



УКРАЇНА

(19) UA (11) 22748 (13) U

(51) МПК (2006)

C07D 239/553 (2007.01)

C07C 21/00

A61K 33/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОЛУКА 1,1'-(2"-БРОМ-2"-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(5-МЕТИЛУРАЦИЛ) З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200613493

(22) 19.12.2006

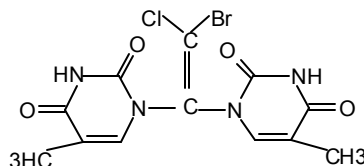
(24) 25.04.2007

(46) 25.04.2007, Бюл. № 5, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

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

(57) Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме - до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) (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-метилурацилу.

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

Однак, сполука - біциклічний адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) має молекулу, яка містить у собі два залишки молекул 5-метилурацилу 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. Експериментальне встановлено, що похідні піримідину проявляють анаболічну та антикатаболічну види активності. Ці препарати прискорюють процеси кліткової регенерації, стимулюють кліткові та гуморальні фактори

імунітету, приймають активну участь у процесі живлення ран [1, 2, 3].

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 гало-геновмісних 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 [4, 5].

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 [6]. Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу 5-метилурацилу з метою отримання

(13) U

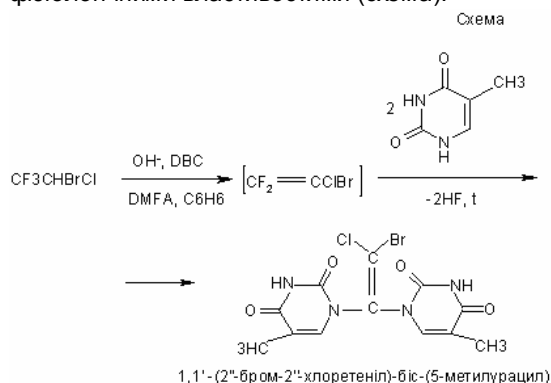
(11) 22748

(19) UA

1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил)-у з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 5-метилурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями (схема):



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 фізіологічне активна.

Методика синтезу 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил).

Приготування розчину №1.

0.5г гідроксиду калію (0,0089моль), 0.05г дибензо-18-краун-6-ефіру (0,0089моль) 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 2.34г (1.25мл, 0,011моль) фторотану в 20мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

1.5г (0,011моль) 5-метилурацилу 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 11,5 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок -осад промивають 30мл ацетонітрилу, 30мл охолодженої води, 30мл ацетонітрилу, 30мл ефіру, потім сушать у вакуумі водострумного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення. Практичний вихід 1,2г (36,8%). Т. пл. з осмоленням 265-268°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<sub>6</sub> (внутрішній стандарт ТМС).

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

ГРХ визначали на газорідному 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 (дивись креслення).

Синтезована сполука - це кристалічний порошок кремового забарвлення, яка кристалізується з суміші розчинників етанол-гексан (1:1).

Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованої сполуки відповідають розрахованим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків С-Нal при 515, 615см<sup>-1</sup>, ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп С=О гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750см<sup>-1</sup>, сигналів СН<sub>3</sub>-груп при 2800, 3000см<sup>-1</sup>.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність протонів двох СН<sub>3</sub>-груп при 1.712м.д., 2 протонів в положенні С<sub>(6)</sub>Н гетероциклічних ядер при 7.229м.д. та 2 протонів в положенні N<sub>(3)</sub>Н гетероциклічних ядер при 10.7м.д.

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в таблиці.

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у % С Н N Br	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N Br	ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> γ C-Hal, =C=O, =CH <sub>3</sub>	Спектр ПМР (ДМСО-D <sub>6</sub> TMS), δ, м.д.(J, Гц)
37.6; 3,08; 16,9; 19,96	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> BrClN <sub>4</sub>	37.1; 2,58; 16,55; 20,5	515.615(C-Hal), 1710, 1750(CO), 2800,3000 (CH <sub>3</sub> )	1,712 (6H, д., J <sup>2</sup> <sub>H,H</sub> 5Гц, 2× CH <sub>3</sub> ), 7,229 (2H, д., J <sup>2</sup> <sub>H,H</sub> 5Гц, 2 ×C(6)H), 10,7 (2H, уш. с.), 2×N(3)H),

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1, 1'-(2"-бром- 2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 5-метилурацилу.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т.Т.2.-М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б.Дивов, 2002.-С.160- 161.

2. Левин А.И. и др. О лечебном действии пиримидиновых производных (пентоксила и 4-метилурацила) при язвенной болезни// Сов.мед.-1969.- №11.- С.81-84.

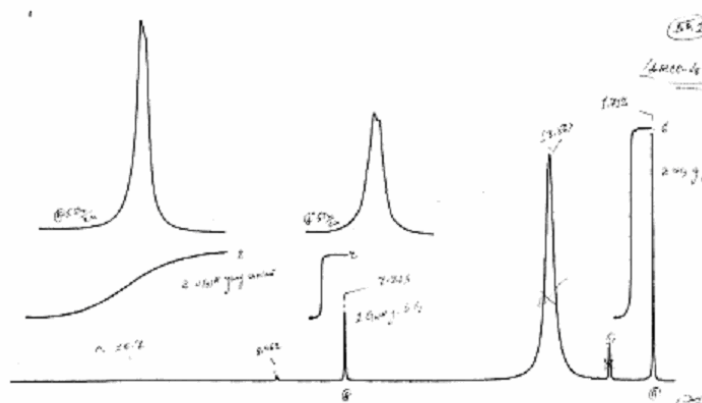
3. Асаулюк И.К., Ждан П.П. Применение метилурацила в комплексном лечении больных яз-

венной болезнью// Врач.дело.- 1980.- №3.- С.24-28.

4. Соединения фтора. Синтез и применение./ Под ред. Н. Исиава. - М.: Мир, 1990.-Гл.5.-С.183-265.

5. Ягупольский Л.М.// Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988.-С.90-105.

6. 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.



ПМР - спектр сполуки