



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34108 (13) A

(51) 6 C07D239/00, C07C21/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 1,1'-(2"-БРОМ-2"-ХЛОРЕТЕНИЛ)-БІС-(5-ФТОРУРАЦИЛ)-У, ЯКИЙ МАЄ ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ**

(21) 99063049

(22) 02.06.1999

(24) 15.02.2001

(33) UA

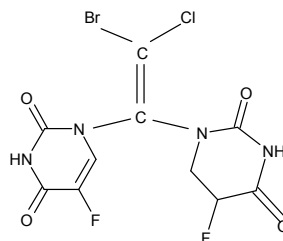
(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

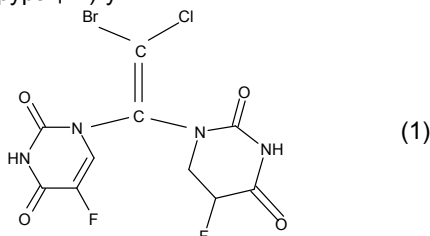
(73) Інститут фармакології та токсикології АМН
України

(57) Спосіб отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретенил)-біс-(5-фторурацил)-у, який має протипухлинну активність шляхом взаємодії 5-фторурацилу з фторотаном (молярне співвідношення 2:1,5) в системі розчинників (бензол-

диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в присутності гідроксиду калію із загальною формулою:



Винахід відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме - до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретенил)-біс-(5-фторурацил)-у:



який має виражену протипухлинну активність, яка досліджена на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркоми Плеса, Карциноми Герена, Саркоми 45.

Вказана властивість дозволяє передбачити можливість використання синтезованої сполуки (1) в практичній медицині, а саме - в онкології.

Структурні аналоги (біциклічні адукти), які мають протипухлинну активність, невідомі (літературний опис відсутній). Однак структурними компонентами молекули біциклічного адукту (1) є дві молекули 5-фторурацилу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), які застосовуються як лікарські засоби у лікуванні онкологічних захворювань.

Суть винаходу. В основу винаходу поставлено розробку способу отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретенил)-біс-(5-фторурацил)-у, який має протипухлинну активність, шляхом взаємодії відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу з фто-

ротаном (2:1,5) в системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу ДБ-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретенил)-біс-(5-фторурацил)-у, який має протипухлинну активність.

Спосіб отримання розроблений під час виконання дисертаційної роботи [1].

1,1'-(2"-бром-2"-хлоретенил)-біс-(5-фторурацил) отримують взаємодією 5-фторурацилу з фторотаном (молярне співвідношення 2:1,5). Реакція проводиться в системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в присутності гідроксиду калію. Практичний вихід 50%.

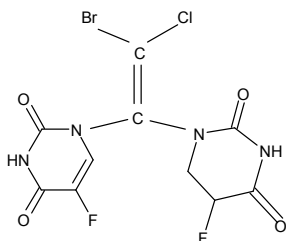
Ознаки способу

Методика синтезу 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретенил)-біс-(5-фторурацил)-у

Приготування розчину № 1. 2 г гідроксиду калію (0,036 моль), 0,2 г дибензо-18-краун-6-ефіру, 60 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60°C приблизно 15 хвилин до появи на стінках реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Розчин охолоджують до кімнатної температури та прикапують до нього розчин 2,96 г (0,015 моль) фторотану в 20 мл диетилевого ефіру.

Приготування розчину № 2. 2,6 г (0,02 моль) 5-фторурацилу розчиняють в 70 мл диметилформаміду при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Потім отриманий розчин № 2 охолоджують до 30°C.

Розчин № 2 прикапують через крапельну воронку до розчину № 1, перемішують при температурі 80-90°C 14 годин, фільтрують у гарячому стані, відганяють розчинник. Залишок обробляють гексаном, бензолом. Отриманий осадок фільтрують, промивають метанолом, діетиловим ефіром. Сушать в вакуумі водострунного насоса. Практичний вихід 2,98 г (50%). Т.пл. 238-240°C.



ІЧ-спектр сполуки № 1 (спектрофотометр UR - 20, cm^{-1} , KBr): 510, 550, 690 (C-Cl, C-Br), 1150, 1210 (C-F), 1735, 1750 (C=O).

ПМР-спектр сполуки № 1 (Bruker WP-200 з робочою частотою 200-132 МГц, DMCO-D_6 , м.д.): 4,532 (2H, уш.с., 2N(3)-H), 7,447 (2H, д., 2C(6)-H).

Завданням винаходу є синтез нових хімічних сполук, які мають підвищену протипухлинну активність під час лікування Лімфосаркоми Пліса, Карциноми Герена, Саркоми 45.

Вивчення фізіологічної активності біциклічного адукту 5-фторурацилу та фторотану (1) проведено у відділі онкофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Протипухлинна активність вивчена на переважних моделях експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: Саркома 45, Лімфосаркома Пліса, Карцинома Герена.

Джерела інформації

1. Вельчинська О.В. Поліфторозаміщені кисневмісні моно- та діацетиленові сполуки. // Автореферат дис. ... канд. хім. наук. - К., 1992.- 16 с.

Результати елементного аналізу сполуки № 1

Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, в %		
C	H	N		C	H	N
30,08	1,15	13,78	$\text{C}_{10}\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{BrF}_2\text{Cl}$	30,21	1,13	14,09

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22