



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **86448**

(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 09569**

(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) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 1,1'-(2"-БРОМ-2"-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(5-НІТРОУРАЦИЛ)

(57) Реферат:

Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 5-нітроурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1, у системі розчинників (бензен-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

**UA 86448 U**



Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 5-нітроурацилу. Структурні аналоги, які мають протипухлинну активність, не відомі (літературний опис відсутній).

Однак, сполука - біциклічний аддукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) має молекулу, яка містить у собі два залишки молекул 5-нітроурацилу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), який застосовується 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.

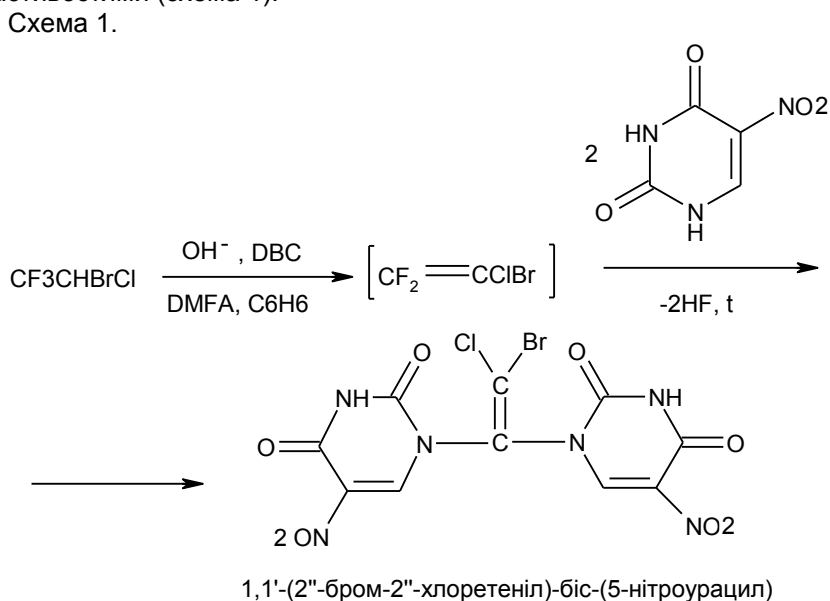
За останні роки кількість публікацій на дану тему зросла до 130-150 на рік. Серед них біля половини присвячена 5-фторурацилу та сполукам, які створені на його основі. Стало відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Оскільки ван-дер-ваальсові радіуси водню та фтору близькі, можна очікувати, що 5-фторурацил (або його похідне) буде виконувати роль субстрату та/або інгібітора 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].

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]. Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу 5-нітроурацилу з метою отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил)-у з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки способу отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 5-нітроурацилу 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-(5-нітроурацил) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):



Таким чином, можна зробити висновок, що сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) 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.

Ознаки способу.

5 Методика синтезу 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил). Приготування розчину № 1. 1.4 г гідроксиду калію (0,025 моль), 0.2 г дибензо-18-краун-6-ефіру (0,036 моль) в 40 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  
10 нього краплями розчин 3,36 г (0,017 моль) фторотану.

Приготування розчину № 2. 2,7 г (0,034 моль) 5-нітроурацилу розчиняють в 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1. Випадає осад. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 12 годин, потім при температурі 60-80 °С 7 годин, фільтрують в охолоджену стіну. Залишок - осад промивають дистильованою водою, 30 мл ацетонітрилу, 10 мл етилового ефіру, потім сушать на повітрі. Кристалічний осад кремового забарвлення. Практичний вихід 2.16 г (56,5 %). Т. пл. з осмоленням 290-295 °С.

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

20 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-D<sub>6</sub> (внутрішній стандарт TMC).

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

25 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.

30 Синтезована сполука - це кристалічний порошок кремового забарвлення, нерозчинний у воді, метанолі, етанолі. Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованої сполуки відповідають розрахованим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 550-690 см<sup>-1</sup>. ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризується інтенсивними сигналами карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 см<sup>-1</sup>.

35 Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N<sub>(1)</sub> молекули 5-нітроурацилу при 11.00-11.25 м.д., а також наявність 2 протонів в положенні C<sub>(6)</sub>H гетероциклічних ядер при 8,861 м.д. та 2 протонів в положенні N<sub>(3)</sub>H гетероциклічних ядер при 10,226 м.д. Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

Знайдено, у%			Брутто-формула	Обчислено, у%,			ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> , γC-Hal, C=O	Спектр ПМР (ДМСО-D <sub>6</sub> TMC), δ, м.д. (J, Гц)
С	Н	N		С	Н	N		
26,8	1,02	17,79	C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> BrClN <sub>6</sub> O <sub>8</sub>	26,6;	0,9;	18,61	550-690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O)	8.861 (2H, с., 2C <sub>(6)</sub> H), 10.226 (2H, с, 2 N <sub>(3)</sub> H)

Результатом корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 5-нітроурацилу.

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 фторсо-держащими заместителями. - Киев: 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.  
5 C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. № 5. С. 6893.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 5-нітроурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1, у системі розчинників (бензен-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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