

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-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.

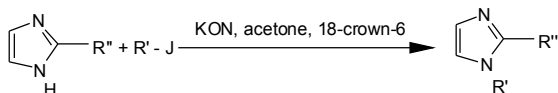
Відомо, що молекула імідазолу є структурним фрагментом молекул пурину, гістидину, гістаміну, пілокарпіну уреїдів, трансферинів. Вітаміну B₁₂, а похідні імідазолу - відомі лікарські засоби (дибазол, пріскол, нирванол, антисептики) [1, 2, 3]. Відомі гіпотензивні (антигіпертензивні) лікарські засоби: клофелін, 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 заміщених імідазолів з алкілгалогенідами реакцією N-алкілювання (схема 1):

Схема 1.



R' - Et, Me, PhCH₂-

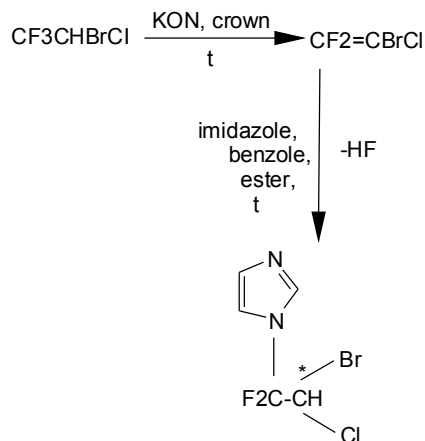
Реакції проводилися в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі.

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 Плеса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [8]. Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу імідазолу з метою отримання 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол з потенційними фізіологічними 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):

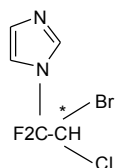
Схема 2.



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

Приготування розчину №2.

0.57г (0,008моль) 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 водострунного насоса. 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 "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчину ДМСО-D₆ (внутрішній стандарт TMC).

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

ГРХ визначали на газорідному хроматографі "Perkin E1тер"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 кремового 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 12.01м.д., а також наявність протонів гетероциклічного ядра при 7.298-8.957м.д. Сполука містить хіральний центр, тому протон групи -CF₂CHBrCl проявляє сигнал у виді квартету дублетів при 5.801-5.885м.д. (J³_{H,F} 5,4Гц, J²_{H,Cl (Br)} 0,8Гц) (креслення).

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

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у % С Н N	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γ C-Hal, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ тмс), δ, м.д. (J, Гц)
24,09 1,18 11,30	C ₅ H ₄ BrClF ₂ N ₂	24,46 1,64 11,41	550-690 (C- Hal), 3065-3080 (Heterocycl.)	5.842(1H.кв.д., -CF ₂ CHBrCl, J ³ _{H,F} 5,4Гц, J ² _{H,Cl (Br)} 0,8Гц), 7.298 (2H, д., 2×CH), 8.957 (1H, с., 1×CH).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної 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.

Джерела інформації:

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. Grimmer 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. И. Исаева. -М.: Мир, 1990.-Гл.5.-С.183-265.
6. Ягупольский Л.М. //Ароматические и гетероциклические соединения с фторо-держащими 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-(бензімідзол). 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).

