



УКРАЇНА

(19) UA (11) 29494 (13) U

(51) МПК (2006)
C07D 239/00
C07C 21/00
A61K 33/16МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА, ЩО МАЄ ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ

1

2

(21) u200711259

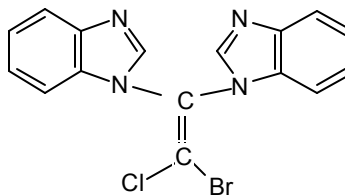
(22) 11.10.2007

(24) 10.01.2008

(72) ВЕЛЬЧИНСЬКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, UA,
КУДРЯВЦЕВА ІРИНА ГЕОРГІЄВНА, UA,
ШАРИКІНА НАДІЯ ІВАНІВНА, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(56)

(57) Гетероциклічна сполука загальної формули:



що має протипухлинні властивості.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до онкофармакології. Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бекімідазол) (далі сполука), що має виражені протипухлинні властивості, які досліджено на моделі експериментального пухлинного зросту - злоякісної гліобластоми людини під капсулою нирки миши, післяопераційний матеріал.

Вказана властивість дозволяє передбачити можливість використання синтезованої сполуки в практичній медицині, а саме, в онкології.

Структурні аналоги, які мають протипухлинну активність, не відомі (літературний опис відсутній).

Однак, структурними компонентами молекули біциклічного адукту-сполуки є дві молекули бензімідазолу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), які застосовуються у якості лікарських засобів при лікуванні онкологічних захворювань.

За останній час значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензімідазолу та вивчення їх біологічної активності. Так, для піридо[1,2-а]-бензімідазолів описана їх анксиолітична активність, а нові 2-піперазинілбензімідазоли проявили властивості антагоністів 5-HT₃ рецепторів [1, 2].

Для ефірів 1-оксиметил- та 1-(2-оксиетил)-бензімідазолів був відкритий їх вплив на центральну нервову систему (слабка депримируюча дія), на артеріальний тиск, вегетативні реакції [3].

Армянські вчені виявили, що сам бензімідазол є інгібітором пуринів, має протисудомну дію. Бензімідазол гальмує рост бактерій, дріжджів, мікробів кишково-тифозної групи [4].

Стало відомо, що при введенні в положення 1 молекули бензімідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [5].

З іншого боку, для органічного синтезу молекула бензімідазолу цікава для дослідження можливості введення галогенвмісних синтонів (фрагмент молекули фторотану) з метою створення оригінальних біологічно активних молекул.

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 [6, 7].

Раніше 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, тому можна передбачити, що сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (далі сполука), що має виражені протипухлинні властивості на моделях експериментального пухлинного зросту різного

(13) U

(11) 29494

(19) UA

гістогенезу, може бути перспективною для подальшого вивчення як фізіологічно активна [8].

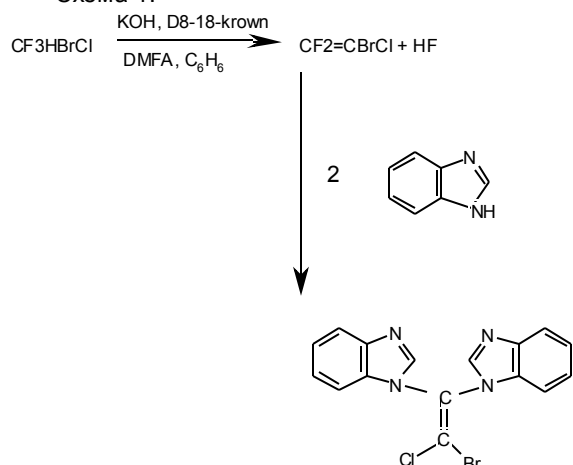
Суть корисної моделі.

В основу корисної моделі поставлено дослідження протипухлинної активності сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) (далі сполука), що має виражені протипухлинні властивості, які досліджено на моделях експериментального пухлинного зросту - злоякісної гліобластоми людини під капсулою нирки миши, післяопераційний матеріал.

Сполука отримана шляхом взаємодії відомого реагенту та складової лікарських засобів бензімідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1,5.

Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол), що має протипухлинні властивості, (схема 1).

Схема 1.



1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол)

Проведена гетеротрансплантація пухлини головного мозку людини під капсулу нирки мишей за методом Богдана.

Експерименти проведені на білих нелінійних мишах та щурах з масою тіла 22 ± 2 та 160 ± 20 г відповідно.

Зазначена сполука, розчинена у фізіологічному розчині, вводилася одноразово, підшкірно.

Критерієм оцінки вважався відсоток гальмування зросту пухлини - злоякісної гліобластоми людини під капсулою нирки миши, післяопераційний матеріал, більш, ніж 25%.

Маса гетеротрансплантату пухлини після дії сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) зменшилася до $1,51 \pm 0,102$ мг, що складає 43,8% гальмування росту пухлини.

