



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **68892** (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**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2011 13196</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Вельчинська Олена Василівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>09.11.2011</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.04.2012</b>	<b>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ,</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2012, Бюл.№ 7</b>	<b>бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>

**(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ 1,1'-(2"-БРОМ-2"-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(6-МЕТИЛУРАЦИЛ)**

**(57) Реферат:**

Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) шляхом взаємодії 6-метилурацилу 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 68892 U**



Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил)-у (далі, сполука), яка може бути використана як субстанція для виготовлення протипухлинного лікарського засобу, та способу його отримання.

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.

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

Однак, структурними компонентами молекули біциклічного аддукту - сполуки є дві молекули 6-метилурацилу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), які застосовують як лікарські засоби 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.

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.

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 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].

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки способу отримання речовини 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил)-у з протипухлинною активністю шляхом взаємодії відомого реагенту та складової лікарських засобів 6-метилурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1,5.

Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил)-у, який має протипухлинну активність.

Спосіб отримання був розроблений під час виконання дисертаційної роботи [3, 4].  
1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) отримували взаємодією 6-метилурацилу з фторотаном (молярне співвідношення 2:1,5). Реакція проводилася у системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в присутності гідроксиду калію. Практичний вихід 43 %.

Ознаки способу.

Методика синтезу 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил)-у.

Приготування розчину №1.

0,5г гідроксиду калію (0,008моль), 0,05г дибензо-18-краун-6-ефіру, 10мл 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 2,43г (0,012моль) фторотану в 20мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

1,6г (0,006моль) 6-метилурацилу розчиняють в 50мл диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді.

Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80-90 °С 6 годин, фільтрують у гарячому стані, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок обробляють безводними гексаном, бензолом. Отриманий осад фільтрують, промивають гарячим безводними гексаном, перекристалізують із суміші гексан-етанол (1:1). Сушать у вакуумі водострунного насоса. Практичний вихід 1,05г (43 %). Т. пл. 286-289 °С.

Індивідуальність синтезованої сполуки контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

Спектр протонний магнітний резонанс (ПМР) синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у вигляді 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 (ГРХ) "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 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 $cm^{-1}$ . В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали галогенів (F, Br, Cl) при 515, 550, 690, 850 $cm^{-1}$ .

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 1.

Таблица 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у % С Н N	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N	ІЧ-спектр (KBr), $cm^{-1}$ $\gamma$ C-Hal, $\gamma$ C=O	Спектр ПМР WMSO- $D_6$ ), $\delta$ , м.ч. (J, Гц)
37,3 2,47 14,34	$C_{12}H_{10}N_4O_4BrCl$	37,1 2,58 14,38	515, 550, 690, 850 (C-Cl, C-Br); 960-970 (trans- C=C); 1710, 1750 (C=O); 2800-3000 (CH <sub>3</sub> )	2.004 (6H, c, 2 CH <sub>3</sub> ), 5.313 (2H, c, 2C <sub>(5)</sub> -H), 10.832 (2H, d, 2 N <sub>(3)</sub> H, J <sub>H,H</sub> 9.6 Гц)

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-(6-метилурацил) шляхом взаємодії 6-метилурацилу 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.

---

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