



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21641 (13) U

(51) МПК (2006)

C07D 239/553 (2007.01)

C07C 21/00

A61K 33/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 1,1'-(2"-БРОМ-2"-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(ІМІДАЗОЛ)

1

2

(21) u200611475

(22) 31.10.2006

(24) 15.03.2007

(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол), що включає взаємодію відомих реагентів та складових лікарських засобів імідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1,5 у системі розчинників (бензолетилловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

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

Відомо, що молекула імідазолу є структурним фрагментом молекул пурину, гістидину, гістаміну, пілокарпіну уреїдів, трансферинів, Вітаміну В12, а похідні імідазолу - відомі лікарські засоби (дибазол, пріскол, нирванол, антисептики) [1, 2, 3]. Відомі гіпотензивні (антигіпертензивні) лікарські засоби: клофелін, апраклонідин, моксонідин та інші є похідними імідазолу та активно застосовуються в медичній практиці [4].

Стало відомо, що при введенні в положення 1 молекули бензімідазолу або імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [1].

Введення галогенвмісних 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 [5, 6].

Створення нових похідних імідазолу з фізіологічною активністю відбувається постійно. Так, авторами роботи [7] описано метод введення алкіл (бензил)-радикалу в N(1)-положення молекули імідазолу при взаємодії зам щених імідазолів з алкілгалогенідами реакцією N-алкілювання (схема 1):

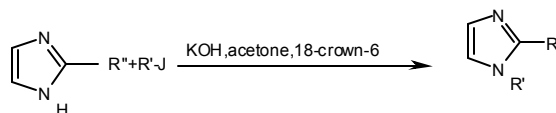
R'-Et, Me, PhCH₂-

Схема 1.

Реакції проводилися в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі.

Раніше нами була синтезована оригінальна сполука - біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Плїса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [8]. Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу імідазолу з метою отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів імідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1,5.

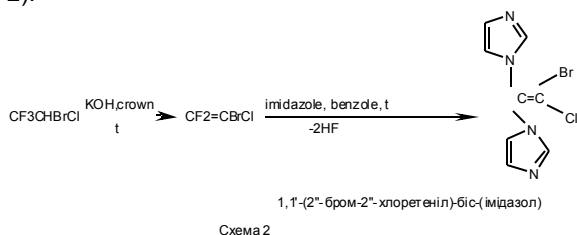
Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-етилловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання сполу-

(13) U

(11) 21641

(19) UA

ки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 2):



Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до раніше синтезованої нами сполуки - біс-адукту 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол), яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу, може бути перспективною для подальшого вивчення як потенційно фізіологічно активна.

Методика синтезу 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол).

Приготування розчину №1.

0.47г гідроксиду калію (0,008 моль), 0.047г дибензо-18-краун-6-ефіру, 40мл сухого бензолу перемішують при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром.

Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1.67г (0,012 моль) фторотану в 30мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

0.76г (0,016 моль) імідазолу розчиняють в 20мл сухого бензолу при температурі 60°C в окремому хімічному посуді.

Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну ліжку до розчину №1, перемішують при температурі 80-90°C 18 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою пе-

регонкою розчинники. Залишок - осад промивають 10мл холодної води, 10мл гарячого ацетонітрилу, потім сушать у вакуумі водострунного насосу. Кристалічний осад блідо-жовтого забарвлення.

Практичний вихід 1.06г (35%). Т. пл. 107-110°C.

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 200-132МГц у виді розчину ДМСО-Б₆ (внутрішній стандарт ТМС).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрії 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 - це кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення, нерозчинний у воді, метанолі, етанолі.

Дані елементного аналізу на С, Н, N, F синтезованої сполуки відповідають розрахованим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 550-690см⁻¹.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N₍₁₎ молекули імідазолу при 12.504 м.д. (рисунок 1), а також наявність 6 протонів гетероциклічних ядер при 7.298-8.95 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, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО- D ₆ ТМС), δ, м.д. (J,Гц)
С	Н	N		С	Н	N		
34,99	2,57	20,39	C ₈ H ₆ BrClN ₄	35,12	2,29	20,48	550-690 (C-Hal), 3065-3080 (Hetero- cycl.)	7.298, 7.750 (4H, м., 4xCH), 8.957 (2H, д., 2xCH).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та імідазолу.

Література

1. Барлоу Р. // Введение в химическую фармакологию. - М.: Изд. ин. лит., 1959. - С. 107-116.
2. Пожарский А.Ф. // Успехи химии. - 1966. - Т.

35, вып. 2. - С. 261-292.

3. Grimmett M.R. // Advances in heterocyclic chemistry. - N.Y., 1970. - V. 12. - P. 103-183.

4. Машковский М.Д. // Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2006. - С. 446-451.

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

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

90-105.

7. Yasuo Kikugawa // Synthesis. - 1981. - N 2. - P. 124-125.

8. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-

2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол). Деклараційний патент на корисну модель. 6892. C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5, С. 1-6 (6892).

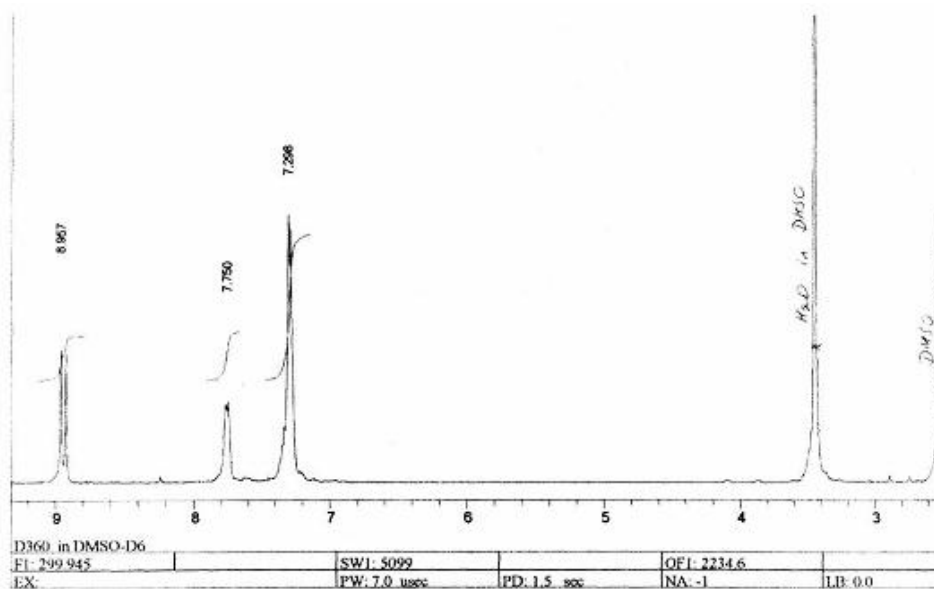


Рис. 1