



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87697** (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 11868**

(22) Дата подання заявки: **09.10.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.02.2014**

(46) Публікація відомостей **10.02.2014, Бюл.№ 3**
про видачу патенту:

(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) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 1-(1',1'-ДИФТОР-2'-БРОМ-2'-ХЛОРЕТИЛ)-6-МЕТИЛУРАЦИЛ

(57) Реферат:

Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил виконують шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 6-метилурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1. Реакцію проводять у системі розчинників (бензен - диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

UA 87697 U

Корисна модель належить до галузі хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1-(1'',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-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 6-метилурацилу.

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

Однак сполука 1-(1'',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил має молекулу, яка містить у собі залишок молекули 6-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 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].

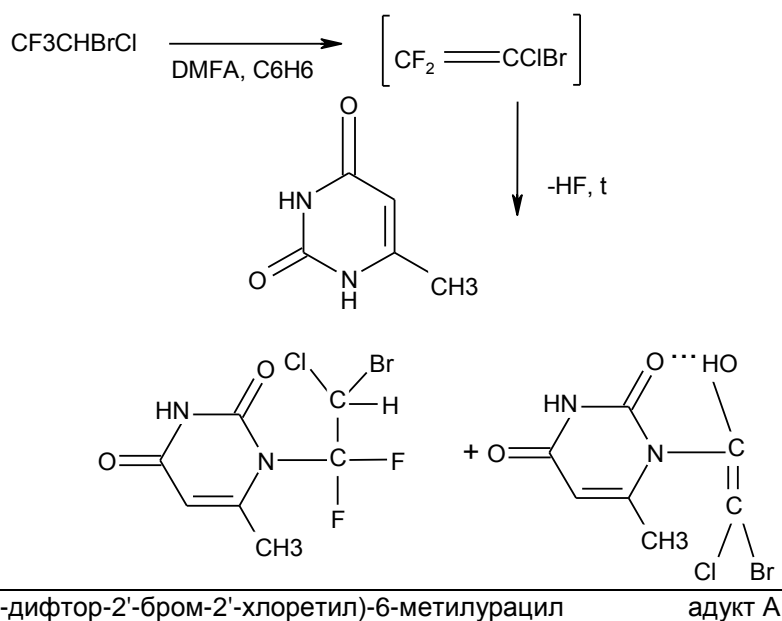
Раніше була синтезована оригінальна сполука біс-адукт 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса,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

Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу 6-метилурацилу для отримання 1-(1'',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб отримання сполуки 1-(1'',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 6-метилурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1.

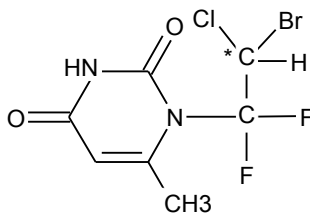
Реакції проводилися у системі розчинників (бензен - диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі для забезпечення отримання сполуки 1-(1'',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1



В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 11.03 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)-6-метилурацил

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.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Методика синтезу 1-(1", 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил.

15 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 хв до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром.

20 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.

25 1,0 г (0,0079 моль) 6-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. 280-283 °С.

30 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).

35 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).

40 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.

45 В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 550-690 см⁻¹. ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 см⁻¹, групи CH₃ при 2820-3000 см⁻¹.

50 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 протону метил-радикалу при 1,74 м.д., протону в положенні C₍₅₎H гетероциклічного ядра при 7,26 м.д., а також протону в положенні N₍₃₎H гетероциклічного ядра при 10,620 м.д. В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігається сигнал у вигляді синглету при 11,03 м.д., який може належати ОН-групі побічного продукту реакції.

Сигнал протону групи CF_2CHBrCl , який теоретично повинен проявлятися у виді квартету дублетів при 5,801-5,885 м.д. ($J^3_{\text{H, F}}$ 5,4 Гц, $J^2_{\text{H, Cl (Br)}}$ 0,8 Гц), не спостерігається, оскільки заміщується на дейтерій.

5 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) cm^{-1} , γ C-Hal, C=O, Alk	Спектр ПМР (ДМСО- D_6 ТМС), δ , м.д.(J, Гц)
C	H	N		C	H	N		
27,5	1,90	9,3	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2\text{BrClF}_2\text{N}_2$	27,7	1,99	9,23	550-690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O), 2820-3000 (CH_3)	1,74 (3H, c, CH_3), 7,26 (H, c., $\text{C}_{(5)}\text{H}$), 10,620 (H, c, 2 $\text{N}_{(3)}\text{H}$)

Джерело 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. - К.: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.
- 15 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. C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. № 5. С. 6893.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-6-метилурацил виконують шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 6-метилурацилу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1, у системі розчинників (бензен - диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

25

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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