



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **90821**

(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 00387**

(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)

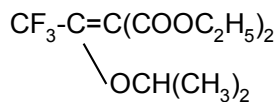
(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

**(54) СПОЛУКА 1-1-ДІЕТИЛКАРБОКСІ-2-ІЗОПРОПОКСИ-2-ТРИФТОРМЕТИЛЕТИЛЕН З ПОТЕНЦІЙНИМИ
ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

(57) Реферат:

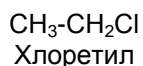
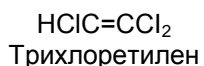
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



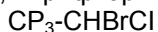
UA 90821 U

Корисна модель належить до хімії галогензаміщених алкенів, а саме до 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен (далі сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між подвійним зв'язком та групами C=O у складі ефірних груп, а висока реакційна здатність забезпечується електронним впливом на молекулу з боку електронегативних трьох атомів фтору та ізопропоксигрупи. Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен в літературі описано.

Найближчими структурними аналогами сполуки є лікарські засоби, які за хімічного будовою є галогензаміщеними аліфатичними насиченими та ненасиченими сполуками. З хлорованих вуглеводнів крім хлороформу в медичну практику увійшли трихлоретилен та хлоретил [1, 2]:



У 1950-тих роках відкрита нова група рідких засобів для інгаляційного наркозу - фторовані вуглеводні. Дані речовини мають більше позитивних характеристик, ніж попередні лікарські засоби, вони призводять до більш глибокого наркозу, не належать до вибухонебезпечних речовин, при їх застосуванні спостерігається менше побічних ефектів, характеризуються кращим управлінням. Представником цієї групи лікарських засобів є Фторотан, хімічна назва - 1,1,1-трифтор-2-хлор-2-брометан (Галотан, Наркотан, Флуотан):



Фторотан

Саме наявність атомів фтору надає молекулі характерні фізико-хімічні та фармакологічні властивості. Фторотан є могутнім наркотизуючим засобом, що дозволяє використовувати його самостійно (з повітрям або киснем), для досягнення хірургічної стадії наркозу або як компонент комбінованого наркозу разом із іншими засобами для наркозу, наприклад із оксидом азоту [1].

Авторами роботи [3, 4] описано метод введення при використанні доступного фторотану фармакофорної групи -CF₃CHBrCl до аліфатичного ланцюга та ароматичного кільця з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами.

В роботі [5] описано метод синтезу 1,1-диціано-2-хлор-2-трифторметилетилену, який за хімічною будовою подібний до сполуки корисної моделі, та синтезований реакцією ацилювання малондинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідуною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, пропоксигрупу, подвійний зв'язок, дві складноєфірні групи, тому здатна виконувати роль фтор(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних біологічно активних молекул.

Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів до складу аліфатичних або циклічних (насичених та ненасичених) молекул призводить до підвищення розчинності цих сполук в ліпідах та робить лікарські засоби, які створені на основі даних сполук, ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [4, 6].

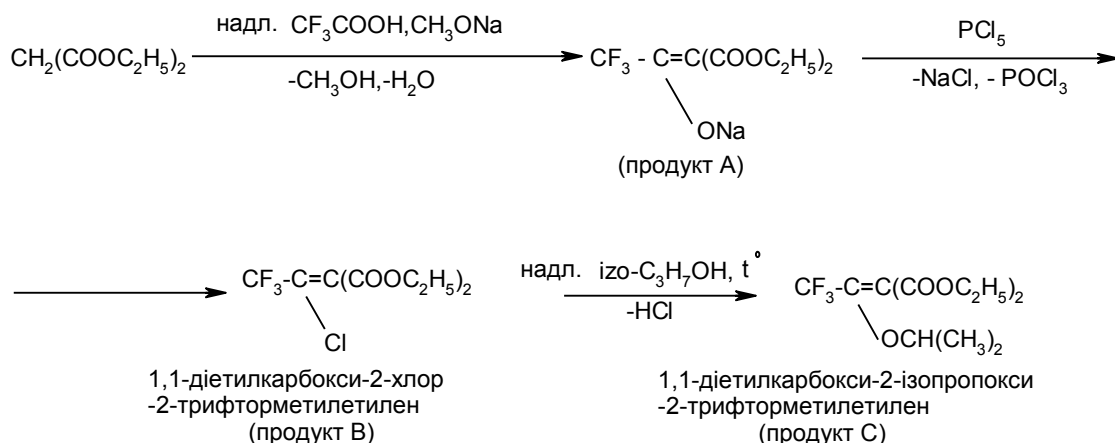
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією ацилювання діетилового ефіру маленової кислоти ангідридом трифтороцтової кислоти (або трифтороцтовою кислотою) в присутності метилату натрію з послідуною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані, а потім ізопропіловим спиртом з нагріванням реакційної суміші.

