



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **86446**

(13) **U**

(51) МПК

C07D 239/553 (2006.01)

C07C 21/18 (2006.01)

C07C 21/185 (2006.01)

A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 09565**

(22) Дата подання заявки: **31.07.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.12.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.12.2013, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

Вельчинська Олена Василівна (UA)

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
(НМУ),**

бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)

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

(57) Реферат:

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями.

**U
UA 86446**

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) (далі сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та урацилу.

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

Однак сполука - біциклічний аддукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) має молекулу, яка містить два залишки молекул урацилу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), який застосовують як лікарський засіб 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.

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 інгібітора ферментів і буде переважно поглинатися тканинами пухлини. З іншого боку, молекули 5(6)-заміщеного та/або незаміщеного 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].

Раніше була синтезована оригінальна сполука - біс-аддукт 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 [3].

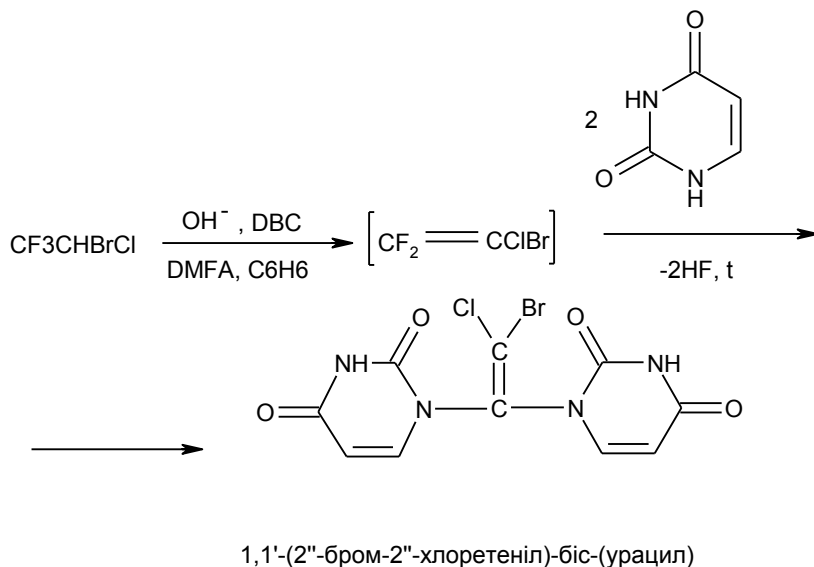
В основу корисної моделі поставлено задачу, що полягає у описі хімічної будови нової сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та урацилу.

Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу урацилу для отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил)-у з потенційними фізіологічними властивостями.

Поставлена задача вирішується тим, що сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів урацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (бензен-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-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1.



Таким чином, можна зробити висновок, що сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до раніше синтезованої автором сполуки - біс-аддукт 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 фізіологічно активна.

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

Приготування розчину № 1. 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль), 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензену 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 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого бензену.

Приготування розчину № 2. 1,0 г (0,0089 моль) урацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділільну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60-80 °С 1 годину (реакційна суміш мутніє та при нагріванні стає червоно-коричневою), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок - осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір-гексан (1:1), потім сушать у вакуумі водострунного насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення. Практичний вихід 0,6 г (37,5 %). Т. пл. 282-285 °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 розчину ДМСО-D₆ (внутрішній стандарт TMC).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинках Silufol-254. ГРХ визначали на газорідинному 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. Синтезована сполука - це кристалічний порошок кремового забарвлення, нерозчинний у воді, метанолі, етанолі. Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків С-Hal при 550-690 см⁻¹. ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризується інтенсивними сигналами карбонільних груп С=О гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 см⁻¹.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N₍₁₎ молекули урацилу при 11,00-11,25 м.д., а також наявність протонів в положеннях C₍₅₎H та C₍₆₎H гетероциклічних ядер при 5,422 м.д. та 7,403 м.д. відповідно, а також 2 протонів в положенні N₍₃₎H гетероциклічних ядер при 8,542 м.д., які частково дейтеруються.

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

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

| Знайдено, у % | | | | Брутто-формула | Обчислено, у %, у % | | | | ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ , γC-Hal, C=O | Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ TMC), δ, м.д. (J, Гц) |
|------------------|-----|------|-------|--|------------------------|-------|--------|----|---|--|
| С | Н | N | Br | | С | Н | N | Br | | |
| 32,8 | 2,0 | 15,5 | 21,85 | C ₁₀ H ₆ O ₄ BrClN ₄ | 33,21; | 1,67; | 15,49; | | 550-695 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O) | 5,422 (2H, д., 2C(5)H), 7,403 (2H, д., 2 C(6)H), 8,542 (2H, с, 2N(3)H in D ₂ O) |

Джерела інформації:

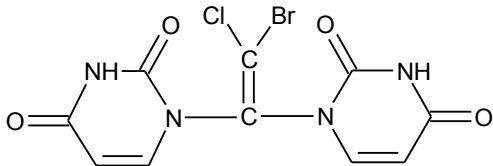
1. Соединения фтора. Синтез и применение./ Под ред. Н. Исикава. - М.: Мир, 1990. - Гл. 5. - С. 183-265.

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

3. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893. C07D 239/553, C07C 21/18, 21/185, A61K 33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. № 5 С. 6893.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10 Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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