



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21643 (13) U

(51) МПК (2006)

C07D 239/553 (2007.01)

C07D 515/00

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',1'-ДИФТОР-2'-БРОМ-2'-ХЛОРЕТИЛ)-БЕНЗІМІДАЗОЛ

1

2

(21) u200611477

(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',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол шляхом взаємодії
відомих реагентів та складових лікарських засобів
бензімідазолу з фторотаном у молярному співвід-
ношенні 1:1, у системі розчинників (бензол-
диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу
дибензо-18-краун-6-ефіром.

Корисна модель відноситься до хімії гетероци-
клічних сполук, а саме, до 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-
2'-хлоретил)-бензімідазол (далі, сполука) з
потенційними фізіологічними властивостями, які
можуть проявлятися за рахунок наявності в будові
молекули спряженої системи, що виникає між
фрагментами молекул фторотану та
бензімідазолу. Як відомо, літературні джерела анксиолітична
активність притаманна піридо- [1,2-а]-
бензімідазолам, а нові 2-піперазинілбензімідазоли
виявили себе у якості антагоністів 5-HT₃ рецепто-
рів [1, 2].

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

Вірменські вчені виявили, що сам бензімідазол
є інгібітором пуринів, має протисудомну дію. Бен-
зімідазол гальмує рост бактерій, дріжджів, мікро-
бів кишково-тифозної групи [4].

Стало відомо, що при введенні в положення 1
молекули бензімідазолу замісників ароматичної,
аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отри-
мати сполуки з антибактеріальною, протівірусною
або протизапальною дією [5]. Введення галогенв-
місних 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 нами була синтезована оригінальна
сполука - біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-
(бензімідазол), яка має протипухлинну активність
на моделях експериментального пухлинного зрос-
ту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карци-
номі Герена, Саркоми 45 [8]. Експерименти пока-
зали, що біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-
(бензімідазол) відноситься до середньотоксичних
сполук, LD₅₀ її становить 282мг/кг.

Оскільки структурних аналогів сполуки в літе-
ратурі не описано, препаратом порівняння став
відомий протипухлинний лікарський засіб 5-
фторурацил.

5-Фторурацил відноситься до токсичних спо-
лук та характеризується наступними значенням
токсичності: LD₅₀ 5-фторурацилу складає 372мг/кг
(підшкірно) [9, 10].

Сполука 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-
бензімідазол (далі, сполука) з потенційними фізіо-
логічними властивостями синтезована за аналогі-
чним методом із зміною молярного співвідношення
реагуючих компонентів.

В основу корисної моделі поставлено розробку
способу отримання сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-
бром-2'-хлоретил)-бензімідазол з потенційними
фізіологічними властивостями шляхом взаємодії
відомих реагентів та складових лікарських засобів
бензімідазолу з фторотаном у молярному співвід-
ношенні 1:1.

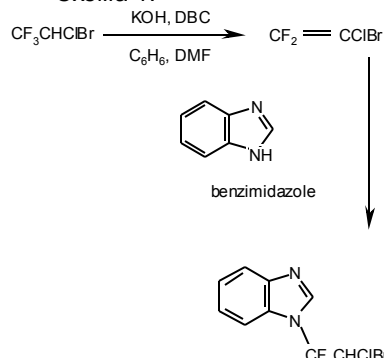
(13) U

(11) 21643

(19) UA

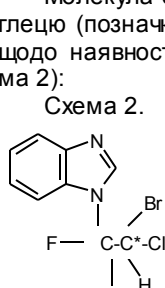
Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):

Схема 1.



Молекула сполуки має асиметричний атом вуглецю (позначка *), тому можна зробити висновок щодо наявності діастереотопності молекули (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"-хлоретил)-біс-(бензімідазол), яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу, може бути перспективною для подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Методика синтезу 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазолу.

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.

1,0г (0,008моль) 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 20 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок - масло залишають на повітрі на 12 годин. Кристалічний осад блідо-жовтого забарвлення, що випадає, промивають сухим ефіром, сушать у вакуумі водострунного насосу. Практичний вихід 1,12г (45%). Т. пл. 200-203°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 розчинів ДМСО-D₆ та CDBr₃ (внутрішній стандарт ГМДС).

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 С-Br при 515-690см⁻¹, С-Cl при 550-850см⁻¹; С-F при 1170-1250см⁻¹.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N₍₁₎ молекули бензімідазолу при 12.504м.д. (Фіг.1), а також наявність протонів ароматичного та гетероциклічного ядер при 7.288...8.254м.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) (Фіг.2, 3).

Фіг.1. ПМР - спектр вихідної сполуки - бензімідазолу.

Фіг.2. ПМР - спектр сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол.

Фіг.3. Фрагмент ПМР-спектру 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол.

