



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90822** (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 00388**

(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. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

**(54) МОДИФІКОВАНИЙ СПОСІБ ОТРИМАННЯ СПОЛУКИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ  
ВЛАСТИВОСТЯМИ 1-1-ДІЕТИЛКАРБОКСИ-2-ТРИФТОРМЕТИЛ-2-(5'-БРОМУРИДИЛ-1')ЕТИЛЕН**

**(57) Реферат:**

Модифікований спосіб отримання сполуки з потенційними фізіологічними властивостями 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилен, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 5-бромурацилом, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбокси-групами, в диметилсульфоксиді безводному в присутності карбонату калію та каталітичної кількості ефірату бору.

**UA 90822 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 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].

Авторами роботи [3] описано метод введення при використанні доступного фторотану фармакофорної групи  $-CF_2CHBrCl$  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 малондинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідовною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

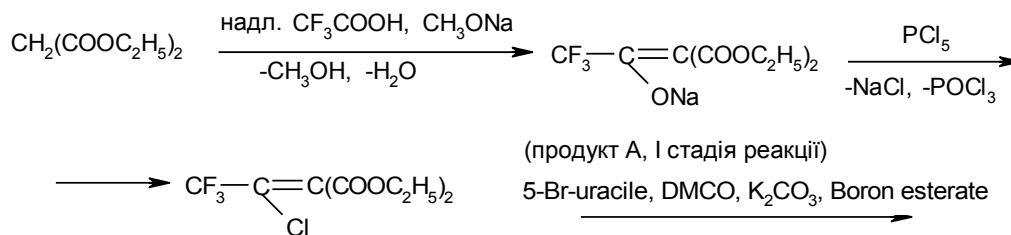
Раніше, як описано в роботі [5], автором була синтезована оригінальна сполука - біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність, на моделях експериментального пухлинного зросту різного 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 складноефірні групи, гетероциклічне ядро, тому здатна виконувати роль фтор(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних складних за будовою біологічно активних молекул.

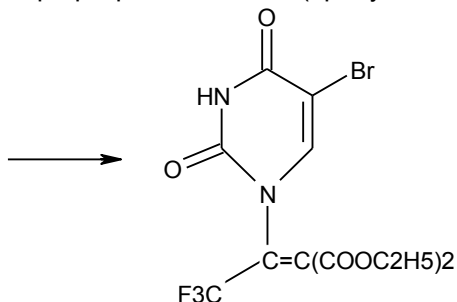
В основу корисної моделі поставлено задачу розробки способу отримання сполуки 1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилена з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 5-бромурацилом, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбоксі-групами, в диметилсульфоксиді безводному в присутності карбонату калію та каталітичної кількості ефірату бору.

1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилен синтезовано реакцією ацилювання діетилового ефіру малонної кислоти трифтороцтовою кислотою в присутності метилату натрію (продукт А) з послідовною обробкою продукту I стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дицлоретані з нагріванням реакційної суміші (продукт В, II стадія реакції) (схема 1):

Схема 1.



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  $\text{cm}^{-1}$ , для груп  $-\text{OCH}_3$  та  $-\text{OC}_2\text{H}_5$  в області 1050-1150  $\text{cm}^{-1}$ . Частоти подвійних зв'язків  $\text{C}=\text{C}$  знаходяться в області 1315, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ,  $-\text{C}=\text{O}$  в області 1710, 1715, 1735  $\text{cm}^{-1}$ . Деформаційні коливання  $\gamma_{\text{C-N}}$  дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280  $\text{cm}^{-1}$ .

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

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 2,54 м.д., який відповідає шести протонам двох груп  $\text{CH}_3$  складноефірних фрагментів молекули, мультиплету при 4,0-4,36 м.д. чотирьох протонів в фрагментах  $\text{OCH}_2$  складноефірних груп молекули, синглету при 7,76 м.д. та 11,04 м.д. 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 ділильну лійку 43,0 г діетилового естеру 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 °С (25 мм рт. ст.),  $n_D^{25}$  1,3010.

Приготування розчину № 3 (III Стадія реакції).

До суміші 1,04 г (0,005 моль) 5-бромурацилу розчиненого в 50 мл ДМСО безводного та 0,75 г (0,005 моль) карбонату калію та каталітичної кількості ефірату бору додають по краплям 1,5 г (0,005 моль) продукту В у 15 мл етеру ДМСО при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70 °С. Кип'ятять суміш протягом 45 хвилин (реакційна суміш темно-коричневого забарвлення), фільтрують гарячий розчин та відділяють осад, охолоджують суміш, підкислюють соляною кислотою розведеною до рН 3-4. Осад сірого забарвлення відфільтровують, сушать у вакуумі, промивають ефіром, сушать на повітрі.

Залишок - дрібнокристалічний осад світло-сірого забарвлення (продукт С).

Практичний вихід 0,86 г (36,7 %). Т. пл. 255-260 °С.

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

5 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 пластинах Silufol-254.

10 ГРХ визначали на газорідному 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 - мілнокристалічний осад світло-сірого забарвлення.

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

20 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  $\gamma_{C-N}$  дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280  $cm^{-1}$ .

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

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

30 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), $cm^{-1}$ , $\gamma_{C-Hal}$ , Alk, $C=C$ , Heterocycl., $C=O$  | Спектр ПМР (ДМСО- $D_6$ ТМС), $\delta$ , м.д. (Т, Гц)  |
|---------------------|---|---|----|---------------------------|--------------------|---|---|----|--|--|
| С                   | Н | Н | Br |                           | С                  | Н | Н | Br |  |  |
| 37,23;2,48;6,7;18,8 |   |   |    | $C_{13}H_{12}O_6N_2BrF_3$ | 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.)) |

35 Задачею корисної моделі є розробка модифікованого способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилен 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. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягупольский. - К.: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.

2. Соединения фтора. Синтез и применение / [Под ред. Н. Исигава]. - 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.

5 4. Крохтяк В.П., Ильченко АЛ.// 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. МПК C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. № 5. - С. 6893.

10

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Модифікований спосіб отримання сполуки з потенційними фізіологічними властивостями 1,1'-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1')етилен, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 5-бромурацилом, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1'-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбокси-групами, в диметилсульфоксиді безводному в присутності карбонату калію та каталітичної кількості ефірату бору.

---

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