



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 90817

(13) U

(51) МПК

C07D 239/553 (2006.01)

C07C 21/18 (2006.01)

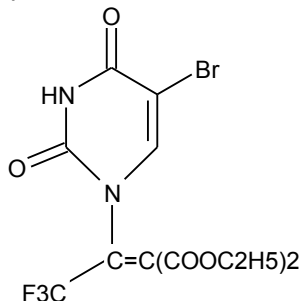
C07C 21/185 (2006.01)

A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **u 2014 00383****(22)** Дата подання заявки: **17.01.2014****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.06.2014****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11****(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-ДІЕТИЛКАРБОКСИ-2-ТРИФТОРМЕТИЛ-2-(5'-БРОМУРИДИЛ-1')ЕТИЛЕН 3
ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ****(57)** Реферат:

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилен з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



UA 90817 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до 1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилена (далі - сполука) з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи: подвійних зв'язків гетероциклічного ядра, груп C=O у складі ефірних фрагментів, етиленового зв'язку та при електронегативному впливі на молекулу з боку атомів фтору і бромів. Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилена в літературі не описано, але різноманітні синтети нових похідних урацилу дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

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 вандерваальсові 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].

Авторами роботи [3] описано метод введення при використанні доступного фторотану фармакофорної групи $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$ до аліфатичного ланцюга та ароматичного кільця з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами.

В роботі [4] описано метод синтезу 1,1-диціано-2-хлор-2-трифторметилетилену, який за хімічною будовою подібний до сполуки корисної моделі та синтезований реакцією ацилювання малонодинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідовною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

Раніше, як описано в роботі [5], автором 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.

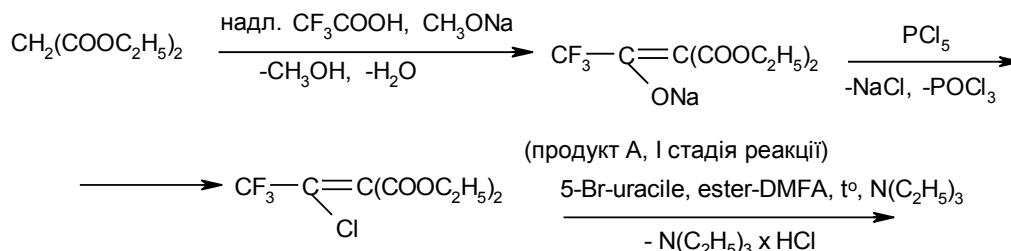
Даний модифікований метод синтезу перенесено нами на молекулу 5-бромурацилу з метою отримання сполуки 1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилена з потенційними фізіологічними властивостями.

Сполука 1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилена синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також дослідження можливості проходження хімічних реакцій між урацилами та фторвмісними реагентами, наприклад, з новим хімічно активним реагентом 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетиленом.

Сполука 1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилена поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, бромів, подвійний зв'язок, дві складноєфірні групи, гетероциклічне ядро, тому здатна виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних складних за будовою біологічно активних молекул.

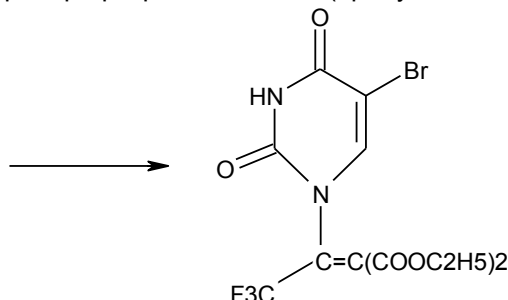
В основу корисної моделі поставлено задачу одержати хімічну будову молекули сполуки 1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилена з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 5-бромурацилом, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбоксі-групами, в системі безводних розчинників (діетиловий етер - диметилформамід) в присутності триетиламіну безводного як галогенвіднімаючого агента. 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилен синтезовано реакцією ацилювання діетилового ефіру малонової кислоти трифтороцтовою кислотою в присутності метилату натрію (продукт А) з послідовною обробкою продукту I стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані з нагріванням реакційної суміші (продукт В, II стадія реакції) (схема 1):

Схема 1



(продукт А, I стадія реакції)

1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилен (продукт В, II стадія реакції)



5

1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилен (продукт С, III стадія реакції).

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються смуги поглинання, які характерні для групи $-\text{CF}_3$ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295 cm^{-1} , для груп $-\text{OCH}_3$ та $-\text{OC}_2\text{H}_5$ в області 1050-1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків $\text{C}=\text{C}$ знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} , $-\text{C}=\text{O}$ в області 1710, 1715, 1735 cm^{-1} .

Деформаційні коливання $\gamma_{\text{C-N}}$ дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280 cm^{-1} . Положення смуг $\gamma_{\text{C-C}}$ гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} , $\gamma_{\text{C-H}}$ в області 3010-3080 cm^{-1} , а також сигнали в характерній області δ_{CH} при 600-800 cm^{-1} .

