



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25202 (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) СПОСІБ ОТРИМАННЯ СПОЛУКИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 1,1-ДІЕТИЛКАРБОКСИ-2-ТРИФТОРМЕТИЛ-2-(БЕНЗІМІДАЗОЛІЛ-1')-ЕТИЛЕН

1

2

(21) u200704042

(22) 12.04.2007

(24) 25.07.2007

(46) 25.07.2007, Бюл. № 11, 2007 р.

(72) Вельчинська Олена Василівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-
2-трифторметил-2-(бензімідазоліл-1')-етилен з

потенційними фізіологічними властивостями, який включає реакцію нуклеофільного заміщення між бензімідазолом, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активований двома діетилкарбоксигрупами, в системі безводних розчинників (ефір діетилловий - диметилформамід) в присутності триетиламіну безводного як галогенвіднімаючого агента.

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(бензімідазоліл-1')-етилен (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи: подвійних зв'язків гетероциклічного та ароматичного ядер, груп C=O у складі ефірних фрагментів, етиленового зв'язку та при електронегативному впливі на молекулу з боку атомів фтору.

Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(бензімідазоліл-1')-етилен в літературі не описано, але різноманітні синтети нових похідних бензімідазолу дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

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. Бен-

зімідазол 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].

Авторами роботи [8] описано метод введення при використанні доступного фторотану фармакофорної групи -CF₂CHBrCl до аліфатичного ланцюга та ароматичного кільця з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами.

В роботі [9] описано метод синтезу 1,1-диціано-2-хлор-2-трифторметилетилену, який за хімічною будовою подібний до сполуки корисної моделі, та синтезований реакцією ацилювання малонодинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідовною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

(13) U

(11) 25202

(19) UA

Раніше, як описано в роботі [10], автором була синтезована оригінальна сполука - біс-аддукт 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: Лімфосаркоми Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

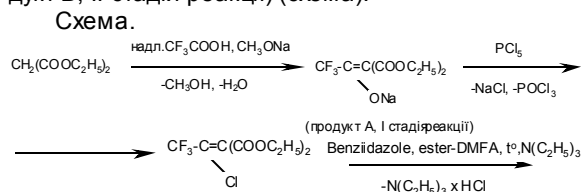
Даний модифікований метод синтезу перенесено нами на молекулу бензімідазолу з метою отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(бензімідазоліл-1'-)-етилен з потенційними фізіологічними властивостями.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(бензімідазоліл-1'-)-етилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також дослідження можливості проходження хімічних реакцій між бензімідазолом та фторвмісними реагентами, наприклад, з новим хімічно активним реагентом 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(бензімідазоліл-1'-)-етилен поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, подвійний зв'язок, дві складноєфірні групи, ароматичне і гетероциклічне ядро, тому здатна виконувати роль фтор(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних складних за будовою біологічно активних молекул.

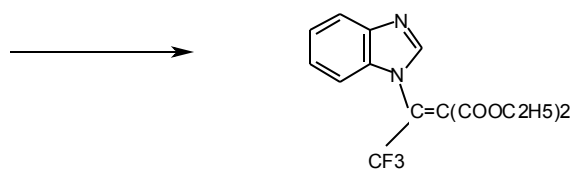
В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(бензімідазоліл-1'-)-етилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між бензімідазолом, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбокси-групами, в системі безводних розчинників (ефір діетиловий - диметилформамід) в присутності триетиламіну безводного як галогенвіднімаючого агенту.

1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилен синтезовано реакцією ацилювання діетилового ефіру малонової кислоти трифтороцтовою кислотою в присутності метилату натрію (продукт А) з послідовною обробкою продукту I стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані з нагріванням реакційної суміші (продукт В, II стадія реакції) (схема):



1,1-діетилкарбокси-2-хлор-

-2-трифторметилетилен (продукт В, II стадія реакції)



1,1-діетилкарбокси -2-трифторметил-2- (бензімідазоліл-1'-)-етилен (продукт С, III стадія реакції)

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються смуги поглинання, які характерні для групи -CF₃ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295см⁻¹, для груп -OC₂H₅ в області 1050-1150см⁻¹. Частоти подвійних зв'язків C=C знаходяться в області 1315, 1600см⁻¹, -C=O в області 1710, 1715, 1735см⁻¹.

Положення смуг γ_{C-S} гетероциклу спостерігається в області 1300-1600см⁻¹ γ_{C-H} в області 3010-3080см⁻¹, а також сигнали в характерній області δ_{CN} при 600-800см⁻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 7.301...8.963м.д. В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 1.18м.д., який відповідає шести протонам двох груп -CH₃ складноєфірних фрагментів молекули, мультиплету при 3.737-4.315м.д. чотирьох протонів в фрагментах -OCH₂ складноєфірних груп молекули (Фіг.2).

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до відомих галоген(фтор) вмісних лікарських засобів може бути перспективною для подальшого вивчення як потенційно фізіологічно активна.

Методика синтезу сполуки

1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(бензімідазоліл-1'-)-етилен

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6.13г натрію металевого (0,268моль) розчиняють в 250мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну ліжку 43.0г діетилового ефіру малонової кислоти (40мл, 0.268моль) та 62.0г трифтороцтової кислоти (40мл, 0.543моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 годин, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - скловидну масу білого кольору заливають діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає фільтрують та використовують на наступній стадії реакції.

