



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90824** (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 00390**

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

(57) Реферат:

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 системі безводних розчинників (діетиловий етер - диметилформамід) в присутності триетиламіну безводного як галогенвіднімаючого агента.

UA 90824 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до 1,1-діетилкарбокси-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-діетилкарбокси-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 -CF₂CHBrCl до аліфатичного ланцюга та ароматичного кільця з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами.

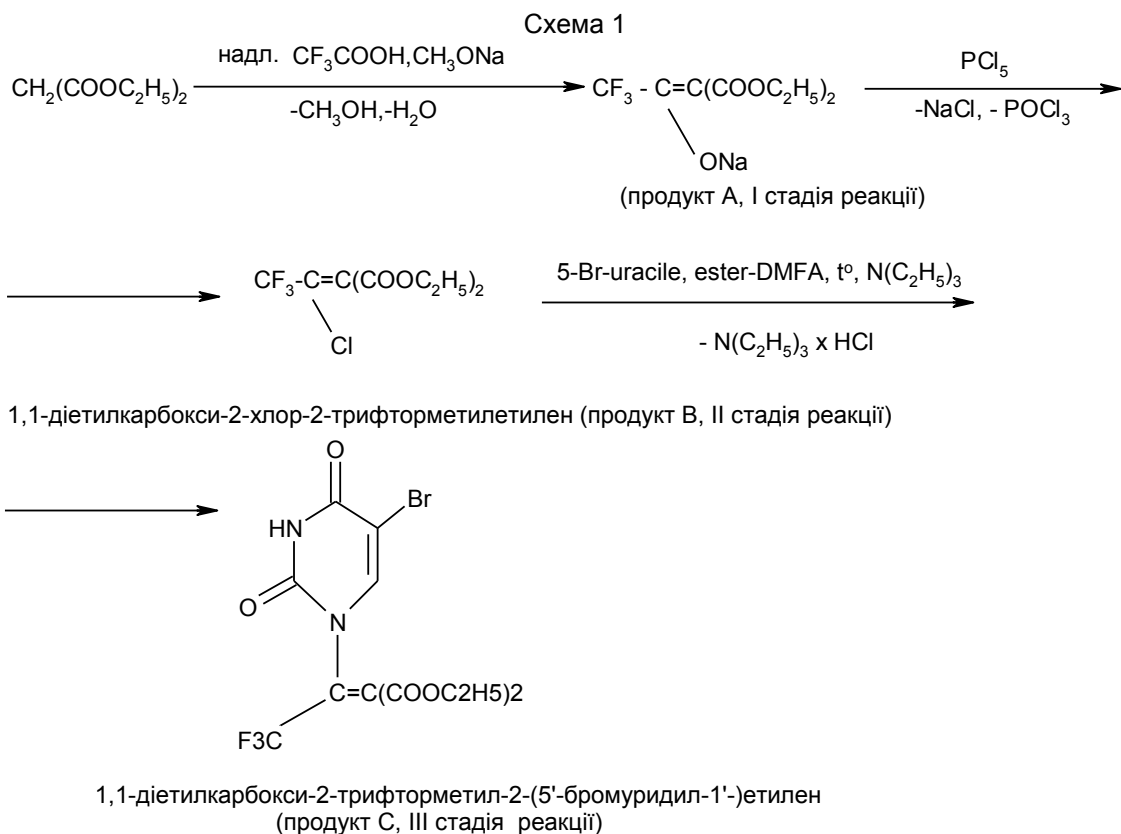
В роботі [4] описано метод синтезу 1,1-диціано-2-хлор-2-трифторметилетилену, який за хімічною будовою подібний до сполуки корисної моделі та синтезований реакцією ацилювання малонодинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідуною обробкою продукту першої стадії 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-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)етилена з потенційними фізіологічними властивостями.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-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-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом. Сполука 1,1-діетилкарбокси-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-діетилкарбокси-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-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбокси-групами, в системі безводних розчинників (діетиловий етер - диметилформамід) в присутності триетиламіну безводного як галогенвіднімаючого агента. 1,1-Діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилен синтезовано реакцією ацилювання діетилового ефіру малонової кислоти трифтороцтовою кислотою в присутності метилату натрію (продукт А) з послідуною обробкою продукту I стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані з нагріванням реакційної суміші (продукт В, II стадія реакції) (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 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'-)етилтен. Приготування розчину № 1 (I Стадія реакції).

6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють в 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділительну 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 °С. Кип'ятять суміш протягом 16 годин (реакційна суміш яскраво-червоного забарвлення), фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $N(C_2H_5)_3 \times HCl$, відганяють розчинники у вакуумі.

Залишок - масло жовтого забарвлення - заливають гексаном та кип'ятять, 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 виді розчину $DMCO-D_6$ (внутрішній стандарт ТМС).

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" УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограму, ІЧ-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук. Синтезована сполука - мілкокристалічний 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 γ_{C-N} дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280 cm^{-1} .

Положення смуг γ_{C-C} гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} γ_{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 складно ефірних фрагментів молекули у вигляді триплету при 2,54 м. ч., чотирьох протонів в фрагментах OCH_2 складноєфірних 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 % C H N Br	Брутто-формула	Обчислено, у %, C H N Br	ІЧ-спектр(KBr), cm^{-1} , γ , C-Hal, Alk, C=O, C=C, Heterocycl.	Спектр ПМР ($DMCO-D_6$, ТМС), δ , м. ч., (1, Гц)
37,03; 2,40; 6,6; 19,0	$C_{13}H_{12}O_6N_2BrF_3$	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., $J_{H,H}^3$ 7,2 Гц, 2 CH_3), 4,0-4,36 (4H, м., $J_{H,H}^3$ 7,2 Гц, $J_{H,H}^2$ 3,6 Гц, 2 OCH_2), 7,76 (1H, с., $C_{(6)}H$ (Heterocycl.)), 11,04 (1H, с., $N_{(3)}H$ (Heterocycl.))

Задачею корисної моделі є розробка 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. - Киев: 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.

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. С07D 239/553, С07C 21/18, 21/185, А61К 33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. № 5. С. 6893.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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 системі безводних розчинників (діетиловий етер - диметилформамід) в присутності триетиламіну безводного як галогенвіднімаючого агента.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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