



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87650

(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 11418

(22) Дата подання заявки: 27.09.2013

(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):

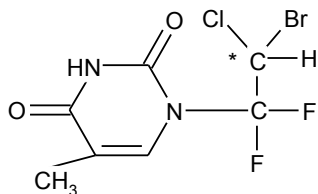
Вельчинська Олена Василівна (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)(54) СПОЛУКА 1-(1',1'-ДИФТОР-2'-БРОМ-2'-ХЛОРЕТИЛ)-5-МЕТИЛУРАЦИЛ З ПОТЕНЦІЙНИМИ  
ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

(57) Реферат:

Сполука 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



UA 87650 U



Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-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 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил має молекулу, яка містить у собі залишок молекули 5-метилурацилу 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 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].

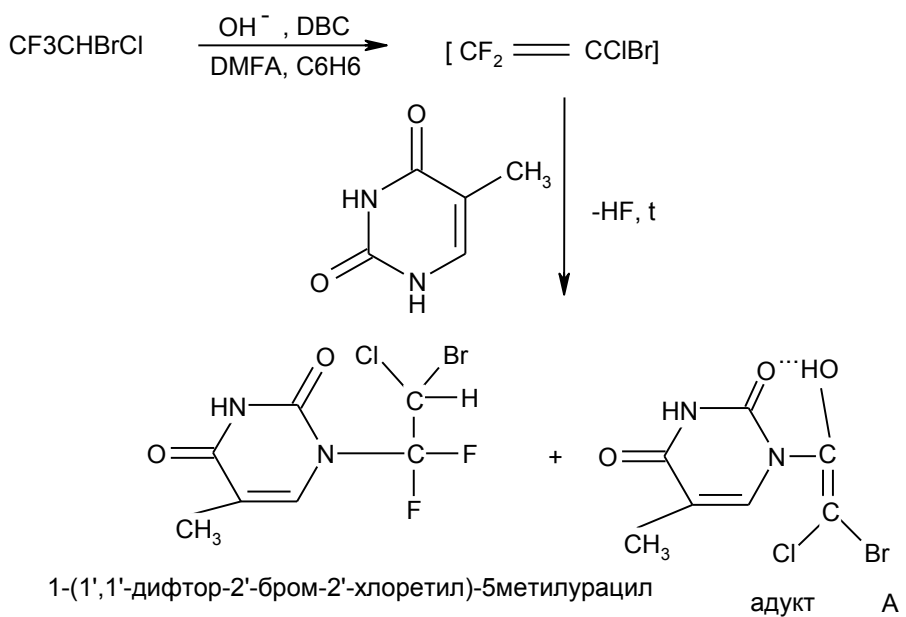
Раніше була синтезована оригінальна сполука біс-адукт 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [3].

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

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

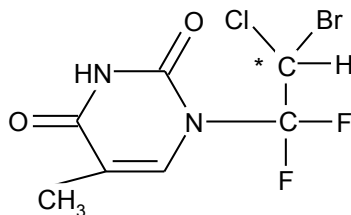
Реакції проводилися у системі розчинників (бензен - диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання сполуки 1-(1',1''-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1.



В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 10.977 м.д., який може належати ОН-групі побічного продукту реакції (адукт А, схема 1). Молекула сполуки має асиметричний атом вуглецю (позначка \*), тому можна зробити висновок щодо наявності діастереотопності молекули (схема 2):

5 Схема 2.



1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5метилурацил

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до раніше синтезованої автором сполуки біс-адукту 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',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил.

Приготування розчину № 1.

0,40 г гідроксиду калію (0,0071 моль), 0,040 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 1,57 г (0,84 мл, 0,0079 моль) фторотану в 20 мл сухого бензену.

Приготування розчину № 2.

1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу 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, перемішують при температурі 60-80 °С 5 год. (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 етер - гексан (1:1), потім сушать у вакуумі водострунного насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення. Практичний вихід 0,76 г (32 %). Т. пл. 272-276 °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 вигляді розчину ДМСО-D<sub>6</sub> (внутрішній стандарт ТМС).

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 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>, групи CH<sub>3</sub> при 2820-3000 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.д., а також наявність протону метил-радикала при 1,714 м.д., протону в положенні C<sub>(6)</sub>H гетероциклічного ядра при 7,219 м.д., а також протону в положенні N<sub>(3)</sub>H гетероциклічного ядра при 10,580 м.д. В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 10,977 м.д., який може належати ОН-групі побічного продукту реакції (адукт А). Сигнал протону групи -CF<sub>2</sub>CHBrCl, який теоретично повинен проявлятися у вигляді квартету дублетів при 5,801-5,885 м.д. (J<sup>3</sup><sub>H, F</sub> 5,4 Гц, J<sup>2</sup><sub>H, Cl (Br)</sub> 0,8 Гц), не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій.

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

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у% С Н N	Брутто- формула	Обчислено, у%, С Н N	ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> , γC-Hal, C=O, Alk	Спектр ПМР (ДМСО-D) <sub>6</sub> ТМС), δ, м.д. (J, Гц)
26,9; 1,89; 9,19	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> BrClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	27,7; 1,99; 9,23	550-690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O), 2820-3000 (CH <sub>3</sub> )	1,714 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 7,219 (H, с., C <sub>(6)</sub> H), 10,580 (H, с., 2N <sub>(3)</sub> H)

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

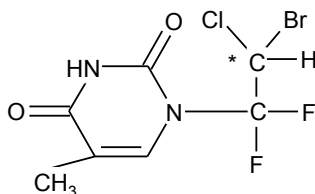
Джерела інформації:

- 10 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. - Киев: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.
- 15 3. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретил)-біс-(5-фторурацил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893. C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. № 5. С. 6893.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20

Сполука 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



Комп'ютерна верстка С. Чулій

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