



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21644 (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)-БЕНЗІМІДАЗОЛ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200611478

(22) 31.10.2006

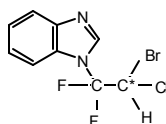
(24) 15.03.2007

(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

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

(57) Сполука 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних 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 свідчать літературні джерела анксиолітична активність притаманна піридо-[1,2-а]-бензімідазолам, а нові 2-піперазинілбензімідазоли виявили себе у якості 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 заміників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, противірусною або протизапальною дією [5]. 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 нами була синтезована оригінальна сполука - біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол), яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [8]. Експерименти показали, що біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) відноситься до середньотоксичних сполук, ЛД₅₀ її становить 282мг/кг.

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

5-Фторурацил відноситься до токсичних сполук та характеризується наступними значенням токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 372мг/кг (підшкірно) [9, 10].

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

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів бензімідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1.

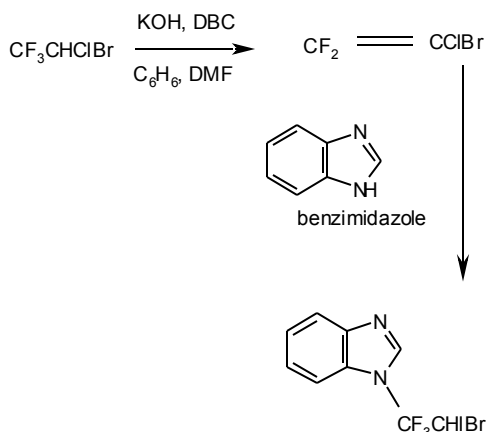
(13) U

(11) 21644

(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):

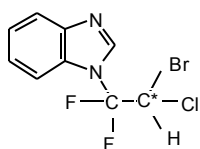
Схема 1.



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

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 (0,008 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.

1,0г (0,008 моль) бензімідазолу розчиняють в 20мл диметилформаміді 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 насоса.

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 спектрофотометрії 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-Br при 515-690см⁻¹, C-Cl при 550-850см⁻¹, C-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 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол.

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

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

Таблица 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементарного аналізу сполуки

Знайдено, у %				Брутто-формула	Обчислено у %				ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γ C-Hal, Ph	Спектр ПМР (СЭВр ₃ , ГМД С), δ, м.д. (J, Гц)
C	H	N	F		C	H	N	F		
36,7	2,1	9,55	12,0	C ₉ H ₆ BrClF ₂ 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 ₂ CHBrCl, J ³ _{HF} 5,4 Гц, J ² _{Hd(Br)} 0,8 Гц), 7.288...8.254 (5H, м., Ph-N=CH-)

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до раніше синтезованої 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 за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової 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 Н.А. // Хим.- фарм. журн. - 1971. -№10. -Т.5. -С.10-13.
4. Мнджоян А.Л., Тер-Захарян ЮЗ. //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.

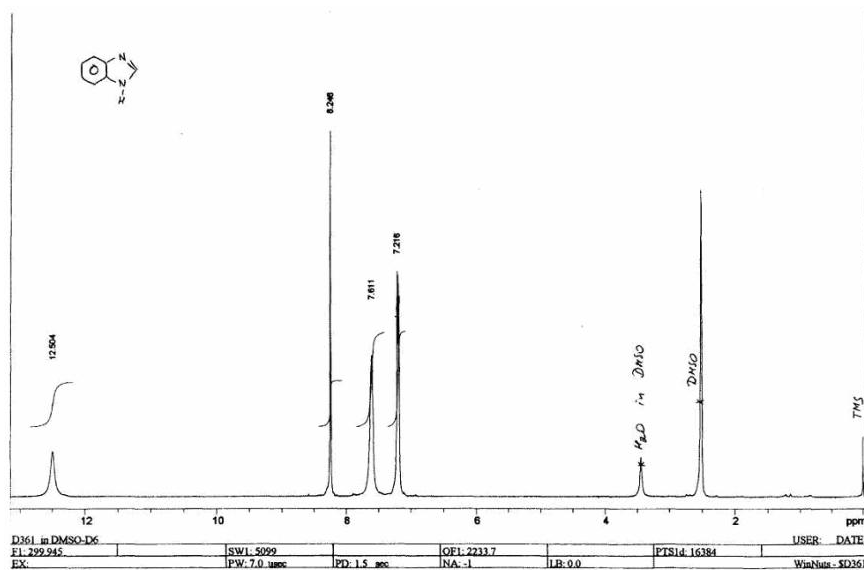
7. Ягупольский Л.М. //Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. -С.90-105.

8. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол).

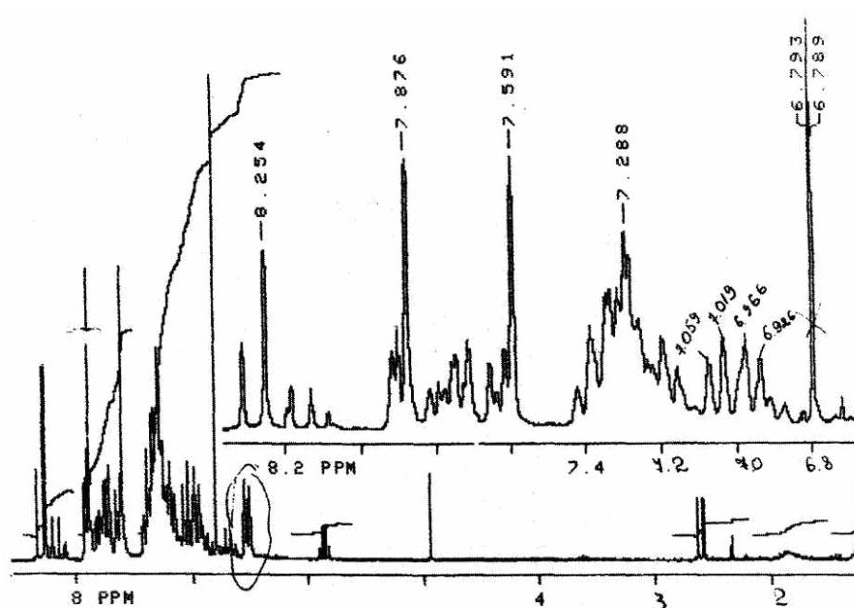
Декларативний патент на корисну модель. 6892. С07D239/553, С07C21/18,21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5, С1-6 (6892).

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.- С407-509.

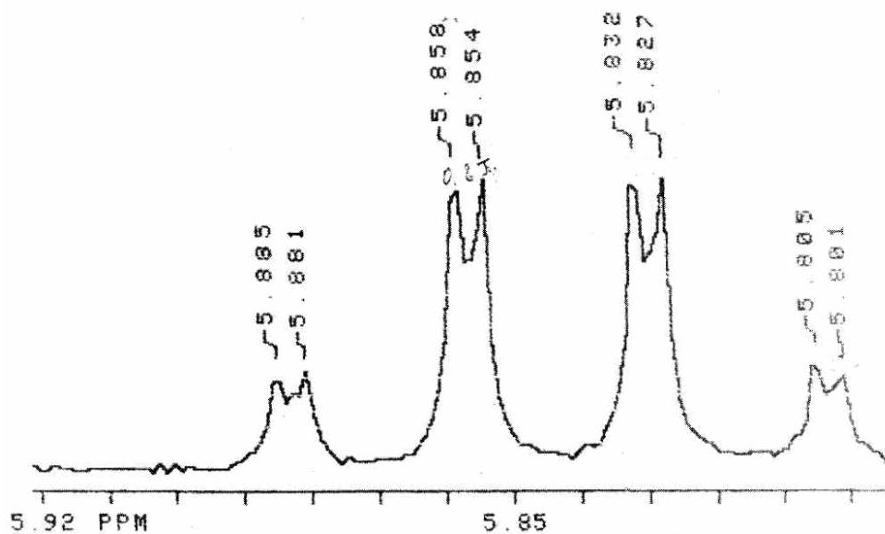
10. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США (под ред. З.П.Софьиной, А.Б.Сыркина (СССР); А.Голдина, А.Кляйна (США). -М.: Медицина, 1979. -296с.



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