



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21669 (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',1'-ДИФТОР-2'-БРОМ-2'-ХЛОРЕТИЛ)-ІМІДАЗОЛ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

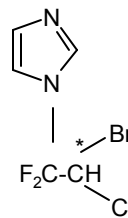
(21) u200611908

(22) 13.11.2006

(24) 15.03.2007

(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЦЯ(57) Сполука 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-
імідазол з потенційними фізіологічними властивос-
тями загальної формули:

Корисна модель відноситься до хімії гетероци-
клічних сполук, а саме, до 1-(1', 1'-дифтор-2-бром-
2'-хлоретил)-імідазол (далі, сполука) з потенційни-
ми фізіологічними властивостями, які можуть про-
являтися 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 (диба-
зол, пріскол, нирванол, антисептики) [1, 2, 3].

Відомі гіпотензивні (антигіпертензивні) лікар-
ські засоби: клофелін, апраклонідин, моксонідин та
інші є похідними імідазолу та активно застосову-
ються в медичній практиці [4].

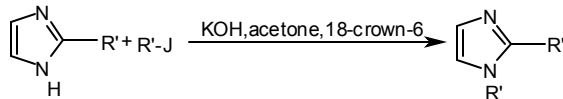
Стало відомо, що при введенні в положення 1
молекули бензімідазолу або імідазолу замісників
ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів,
можна отримати сполуки з антибактеріальною,
противірусною або протизапальною дією [1].

Введення галогенвмісних фармакофорів в ге-
тероциклічну 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 фізіоло-
гічною активністю відбувається постійно. Так, ав-
торами 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, PhCH₂-

Реакції проводилися в умовах міжфазного ка-
талізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному се-
редовищі.

Раніше нами була синтезована оригінальна
сполука - біс-адукт 1, 1'-(2''-бром-2''-хлоретил)-
біс-(бензімідазол) в умовах міжфазного каталізу
дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середови-
щі, яка має протипухлинну активність на моделях
експериментального пухлинного зросту різного
гістогенезу: Лімфосаркомі Плїса, Карциномі Гере-
на, Саркоми 45 [8]. Даний метод синтезу перене-
сено нами на молекулу імідазолу з метою отри-
мання 1-(1', 1'-дифтор-2'-бром- 2'-хлоретил)-
імідазол з потенційними фізіологічними властивос-
тями.

Суть корисної моделі

В основу корисної моделі поставлено хімічну
будову молекули сполуки 1-(1', 1'-дифтор-2'-бром-
2'-хлоретил)-імідазол з потенційними фізіологіч-

(13) U

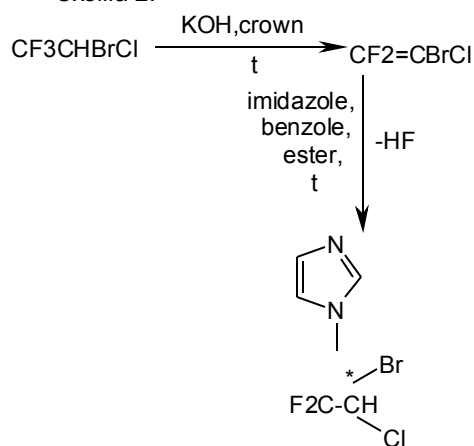
(11) 21669

(19) UA

ними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів імідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1.

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', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол з потенційними фізіологічними властивостями (схема 2):

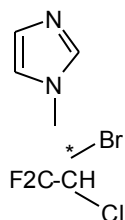
Схема 2.



1-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол

Молекула сполуки має асиметричний атом вуглецю (позначка *), тому можна зробити висновок щодо наявності діастереотопності молекули (схема 2):

Схема 3.



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

Ознаки способу.

Методика синтезу 1-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-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 (0,008 моль) фторотану в 30мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

0.57г (0,008 моль) імідазолу розчиняють в 20мл сухого бензолу при температурі 60°C в окремому хімічному посуді.

Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80-90°C 16 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок - осад промивають 10мл холодної води, 10мл гарячого ацетонітрилу, потім сушать у вакуумі водострумного наосу. Кристалічний осад кремового забарвлення.

Практичний вихід 0.65г (32%). Т. пл. 95-98° 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 "VarianT, USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчину ДМСО-Д₆ (внутрішній стандарт ТМС).

¹Ч-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинках Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограму, ¹Ч-, ПМР - спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ¹Ч-, ПМР - спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - це кристалічний порошок кремового забарвлення, нерозчинний у воді, метанолі, етанолі.

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

В ¹Ч-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 12.01 м.д., а також наявність протонів гетероциклічного ядра при 7.298...8.957 м.д. Сполука містить хіральний центр, тому протон групи -CF₂CHBrCl проявляє сигнал у виді квартету дублетів при 5.801-5.885 м.д. (J³_{H,F} 5,4 Гц, J²_{H,Cl(Br)} 0,8 Гц) (рисунок 1).

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 % С Н N	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N	^{13}C -спектр (КВг), см^{-1} γ C-Haї, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО- D_6 , TMC), δ , м.д. (J, Гц)
24,09 1,18 11,30	$\text{C}_5\text{H}_4\text{BrClF}_2\text{N}_2$	24,46 1,64 11,41	550-690 (C-Hal), 3065-3080 (Heterocycl.)	5.842(1 H, кв.д., - CF_2CHBrCl , J_{HF}^3 5,4 Гц, $\text{J}_{\text{HCl(Br)}}^2$ 0,8 Гц), 7.298 (2H, д., 2xCH), 8.957 (1H, с, 1 xCH).

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1-(1', 1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-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

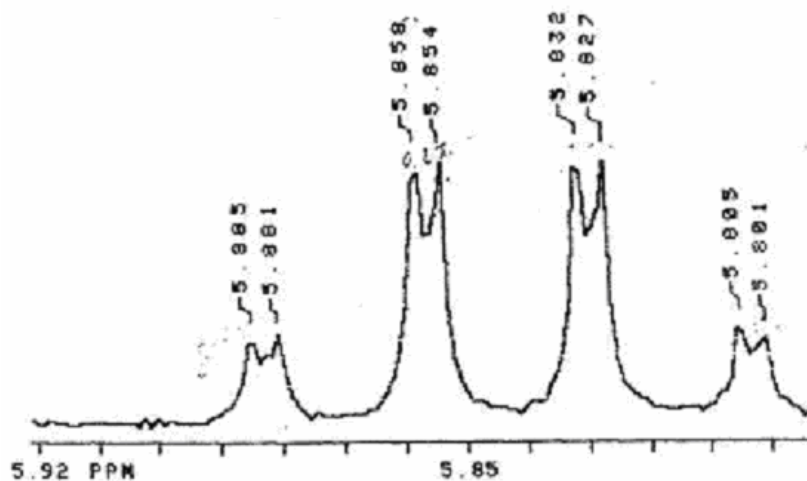
1. Барлоу Р. // Введение в химическую фармакологию. - М.: Изд. ин. лит., 1959. - С.107-116.
2. Пожарский А.Ф. // Успехи химии. - 1966. - Т.35, вып.2. - С.261-292.
3. Grimmett M.R. // Advances in heterocyclic chemistry. - N.Y., 1970. - V.12. - P. 103-183.
4. Машковский М.Д. // Лекарственные средства. - 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. - N2. - P.124-125.

8. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1, 1' - (2"-бром-2"-хлоретил)-біс-(беюімідазол). Деклараційний патент на корисну модель. 6892. С07D239/553, С07C21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5, С.1-6 (6892).



Фрагмент ПМР-спектру сполуки.