При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканевих реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою в умовах субклітинного тестування встановлена залежність між вираженими регресивними змінами пухлин та рівнем гальмування їх росту.

На підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень в умовах

субкапсулярного тестування у порівняльному аспекті встановлено виражений протипухлинний ефект на пухлинну клітину сполуки з найбільшим відсотком гальмування - 43,8%, що підтверджено при проведенні морфологічного контролю.

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з протипухлинними властивостями, аналогічно до раніше синтезованої автором сполуки - біс-адукту 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) [8], яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу, може бути перспективною для подальшого вивчення як фізіологічно активна.

Ознаки способу.

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

Приготування розчину №1.

2,0г гідроксиду калію (0,035 моль), 0,2г 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 3,74г (0,018 моль) фторотану в 30мл діетилового ефіру.

Приготування розчину №2.

2,4г (0,04 моль) бензімідазолу розчиняють в 20мл диметилформаміду 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 11 годин, фільтрують у гарячому стані, відганяють простою перегонкою розчинники.

Залишок кип'ять з 30мл ацетонітрилу, фільтрують. Кристалічний осад промивають водою, ацетонітрилом, ефіром. Отриманий осад сушать у вакуумі водострунного насоса. Практичний вихід 2,00г (53%). Т.пл. 222-225°C.

Індивідуальність синтезованої сполуки контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

Спектр ПМР синтезованої сполуки І записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчинів DMSO-D_6 та CFBr_3 (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС).

^{13}C -спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинках Silufol-254.

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

Хроматограма, ^{13}C -, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ^{13}C -, ПМР-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - це кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при

перекристалізації він розпадається до вихідного бензімідазолу.

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

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали галогенів (Br, Cl) при 550-850 cm^{-1} .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протонів у атомів N₍₁₎ молекули бензімідазолу при 11,00-11,25 м.д., а також наявність протонів ароматичних та гетероциклічних ядер при 7,29-8,91 м.д.

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

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у % С Н N	Брутто-формула	Обчислено, у % С Н N
51,5 3,0 14,65	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ BrCl	51,43 2,7 14,65

Результати дослідження протипухлинної активності синтезованої сполуки наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Протипухлинна активність сполук
1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(беюімідазол) при застосуванні мишей-носіїв пухлин

Назва сполуки	Зменшення маси гетеротрансплантату пухлини, мг	Гальмування росту пухлини, %
1	2	3
Гетеротрансплантат злоякісної гліобластоми людини під капсулою нирки миши, післяопераційний матеріал		
1,1'-(2"-бром-2"-хлор-етеніл)-біс-(бензімідазол)	1,51±0,102	43,8

Таким чином, встановлено виражений протипухлинний ефект на пухлинну клітину сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлор-етеніл)-біс-(бензімідазол) з найбільшим відсотком гальмування - 43,8% та ці дані підтверджено при проведенні морфологічного контролю, що дозволяє розглядати сполуку як фізіологічно активну з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Завданням корисної моделі є дослідження протипухлинних властивостей сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлор-етеніл)-біс-(бензімідазол), які досліджено на моделі експериментального пухлинного зросту - пухлині злоякісної гліобластоми людини під капсулою нирки миши, післяопераційний матеріал.

Вивчення протипухлинної активності сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлор-етеніл)-біс-(бензімідазол), що має протипухлинні властивості, проводилося у відділі онкофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Література

1. Bruce E. Mar., Winston Ho.// J. Med. Chem. - 1995. - 38.- P.16-20.
2. Aurelio Orjales, Ramon M.// J. Med. Chem. - 1997. - 40.- P.586-593.
3. Печенина В.М., Мухина Н.А.// Хим.- фарм. журн. - 1971.- №10.- Т.5.- С. 10 -13.
4. Мнджоян А.Л., Тер-Захарян Ю.З.// Биологические свойства химических соединений. - Ереван: Изд. АН Арм.ССР, 1962. - Вып.1. - С.235-246.
5. Барлоу Р.//Введение в химическую фармакологию. -М.: Изд. ин. лит., 1959. - С.107.
6. Соединения фтора. Синтез и применение. Под ред. Н. Исиава. -М.: Мир, 1990. - Гл.5. - С.188-265.
7. Ягупольский Л.М.// Ароматические и гетероциклические соединения. Спектр ПИРС-100 (КBr), см⁻¹. - (Дивео-Наука думка, 1988.- С.90-105.
8. Велюжин С.В., Спосіб отримання речовини 1,1'-(2"-бром-2"-хлор-етеніл)-біс-(бензімідазол) (10011450) (10.11.2016) Декларацийний патент на корисну модель. 6893 C07D239/553, 6897 C31/48, 21/185, Ad 1 K35/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С 6893.