Молекула маленового ефіру має активну метиленову групу і проявляє підвищену C-H активність, тому по місцю метиленової групи можна ввести фторвмісний замісник та ізопропоксигрупу для придання оригінальній молекулі поліфункціональності.

Реакції проводилися у системі безводних розчинників (ізопропанол - дихлоретан) з використанням надлишку ангідриду трифтороцтової кислоти (або трифтороцтової кислоти), а потім ізопропілового спирту з метою забезпечення отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1.



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 групи $-\text{COC}_3\text{H}_7$ в області 1050-1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків $\text{C}=\text{C}$ знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} , а $\text{C}=\text{O}$ в області 1735 cm^{-1} .

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді дублету при 1,031 м.д., який відповідає шести протонам двох груп $-CH_3$ залишку молекули ізопропанолу (теоретично даний сигнал у вигляді дублету в ПМР-спектрі молекули ізопропанолу спостерігається при 1,13 м.д.), у вигляді триплету при 1,184 м.д., який відповідає шести протонам двох груп $-CH_3$ складноефірних фрагментів молекули, септету при 3,473 м.д. протону групи $-CH$ залишку молекули ізопропанолу (теоретично даний сигнал у вигляді септету в ПМР-спектрі молекули ізопропанолу спостерігається при 3,2 м.д.), мультиплету при 4,069-4,139 м.д. чотирьох протонів в фрагментах $-OCH_2$ складноефірних груп молекули.

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.

Ознаки способу.

Методика синтезу 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен.

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють в 250 мл метанолу безводного. Додають краплями через ділильну лійку 43,0 г діетилового ефіру маленової 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 °С (25 мм рт. ст.), n_D^{25} 1,3010.

Приготування розчину № 3 (III Стадія реакції).

7,89 г (10,0 мл, 0,131 моль) ізопропілового спирту безводного додають краплями до 1 г (0,0036 моль) продукту R при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70 °С. Кип'ять суміш протягом 4 години, фільтрують гарячий розчин, випарюють. Залишок - зеленого забарвлення масло заливають діетиловим ефіром, осад, що утворюється відфільтровують. Залишок - кристалічний осад з ароматним запахом, який тане при кімнатній температурі і перетворюється на масло з легким зеленуватим відтінком (продукт С). Практичний вихід 0,8 г (73 %). Т. кип. 69-72 °С (25 мм рт. ст.), n_D^{25} 1,6980. 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 DMSO- D_6 (внутрішній стандарт TMC).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинах Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідинному хроматографі і "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). Хроматограму, 14-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, 14-, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - ароматне масло з легким зеленуватим відтінком, яке кристалізується на повітрі. Дані елементного аналізу на С, Н, F синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків $-\text{CF}_3$ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295 cm^{-1} , для групи COC_3H_7 в області 1050-1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків $\text{C}=\text{C}$ знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} а $\text{C}=\text{O}$ в області 1735 cm^{-1} . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп CH_3 залишку молекули ізопропанолу у вигляді дублету при 1,031 м.д. (теоретично даний сигнал у вигляді дублету в ПМР-спектрі молекули ізопропанолу спостерігається при 1,13 м.д.).

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 1,184 м.д., який відповідає шести протонам двох груп CH_3 складноефірних фрагментів молекули, септету при 3,473 м.д. протону групи CH залишку молекули ізопропанолу (теоретично даний сигнал у вигляді септету в ПМР-спектрі молекули ізопропанолу спостерігається при 3,2 м.д.), мультиплету при 4,069-4,139 м.д. чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноефірних груп молекули.

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} у C-Hal, Alk, C=O, C=C	Спектр ПМР (ДМСО- D_6 ТМС), δ , м.д. (J. Гц)
С	Н	F		С	Н	F		
48,38;5,56;19,19			$\text{C}_{12} \text{H}_{17} \text{O}_5 \text{F}_3$	48,35; 5,70; 19,11			400, 415, 470, 560 (CF ₃), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF ₃), 1050-1150 (COC ₃ H ₇), 1315, 1600 (C=C), 1735 (C=O), 2800-3000 (C ₂ H ₅)	1.031 (6H, д., J ² н, н6.3Гц, 2CH ₃ (izo-Pr)), 1.184 (6H, т., J ³ н, н 7.2Гц, 2CH ₃), 3.473 (1H, септ., CH (izo-Pr)), 4.069-4.139 (4H, м., J ³ н, н7.2 Гц, J ² н, н 3.6 Гц, 2OCH ₂)

Задачею корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2006. - С. 19-20.

2. Бабаев Б.Д., Кретова Е.А. и др... Наркоз этраном при малых хирургических вмешательствах у детей // Анестезиол. и реаниматол. - 1998. - № 1. - С. 34-35.

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

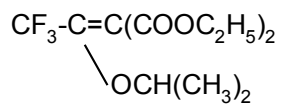
4. Ягупольский Л.М.// Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - К.: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.

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

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5 Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен 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