Приготування розчину №2 (II Стадія реакції).

8.0г (0,0287моль) продукту А розчиняють в 55мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі додають 6г (0,0287моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш гріється та набуває молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують з кип'ятінням 5 годин, охолоджують, осад, що утворився відфільтровують та промивають дихлоретаном, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - масло, яке очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Практичний вихід 6.31г (80%). Т. кип. 56-59°C (25мм рт.ст.), n_D²⁵ 1.3010.5

Приготування розчину №3 (III Стадія реакції).

До суміші 1.0г (0.0084моль) бензімідазолу розчиненого в 30мл диметилформаміду безводного та 0.85г (1.12мл, 0.0084моль) триетиламіну безводного додають по краплям 2.32г (0.0084моль) продукту В у 10мл ефіру діетилового безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ятять суміш протягом 6 годин (реакційна суміш темно-жовтого забарвлення), фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $N(C_2H_5)_3 \cdot HCl$, відганяють розчинники у вакуумі.

Залишок - масло жовтого забарвлення заливають гексаном та кип'ятять, зливають гексан декантацією, заливають ацетоном, осад білого жовтого забарвлення випадає із ацетону (продукт С).

Практичний вихід 1.35г (45%). Т. пл. 203-206°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 $DMCO-D_6$ (внутрішній стандарт TMC).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 [виробник "Charles Ceise Hena", Germany]. ТШХ виконували на пластинах 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 вхідних сполук.

Синтезована сполука - мілкокристалічний осад білого - жовтого забарвлення.

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

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано смуги поглинання, які характерні для групи - CF_3 в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295 cm^{-1} , для груп - OC_2H_5 в області 1050-1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків С Є знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} , -C=O в області 1710, 1715, 1735 cm^{-1} .

Положення смуг γ_{C-C} гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} , γ_{C-H} в області 3010-3080 cm^{-1} , а також сигнали в характерній області δ_{CH} при 600-800 cm^{-1} .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп - CH_3 складноефірних фрагментів молекули у вигляді триплету при 1.18м.д., чотирьох протонів в фрагментах - OCH_2 складноефірних груп молекули у вигляді мультиплету при 3.737-4.315м.д., протонів ароматичного та гетероциклічного ядер при 7.301...8.963м.д.

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	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} γ C-Hal, Alk, Heterocycl., C=O, C=C.	Спектр ПМР ($DMCO-D_6$ TMC), δ , м. д. (J гц)
52,93; 4,36; 7,91	$C_{16}H_{15}O_4N_2F_3$	53,9; 4,24; 7,86;	400, 415, 470, 560 (CF_3), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3), 1050-1150 (OC_2H_5), 1300-1600 (Heterocycl.), 1315, 1600 (C=C), 1710, 1715, 1735 (C=O), 3010-3080 (Heterocycl.).	1.18 (6H, т., $J^3_{H,H}$ 7.0Гц, $2CH_3$), 3.737-4.315 (4H, м., $J^3_{H,H}$ 7.0Гц, $2OCH_2$), 7.301...7.766 (4H, м., Ph), 8.963 (1H, д., -N=CH-).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(бензімідазоліл-1')-етилена з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону

для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

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. Исигава. - М.: Мир, 1990. - Гл.5. - С.183-265.

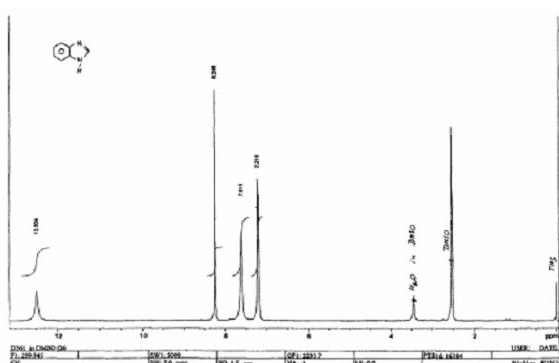
7. Ягупольский Л.М. //Ароматические и гетероциклические соединения с фторсо-держащими

заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. - С.90-105.

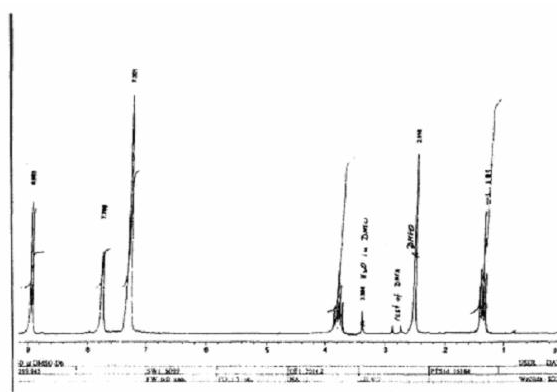
8. Герус И.И., Колычева М.Т., Ягупольский Ю.Л., Кухарь В.П. //ЖОрХ. - 1989. - Т.25, Вып.9. - С.2020-2021.

9. Крохтяк В.П., Ильченко А.Я. //ЖОрХ. - 1980. - Т.16, Вып.8. - С.1694-1698.

10. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893. С07D239/553, С07C21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С.6893.



Фиг.1



Фиг.2