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 2,54 м. ч., який відповідає шести протонам двох груп $-\text{CH}_3$ складноефірних фрагментів молекули, мультиплету при 4,0-4,36 м. ч. чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноефірних груп молекули, синглету при 7,76 м. ч. та 11,04 м. ч. протонів при $-\text{C}_{(6)}\text{H}$ та $-\text{N}_{(3)}\text{H}$ відповідно.

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до відомих галоген(фтор)вмісних лікарських засобів може бути перспективною для подальшого вивчення як потенційно фізіологічно активна.

Методика синтезу сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилен
Приготування розчину № 1 (I Стадія реакції).

6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють в 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділільну лійку 43,0 г діетилового етеру малонової кислоти (40 мл, 0,268 моль) та 62,0 г трифтороцтової кислоти (40 мл, 0,543 моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 годин, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - скловидну масу білого кольору - заливають діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає, фільтрують та використовують на наступній стадії реакції.

Приготування розчину № 2 (II Стадія реакції).

8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють в 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі, додають 6 г (0,0287 моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш гріється та набуває молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують з кип'ятінням 5 годин, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують та промивають дихлоретаном, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - масло, яке очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Практичний вихід - 6,31 г (80 %). Т. кип. - 56-59 °C (25 мм рт. ст.), n_D^{25} 1,3010.

Приготування розчину № 3 (III Стадія реакції).

До суміші 0,34 г (0,001 моль) 5-бромурацилу розчиненого в 30 мл диметилформаміду безводного та 0,18 г (0,24 мл, 0,001 моль) триетиламіну безводного додають по краплях 0,5 г (0,001 моль) продукту В у 15 мл етеру діетилового безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70 °C. Кип'ятять суміш протягом 16 годин (реакційна суміш яскраво-червоного забарвлення), фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $\text{N(C}_2\text{H}_5)_3 \times \text{HCl}$, відганяють розчинники у вакуумі.

Залишок - масло жовтого забарвлення - заливають гексаном та кип'яють, зливають гексан декантацією, заливають ацетон, осад рожевого забарвлення випадає із ацетону (продукт С). Практичний вихід - 0,25 г (33 %). Т. пл. - 255-260 °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_6 (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 - дрібнокристалічний осад рожевого забарвлення.

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

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано смуги поглинання, які характерні для групи $-CF_3$ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295 cm^{-1} , для груп $-OCH_3$ та $-OC_2H_5$ в області 1050-1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків $C=C$ знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} , $-C=O$ в області 1710, 1715, 1735 cm^{-1} . Деформаційні коливання ν_{C-N} дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280 cm^{-1} .

Положення смуг ν_{C-C} гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} ν_{C-H} в області 3010-3080 cm^{-1} , а також сигнали в характерній області δ_{CH} при 600-800 cm^{-1} .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп CH_3 складноефірних фрагментів молекули у вигляді триплету при 2,54 м. ч., чотирьох протонів в фрагментах OCH_2 складноефірних груп молекули у вигляді мультиплету при 4,0-4,36 м. ч., протонів при $-C_{(6)}H$ та $-N_{(3)}H$ у вигляді синглетів при 7,76 м. ч. та 11,04 м. ч. відповідно.

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} , ν , C-Hal, Alk, C=O, C=C, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО- D_6 , ТМС), δ , м. ч. (J, Гц)
C	H	N	Br		C	H	N	Br		
37,03;	2,40;	6,6;	9,0	$C_{13}H_{12}O_6N_2BrF_3$	36,4;	2,8;	6,5;	18,64	400, 415, 470, 560 (CF_3), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3), 1050-1150 (OCH_3), (OC_2H_5) 1300- 1600 (Heterocycl.), 1230- 1280 (C-N), 1315, 1600 (C=C), 1710, 1715, 1735 (C=O), 3010-3080 (Heterocycl.)	2,54 (6H. т., $J^3_{H,H}$ 7,2 Гц, $2CH_3$), 4,0-4,36 (4H, м., $J^3_{H,H}$ 7,2 Гц, $J^2_{H,H}$ 3,6 Гц, $2OCH_2$), 7,76 (1H, с., $C_{(6)}H$ (Heterocycl.)), 11,04 (1H, с., $N_{(3)}H$ (Heterocycl.))

Джерела інформації:

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

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

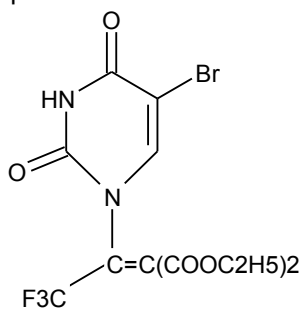
3. Герус И.И., Колычева М.Т., Ягупольский Ю.Л., Кухарь В.П. // ЖОрХ. - 1989. - Т.25, Вып. 9. - С. 2020-2021.

4. Крохтяк В.П., Ильченко А.Я.// ЖОрХ. - 1980. - Т. 16, Вып. 8. - С. 1694-1698.

5. 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

5 Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилен 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