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 % C H N F	Брутто- формула	Обчислено, у %, C H N F	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} γ C-Hal, Ph	Спектр ПМР (COBr_3 , ГМДС), δ , м.д.(J, Гц)
36,7 2,1 9,55 12,0	$\text{C}_9\text{H}_6\text{BrClF}_2\text{N}_2$	36,57 2,05 9,47 12,8	515-690 (C-Br), 550-850 (C-Cl), 650900(Ph), 11170-1250 (C-F), 3000-3100 (Ph)	5.842(1H, кв.д., - CF_2CHBrCl , $J_{\text{N,F}}^3$ 5,4 ц, $J_{\text{H,Cl(Br)}}^2$ 0,8Гц), 7.288...8.254 (5H, м., Ph -N=CH-).

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

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 НА. //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.

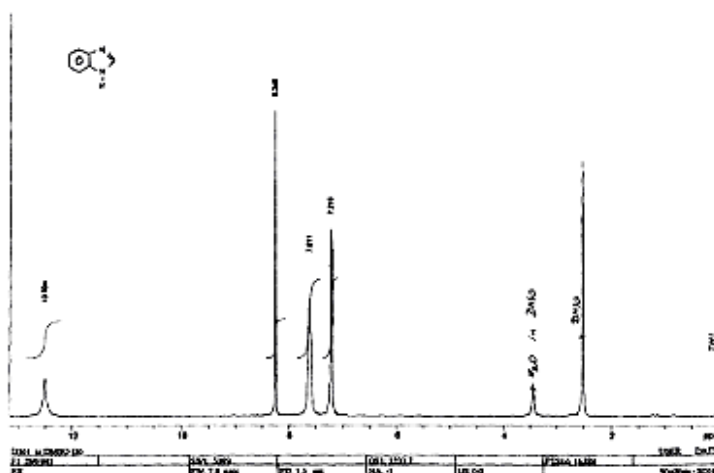
6. Соединения фтора. Синтез и применение. /Под ред. Н. Исикава. - М.: Мир, 1990. -Гл.5. - С.183-265.

7. Ягупольский Л.М. //Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988.-С.90-105.

8. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'- (2"-бром-2"-хлоретил)-біс-(бензімідазол). Деклараційний патент на корисну модель. 6892. C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5, С1-6 (6892).

9. Прозоровський В.Б., Прозоровський В.П., Демченко В.М. Експрес метод визначення середньої ефективності дози та її помилки. //Фармакол. та токсикол. -1978.- Т.41, №4.- С.407-509.

10. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США (под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР); А. Голдина, А. Кляйна (США). -М: Медицина, 1979.- 296с.



Фиг.1

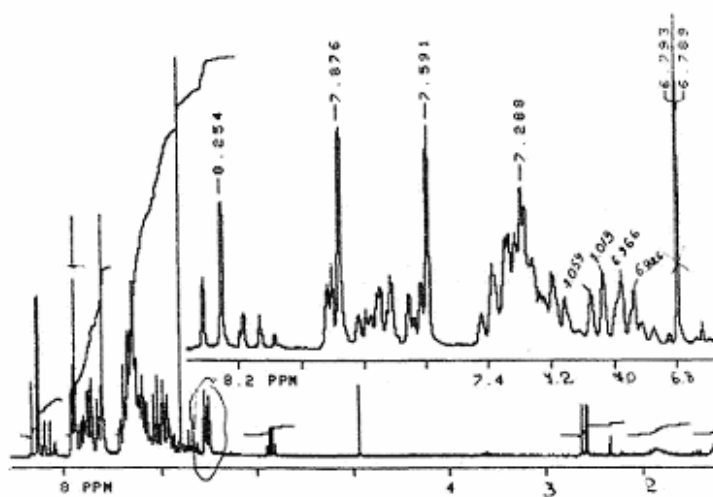


Fig. 2

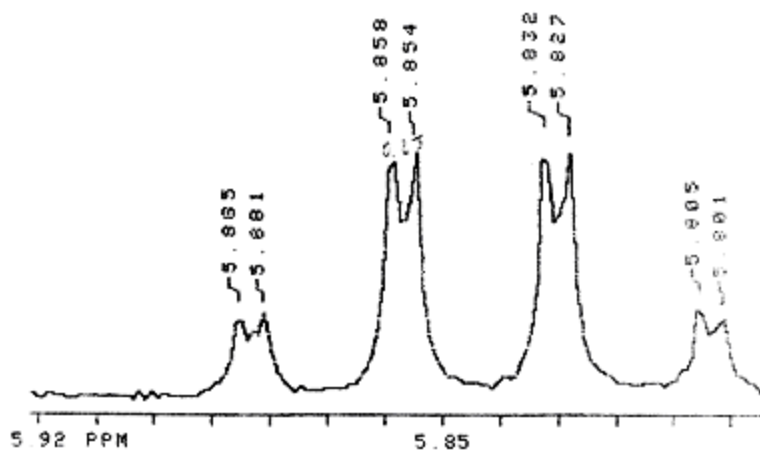


Fig. 3