



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **68914**

(13) **U**

(51) МПК

**C07D 239/553** (2006.01)

**C07C 21/14** (2006.01)

**A61K 33/22** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 13823**

(22) Дата подання заявки: **24.11.2011**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.04.2012**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.04.2012, Бюл.№ 7**

(72) Винахідник(и):

**Вельчинська Олена Василівна (UA),  
Шарикіна Надія Іванівна (UA)**

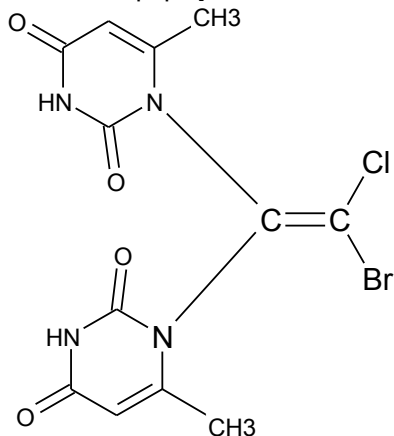
(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

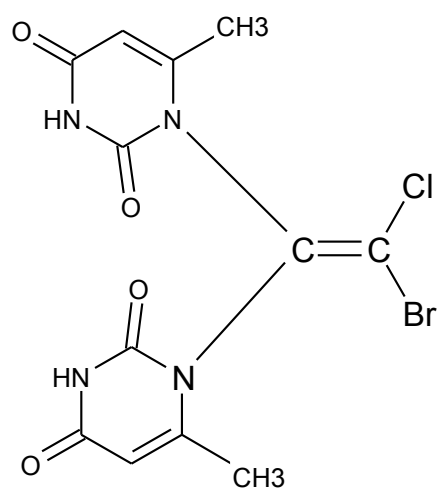
**(54) СПОЛУКА 1,1'-(2''-БРОМ-2''-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(6-МЕТИЛУРАЦИЛ), ЯКА МАЄ ПРОТИПУХЛИННІ  
ВЛАСТИВОСТІ**

(57) Реферат:

Сполука 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил), яка має протипухлинні властивості, загальної формули:



**UA 68914 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до онкофармакології.

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (далі сполука) має виражену протипухлинну активність, яка досліджена на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркомі 45.

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

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

10 Однак, сполука - біциклічний аддукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) має молекулу, яка містить у собі два залишки молекул 6-метилурацилу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), які застосовуються як лікарські засоби при лікуванні онкологічних захворювань.

Після синтезу похідних урацилу, а особливо 5-фторурацилу, які продемонстрували високу протипухлинну активність, значно зросла кількість досліджень у цьому напрямку.

15 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.

20 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.

25 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 з легкістю їх транспорту в організмі [1, 2].

30 В основу корисної моделі поставлено задачу дослідження токсичності біс-аддукту 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) під час вивчення протипухлинної активності сполуки на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркомі 45.

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил), яка має протипухлинну активність, отримана шляхом взаємодії відомого реагенту та складової лікарських засобів 6-метилурацилу з фторотаном молярному співвідношенні 2:1,5 [3].

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

40 Експерименти проведені на білих нелінійних мишах - самцях з масою тіла 22±2 г. Вивчення параметрів гострої токсичності проводилось у дослідах на білих нелінійних мишах. Результати досліду обраховувались у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проведена по В.Б. Прозоровському та ін. [4, 5], (таблиця).

45 Експерименти показали, що сполука належить до токсичних сполук, ЛД<sub>50</sub> її становить 515 мг/кг. При введенні лабораторним тваринам розчину сполуки дози від 126 до 631 мг/кг спостерігалися тонічні судоми та блювота, а через 3-5 годин - тремор, клоніко-тонічні судоми, які продовжувалися 1-2 години. У деяких самців спостерігалось збільшення мошонки.

Оскільки структурних аналогів сполуки в літературі не описано, препаратом порівняння став відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

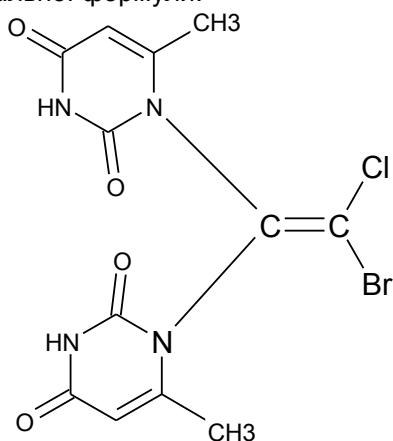
50 5-Фторурацил належить до токсичних сполук та характеризується наступними значеннями токсичності: ЛД<sub>50</sub> 5-фторурацилу складає 375 мг/кг (підшкірно) [4, 5].

Як показали досліди (таблиця) сполука належить до токсичних сполук, ЛД<sub>50</sub> її становить 515 мг/кг. Тобто, сполука більш токсична за препарат порівняння - 5-фторурацил.

55 Таким чином, можна зробити висновок, що сполука, яка має високу протипухлинну активність на деяких штаммах пухлинної хвороби та значно перевищує протипухлинну активність препарату порівняння 5-фторурацилу на вказаних штаммах пухлин, належить до більш токсичних, ніж відомий препарат 5-фторурацил, що дозволяє розглядати її як фізіологічно активну токсичну сполуку з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Ознаки способу.

Таблиця - Параметри токсичності сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил), загальної формули:



в порівнянні з 5-фторурацилом:

5

Назва сполуки, препарат порівняння	Спосіб введення	ЛД <sub>50</sub> (миші, мг/кг)
1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил)	Підшкірно	515
5-Фторурацил	Підшкірно	375

Таким чином, відповідність сполуки, яка заявляється, вимогам до сполук з вираженою протипухлинною активністю, що перевищує протипухлинну активність 5-фторурацилу (препарату порівняння), але має вищу токсичність, дозволяє розглядати її як фізіологічно активну та перспективну для поглибленого вивчення її специфічної активності з метою розробки лікарського засобу для лікування онкологічних захворювань людини.

10

Вивчення токсичності сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) проводилося у відділі онкофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Джерела інформації:

15

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 / Ягупольский Л.М. - К.: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.

20

3. Пат. 34108 А Україна, МПК6 C07D 239/00, C07C 21/00 "Спосіб отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил)-у, який має протипухлинну активність" / Вельчинська О.В.; заявник та патентовласник ІФТ АМН України. - №99063049; заявл. 02.06.1999; опубл. 15.02.2001, бюл. №1.

25

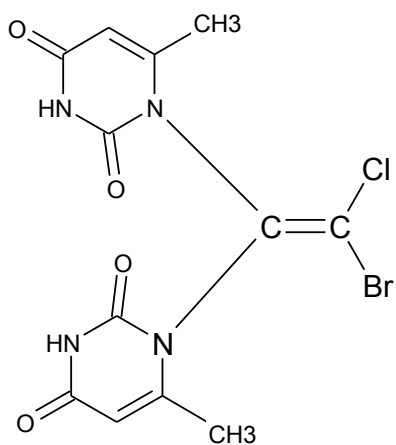
4. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / Прозоровский В.Б., Прозоровский В.П., Демченко В.М. // Фармакол. и токсикол. - 1978. - Т. 41, № 4. - С. 407-509.

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

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил), яка має протипухлинні властивості, загальної формули:



---

Комп'ютерна верстка А. Рябко

---

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