	Обчислено, у %			ІЧ-спектр (KBr), см- ¹ C-Hal, C=O, Alk	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ ТМС), δ , м.д.(J, Гц)
C	H	N		C	H	N		
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,c, C ₍₆₎ H), 10.569 (H, c, N ₍₃₎ H)

Завданням винаходу є опис хімічної будови нової 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.

