



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **87163**

(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**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 09568</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Вельчинська Олена Василівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>31.07.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ (НМУ), бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.01.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.01.2014, Бюл.№ 2</b>	

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

**(57) Реферат:**

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

**UA 87163 U**



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 у собі два залишки молекул урацилу 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.

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 та/або незаміщеного урацилу та його похідних, інших галогеновмісних гетероциклів, здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі для створення оригінальних біологічно-активних молекул.

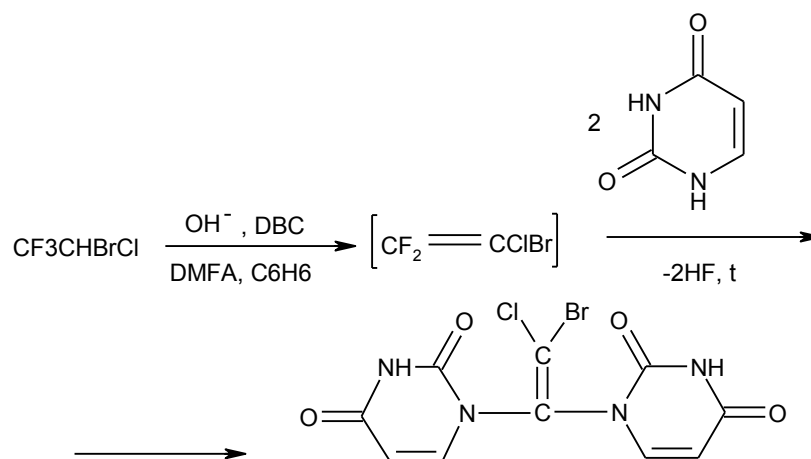
Введення фтор(галоген)вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [1, 2].

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 урацилу для отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил)-у з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки способу отримання сполуки 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 для забезпечення отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(урацил) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1



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

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 ділильну ліжку 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 водоструминного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення. Практичний вихід 0,6 г (37,5 %). Тпл. 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-D<sub>6</sub> (внутрішній стандарт TMC).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинах Silufol-254. ГРХ визначали на газорідному 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 C-Hal при 550-690 см<sup>-1</sup>. ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 см<sup>-1</sup>.

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

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> , γ C-Hal, C=O	Спектр ПМР (ДМСО-D <sub>6</sub> TMC), δ, м.д. (J, Гц)
С	Н	N	Br		С	Н	N	Br		
32,8;	2,0;	15,5;	21,85	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> BrClN <sub>4</sub>	33,21;	1,67;	15,49;	22,0	550-695 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O)	5,422 (2H, д., 2C <sub>(5)</sub> H), 7,403 (2H, д., 2 C <sub>(6)</sub> H), 8,542 (2H, с, 2N <sub>(3)</sub> H in D <sub>2</sub> O)

Таким чином розроблено спосіб отримання нової оригінальної 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.

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. - 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. C07D 239/553, C07C 21/18, 21/185, A61K 33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. № 5. С. 6893.

5

# ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

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

---

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

---

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