



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90816** (13) **U**
(51) МПК

C07D 239/553 (2006.01)

C07C 21/18 (2006.01)

A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 00382	(72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.01.2014	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2014	УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11	бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)

(54) СПОЛУКА 1,1'-(2''-БРОМ-2''-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(6-МЕТИЛУРАЦИЛ) З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

(57) Реферат:

Гетероциклічна сполука, а саме 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил), з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 6-метилурацилу.

UA 90816 U

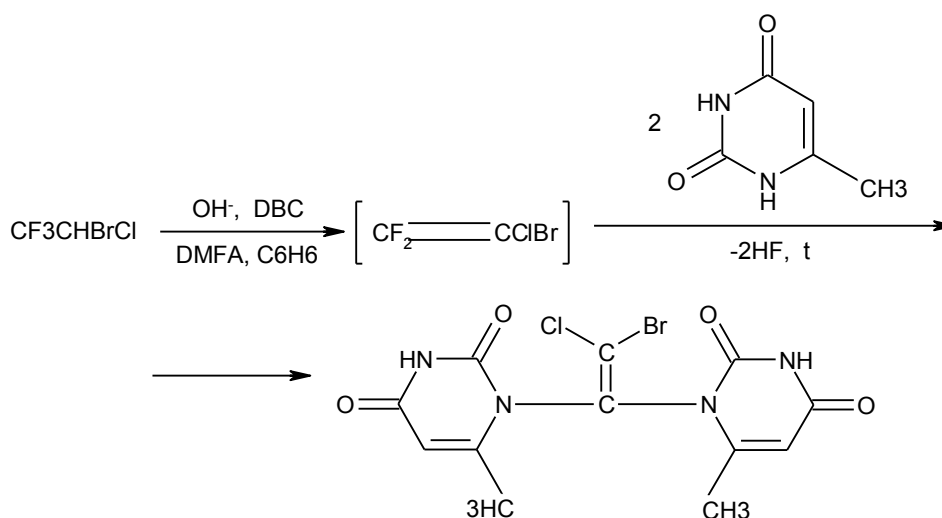
Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 6-метилурацилу. Структурні аналоги, які мають

протипухлинну активність, не відомі (літературний опис відсутній).
Однак, сполука - біциклічний аддукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) має молекулу, яка містить у собі два залишки молекул 6-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 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. Експериментально встановлено, що похідні піримідину проявляють анаболічну та антикатабалічну види активності. Ці препарати прискорюють процеси кліткової регенерації, стимулюють кліткові та гуморальні фактори імунітету, приймають активну участь у процесі живлення ран [1-5]. 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 урацилу та його похідних, інших гало-геновмісних 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 [6, 7].

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 Плеса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [8]. Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу 6-метилурацилу з метою отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу винаходу поставлено хімічну будову молекули сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів 6-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-(6-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1.



1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-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.

5 Методика синтезу 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-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 бензолу 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.

10 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.

15 1.5 г (0,011 моль) 6-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 насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення.

20 Практичний вихід 1,2 г (36,8 %). Т. пл. з осмоленням 280-285 °С.

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

25 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 TMC).

ІЧ-спектри 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).

30 Хроматограму, ІЧ-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - це кристалічний порошок кремового забарвлення, який кристалізується з суміші розчинників етанол-гексан (1:1).

35 Дані елементного аналізу па С, Н, N синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням.

В ІЧ-спектрі сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків C-Cl при 550, 850 cm^{-1} , C-Br при 515, 690 cm^{-1} , транс-заміщеного зв'язку C=C при 960-970 cm^{-1} , C=C зв'язків гетероциклів при 1500-1620 cm^{-1} .

40 ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1750 cm^{-1} , сигналів CH_3 груп при 2800, 3000 cm^{-1} , N_3H фрагментів при 3100-3240 cm^{-1} .

45 Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність протонів двох CH_3 груп при 2.004 м.д., 2 протонів в положенні $\text{C}_{(5)}\text{H}$ гетероциклічних ядер при 5.313 м.д. та 2 протонів в положенні $\text{N}_{(3)}\text{H}$ гетероциклічних ядер при 10.832 м.д.

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в таблиці 1.

Таблица 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у %			Брутто-формула	Обчислено, у %,			ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ , γ C-Hal, C=O, =C=C, CH ₃	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ , ТМС), δ, м.д.(J, Гц)
С	Н	N		С	Н	N		
37,3;	3,05;	15,97	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ BrClN ₄	37.1;	2,58;	16,55	515, 690 (C-Br), 550, 850(C-Cl), 960-970 (trans- C=C), 1500-1620 (C=C, Ar), 1710, 1750 (C=O), 2800, 3000 (CH ₃), 3100, 3240 (N ₍₃₎ H)	2,004 (6H, д., J ₂ H, H 5Гц, 2 CH ₃), 5,313 (2H, д., J ₂ H, H 5 Гц, 2C(5)H), 10,832 (2H, с., 2N ₍₃₎ H)

Задачею винаходу є опис хімічної будови нової сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та 6-метилурацилу.

Джерела інформації:

1. Машковський М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковський. - М · Новая волна, 2002. - Т. 1. -С. 36-51.

2. Машковський М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковський. - М.: Новая волна, 2006. - С. 160-161.

3. Преображенская М.Н. Поиски противоопухолевых препаратов среди компонентов нуклеиновых кислот / М.Н. Преображенская // ЖВХО им. Д. М. Менделеева - 1973 - № 6. - С. 643-656.

4. Левин А.И. О лечебном действии пиримидиновых производных (пентоксила и 4-метилурацила) при язвенной болезни/ А.И. Левин // Сов. мед. - 1969. 11 -С 81-84.

5. Асаулюк И.К., Ждан 11.11. Применение метилурацила в комплексном лечении больных язвенной болезнью / И.К.Асаулюк, ПП. Ждан // Врач. дело. 1980 - №3.- С.24-28.

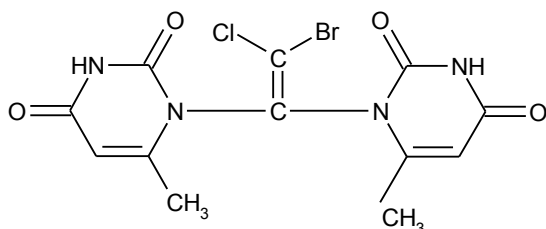
6. Соединения фтора. Синтез и применение / [Под ред. Н. Исикава]. - М: Мир 1990 - С. 183-300.

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

8. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1.1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893. С07D239/553, С07C21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С. 6893.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(6-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