



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **68891** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 13195	(72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 09.11.2011	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2012	УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2012, Бюл.№ 7	бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ 1,1'-(2"-БРОМ-2"-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(5-ФТОРУРАЦИЛ)

(57) Реферат:

Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) шляхом взаємодії 5-фторурацилу з фторотаном (молярне співвідношення 2:1,5) у системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в присутності гідроксиду калію.

UA 68891 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил)-у (далі, сполука), яка може бути використана як субстанція для виготовлення протипухлинного лікарського засобу, та способу її отримання.

5 Сполука має виражену протипухлинну активність, яка досліджена на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркомі 45.

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

10 Структурні аналоги (біциклічні аддукти) сполуки, які мають протипухлинну активність, не відомі (літературний опис відсутній).

Однак, структурними компонентами молекули біциклічного аддукту-сполуки є дві молекули 5-фторурацилу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), які застосовуються як лікарські засоби при лікуванні онкологічних захворювань.

15 Відкриття 5-фторурацилу - це рідкісний приклад створення лікарського засобу на основі теоретичних розробок.

Після синтезу похідних урацилу, а особливо, 5-фторурацилу та фторафуру, які продемонстрували високу протипухлинну активність, значно зросла кількість досліджень з цього напрямку.

20 Починаючи з 1981 року в світі щорічно публікують біля 100 наукових робіт та патентів, які стосуються методів синтезу, вивчення будови й хімічних властивостей урацилу та його похідних.

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.

25 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.

30 З іншого боку, молекули 5-фторурацилу 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].

35 В основу корисної моделі поставлено задачу розробки способу отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил)-у шляхом взаємодії відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1,5.

40 Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі з метою забезпечення отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил).

Спосіб отримання був розроблений під час виконання дисертаційної роботи [3, 4].

45 Речовину 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) отримують взаємодією 5-фторурацилу з фторотаном (молярне співвідношення 2:1,5). Реакція проводить у 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"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил)-у.

Приготування розчину №1.

50 2г гідроксиду калію (0,036моль), 0,2г дибензо-18-краун-6-ефіру, 60мл 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 2,96г (0,015моль) фторотану в 20мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

55 2,6г (0,02моль) 5-фторурацилу розчиняють в 70мл диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Отриманий розчин №2 охолоджують до 30 °С. Розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80-90 °С 14 годин, фільтрують у гарячому стані, відганяють простою перегонкою розчинники.

Залишок обробляють безводними гексаном, бензолом. Отриманий осад фільтрують, промивають безводними метанолом, діетиловим ефіром. Сушать у вакуумі водострунного насосу. Практичний вихід 2,98г (50 %). Т. пл. 238-240 °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 200-132 МГц у виді розчинів ДМСО- D_6 та $CFBr_3$ (внутрішні стандарти тетраметилсилан (ТМС) та гексаметилдисилоксан (ГМДС)).

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

ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограма, ІЧ-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - це кристалічний порошок блідо-жовтого забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації він розпадається до вихідного урацилу. Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованої сполуки відповідають розрахованим значенням.

ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп $C=O$ гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750, 1752 cm^{-1} . В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали галогенів (F, Br, Cl) при 550, 615, 695 cm^{-1} .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протонів у атомів N(i) молекули урацилу при 11,00-11,25м.ч.

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	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} γ C-Hal, γ C=O	Спектр ПМР (ДМСО- D_6), δ , м.ч. (J, Гц)
30,2 1,15 14,03	$C_{10}H_4N_4O_4BrF_2Cl$	30,21 1,13 14,09	510, 550, 690 (C-Cl, C-Br); 1150, 1210 (C-F); 1735, 1750 (C=O)	4.532 (2H, уш.с, 2 N(3) H), 7.447 (2H, д., 2C(6)-H)

Задачею винаходу є розробка способу отримання нової речовини з протипухлинною активністю, яка є ефективною при лікуванні Лімфосаркоми Пліса, Карциноми Герена, Саркоми 45.

Вивчення фізіологічної активності біциклічного аддукту - синтезованої сполуки проводилося згідно із літературними вказівками у відділі онкофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України [5,6].

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

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. Соединения фтора. Синтез и применение / [Под ред. Н.Исикава]. - М.: Мир, 1990. -С.183-300.

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

3. Вельчинская Е.В., Радченко О.А., Ильченко А.Я. Полифторзамещенные алкины и алкадиеновые кислоты. III. Замещенные пропаргильные эфиры и их реакции / Е.В.Вельчинская, О.А.Радченко, А.Я.Ильченко // ЖОрХ.-1992. - Т.28.- Вып.6. -С.1120-1125.

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

5. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б.Прозоровский, В.П.Прозоровский, В.М.Демченко // Фармакол. и токсикол.-1978. - Т.41, №4. - С.407-509.

6. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / [под ред. З.П.Софьиной, А.Б.Сыркина, А.Голдина, А.Кляйна]. - М.: Медицина, 1979.-296с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'- (2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) шляхом взаємодії 5-фторурацилу з фторотаном (молярне співвідношення 2:1,5) у системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в присутності гідроксиду калію.

10

Комп'ютерна верстка Н. Лисенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601