



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 68915

(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 13824

(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

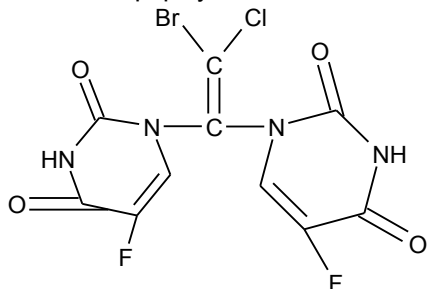
(72) Винахідник(и):

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

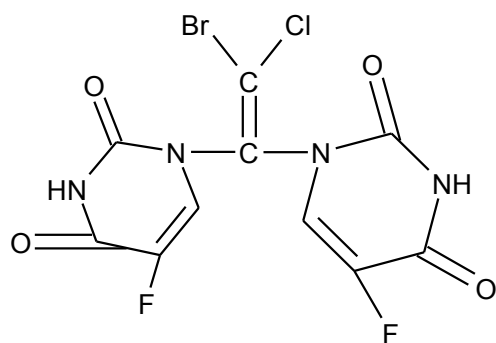
(73) Власник(и):

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-(5-ФТОРУРАЦИЛ), ЯКА МАЄ ПРОТИПУХЛИННІ
ВЛАСТИВОСТІ

(57) Реферат:

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил), яка має протипухлинні властивості,
загальної формули:

UA 68915 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до онкофармакології.

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (далі сполука) має виражені протипухлинні властивості, яка досліджена на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркомі 45.

Вказані властивості дозволяють передбачити можливість використання отриманої сполуки в практичній медицині, а саме в онкології.

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

Однак, сполука - біциклічний аддукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) має молекулу, яка містить у собі два залишки молекул 5-фторурацилу 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 та фторафуру, які продемонстрували високу протипухлинну активність, значно зросла кількість досліджень у цьому 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 дослідження токсичності біс-аддукту 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) 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-(5-фторурацил), яка має протипухлинну активність, отримана шляхом взаємодії відомого реагенту та складової лікарських засобів 5-фторурацилу з фторотаном молярному співвідношенні 2:1,5 [3, 4].

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-(5-фторурацил), яка має протипухлинну активність.

Експерименти проведені на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла 22±2 г та щурах з масою тіла 160±20 г. Вивчення параметрів гострої токсичності проводилось у дослідах на білих нелінійних мишах. Результати дослідження обраховувались у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проведена по В.Б. Прозоровському та ін. [5, 6], (таблиця).

Експерименти показали, що сполука належить до середньотоксичних сполук, ЛД₅₀ її становить 125 мг/кг.

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

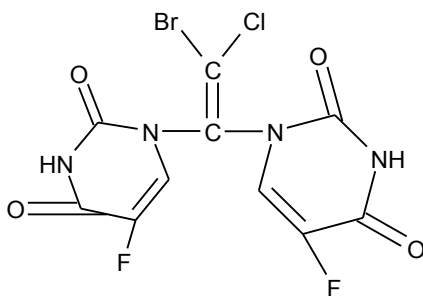
5-Фторурацил належить до токсичних сполук та характеризується наступними значеннями токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 375 мг/кг (підшкірно) [5, 6].

Як показали дослідження (таблиця) сполука належить до середньотоксичних сполук, ЛД₅₀ її становить 125 мг/кг. Тобто, сполука менш токсична за препарат порівняння - 5-фторурацил.

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 менш токсичних, ніж відомий препарат 5-фторурацил, що дозволяє розглядати її як фізіологічно активну середньотоксичну 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-(5-фторурацил), загальної формули:



в порівнянні з 5-фторурацилом:

Назва сполуки, препарат порівняння	Спосіб введення	ЛД ₅₀ (миші, мг/кг)
1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил)	Підшкірно	125
5-Фторурацил	Підшкірно	375

5 Таким чином, відповідність сполуки, яка заявляється, вимогам до сполук з вираженою протипухлинною активністю, що перевищує протипухлинну активність 5-фторурацилу (препарату порівняння) та має меншу 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 Задачею корисної моделі є дослідження токсичності сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил), яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

Вивчення токсичності сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) проводилося у відділі онкофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України.

15 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.

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. Пат. 73679 Україна, МПК7 A61K 31/055, A61K 31/0495, C07D 239/02 "Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил), яка має протипухлинну активність" / Стефанов О.В., Вельчинська О.В., Шарикіна Н.І., Кудрявцева І.Г.; заявник та патентовласник ІФТ АМН України. - №2004021334; заявл. 24.02.2004; опубл. 15.08.2005, бюл. №8.

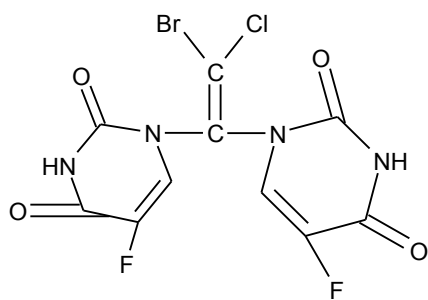
30 5. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / Прозоровский В.Б., Прозоровский В.П., Демченко В.М. // Фармакол. и токсикол. - 1978. - Т. 41, №4. - С. 407-509.

6. 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

35

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил), 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