



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87598

(13) U

(51) МПК

C07D 239/553 (2006.01)

C07C 21/18 (2006.01)

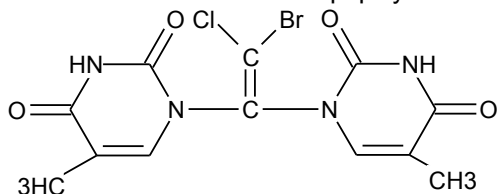
C07C 21/185 (2006.01)

A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **u 2013 11169****(22)** Дата подання заявки: **20.09.2013****(24)** Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.02.2014****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **10.02.2014, Бюл.№ 3****(72)** Винахідник(и):**Вельчинська Олена Василівна (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-МЕТИЛУРАЦИЛ) З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ****(57)** Реферат:

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:

**UA 87598 U**

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) (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-метилурацилу.

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

Однак сполука - біциклічний аддукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) має молекулу, яка містить у собі два залишки молекул 5-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 та фторафуру, які продемонстрували високу протипухлинну активність, значно зросла кількість досліджень в цьому 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. Експериментально встановлено, що похідні піримідину проявляють анаболічну та антикатаболічну види активності. Ці препарати прискорюють процеси кліткової регенерації, стимулюють кліткові та гуморальні фактори імунітету, приймають активну участь у процесі живлення ран [1, 2, 3].

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 [4, 5].

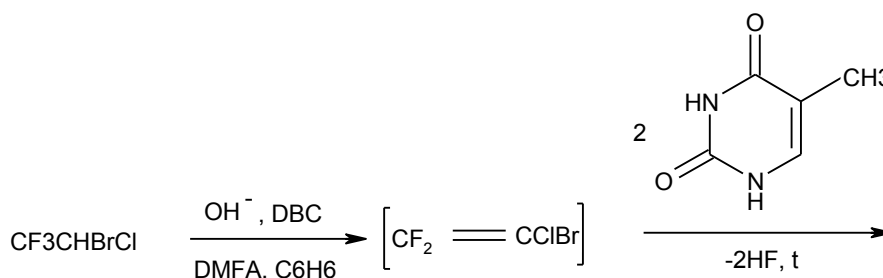
Раніше була синтезована оригінальна сполука - біс-аддукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [6].

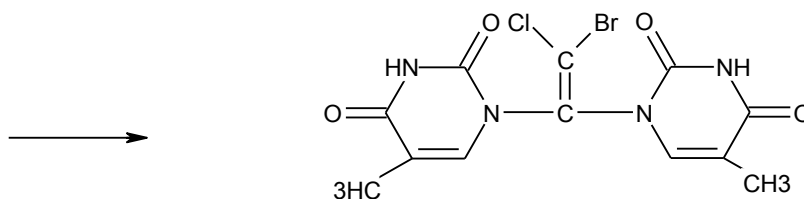
Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу 5-метилурацилу з метою отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил)-у з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено задачу одержати хімічну будову молекули сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 5-метилурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (бензен - диметилформамід - діетиловий етер) 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-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1.





1,1'-(2''-бром-2''-[хлоретеніл])-біс-(5-метилурацил).

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до раніше синтезованої автором сполуки - біс-аддукту 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.

Методика синтезу 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил).

Приготування розчину № 1.

0,5 г гідроксиду калію (0,0089 моль), 0,05 г дибензо-18-краун-6-ефіру (0,0089 моль) в 10 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 2,34 г (1,25 мл, 0,011 моль) фторотану в 20 мл діетилового етеру.

Приготування розчину № 2.

1,5 г (0,011 моль) 5-метилурацилу розчиняють в 100 мл сухого диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді.

Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60-80 °С 11,5 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок - осад промивають 30 мл ацетонітрилу, 30 мл охолодженої води, 30 мл ацетонітрилу, 30 мл етеру, потім сушать у вакуумі водоструминного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення.

Практичний вихід 1,2 г (36,8 %). Т. пл. з осмоленням 265-268 °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_6 (внутрішній стандарт ТМС). ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинах 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, яка кристалізується з суміші розчинників етанол-гексан (1:1).

Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованої сполуки відповідають розрахованим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків С-Нal при 515, 615 cm^{-1} . ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп С=О гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 cm^{-1} , сигналів CH_3 -груп при 2800, 3000 cm^{-1} . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність протонів двох CH_3 -груп при 1.712 м.д., 2 протонів в положенні $\text{C}_{(6)}\text{H}$ гетероциклічних ядер при 7,229 м.д. та 2 протонів в положенні $\text{N}_{(3)}\text{H}$ гетероциклічних ядер при 10,7 м.д.

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 %				ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γ C-Hal, C=O, CH ₃	Спектр ПМР (DMSO-D ₆ TMS), δ, м.д. (J, Гц)
C	H	N	Br		C	H	N	Br		
37,6;	3,08;	16,9;	19,96	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ BrClN ₄	37,1;	2,58;	16,55;	20,5	515,615(C-Hal), 1710,1750(C=O), 2800,3000 (CH ₃)	1,712 (6H, д., J ² _{H,H} 5 Гц, 2х CH ₃), 7,229 (2H, д., J ² _{H,H} 5Гц, 2х C ₍₆₎ H), 10,7 (2H, уш.с., 2х N ₍₃₎ H)

Задачею корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 5-метилурацилу.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т., Т. 2. - М.: ООО "Издательство Новая Волна": Издатель С.Б. Дивов, 2002. - С. 160-161.

2. Левин А.И. и др. О лечебном действии пириимидиновых производных (пентоксила и 4-метилурацила) при язвенной болезни // Сов.мед. - 1969. - № 11. - С. 81-84.

3. Асаулюк И.К., Ждан П.П. Применение метилурацила в комплексном лечении больных язвенной болезнью // Врач. дело. - 1980. - № 3. - С. 24-28.

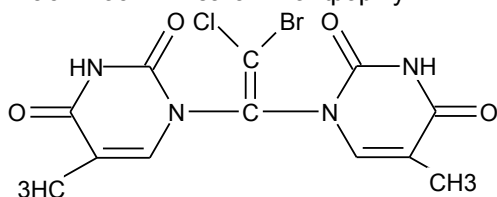
4. Соединения фтора. Синтез и применение. / Под ред. Н. Исикава. - М.: Мир, 1990. - Гл. 5. - С. 183-265.

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

6. 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

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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