



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21642 (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) СПОЛУКА 1,1'-(2''-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(ІМІДАЗОЛ) З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200611476

(22) 31.10.2006

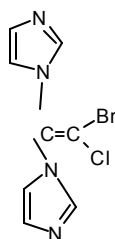
(24) 15.03.2007

(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

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

(57) Сполука 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули



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, трансфертів, 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].

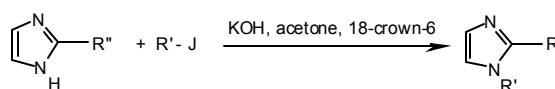
Стало відомо, що при введенні в положення 1 молекули бензімідазолу або імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, противірусною або протизапальною дією [1].

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 заміщених імідазолів з алкілгалогенідами реакцією N-алкілювання (схема 1):

Схема 1.

R'-Et, Me, PhCH<sub>2</sub>-

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 хімічну будову молекули сполуки 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними

(13) U

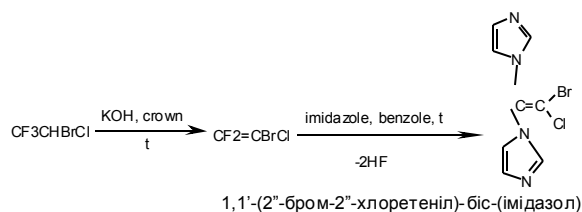
(11) 21642

(19) UA

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

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 (0,008моль), 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 (0,012моль) фторотану в 30мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

0,76г (0,016моль) 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 перегонкою розчинники. Залишок - осад промивають 10мл холодної води, 10мл гарячого ацетонітрилу, потім сушать у вакуумі водострунного насоса. 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-*d*<sub>6</sub>-De (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 - 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<sup>-1</sup>.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N(1) молекули імідазолу при 12,504м.д. (Фіг.1), а також наявність 6 протонів гетероциклічних ядер при 7,298-8,95м.д.

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у%			Брутто-формула	Обчислено, У%,			ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> γ C-Hal, Heterocycl	Спектр ПМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ТМС), <i>d</i> , <i>δ</i> , м.д. (J, Гц)
С	Н	N		С	Н	N		
34,99	2,57	20,39	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrClN <sub>4</sub>	35,12	2,29	20,48	550-690 (C-Hal) 3065-3080 (Heterocycl)	7.298, 7,750 (4H, м., 4×CH), 8.957 (2H,д., 2×CH)

Завданням винаходу є опис хімічної будови нової 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.

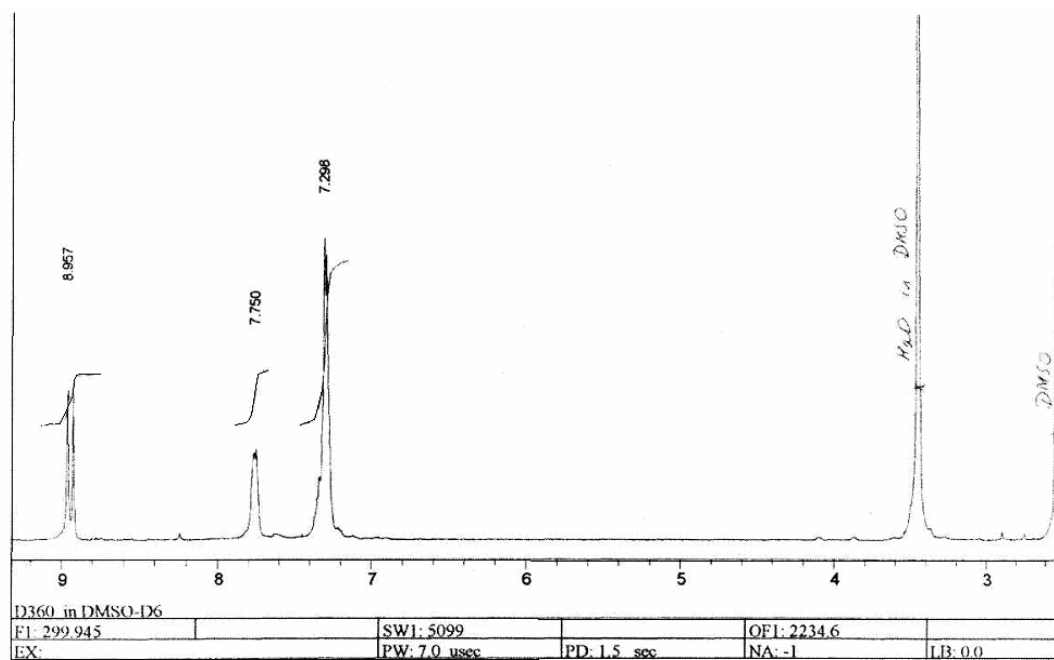
## Література:

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. Исиава. -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. С07D239/553, С07С21/18,21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5, С1-6 (6892).



Фіг. 1. ПМР - спектр сполуки