



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **68894** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 13198	(72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 09.11.2011	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2012	УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2012, Бюл.№ 7	бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ 1,1'-(2"-БРОМ-2"-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(БЕНЗІМІДАЗОЛ)

(57) Реферат:

Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) шляхом взаємодії бензімідазолу з фторотаном (молярне співвідношення 2:1,5) у системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в присутності гідроксиду калію.

UA 68894 U

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол)-у (далі, сполука), яка може бути використана як субстанція для виготовлення протипухлинного лікарського засобу, та способу його отримання.

Сполука має виражену протипухлинну активність, яка досліджена на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена, Саркомі 45.

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

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

Однак, структурними компонентами молекули біциклічного аддукту- сполуки є дві молекули бензімідазолу та фрагмент молекули фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретан), які застосовуються як лікарські засоби 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-НТ₃ рецепторів [1, 2].

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

Вірменські вчені виявили, що сам бензімідазол є інгібітором пуринів, має протисудомну дію. Бензімідазол гальмує ріст 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].

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки способу отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) 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 у лужному середовищі з метою забезпечення отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол).

Спосіб отримання був розроблений під час виконання дисертаційної роботи [8].

Речовину 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) отримують взаємодією бензімідазолу з фторотаном (молярне співвідношення 2:1,5). Реакція проводиться в системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в присутності гідроксиду калію. Практичний вихід 53 %.

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

Приготування розчину № 1.

2,0 г гідроксиду калію (0,035 моль), 0,2 г дибензо-18-краун-6-ефіру, 40 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С 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 3,74 г (0,018 моль) фторотану в 30 мл діетилового ефіру. Приготування розчину № 2.

2,4 г (0,04 моль) бензімідазолу розчиняють в 20 мл диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді.

Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 80-90 °С 11 годин, фільтрують у гарячому стані, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок кип'ятять з 30 мл ацетонітрилу, фільтрують. Кристалічний осад промивають водою, ацетонітрилом, ефіром. Отриманий осад сушать у вакуумі водострунного насоса. Практичний вихід 2,00 г (53 %). Т. пл. 222-225 °С.

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

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

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

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

Хроматограма, ІЧ-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, 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.ч., а також наявність протонів ароматичних та гетероциклічних ядер при 7,29-8,91 м.ч.

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

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у % C H N	Брутто-формула	Обчислено, у %, C H N	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} у C-Hal, Ph, C=C	Спектр ПМР (ДМСО- D_6), д. м. ч. (J, Гц)
51,5 2,8 14,85	$C_{16}H_{10}N_4BrCl$	51,43 2,7 14,9	550-850 (C-Cl, C-Br), 650-900 (Ph), 1450 (cis-C=C-), 1600-1680 (trans-C=C-), 3000-3100 (Ph)	7,301-8,96 (10H, м., 2Ph, 2Heterocycles, -N=CH-).

Задача винаходу є розробка способу отримання нової речовини з протипухлинною активністю, яка є ефективною при лікуванні Лімфосаркоми Пліса, Карциноми Герена, Саркоми 45.

Вивчення фізіологічної активності біциклічного аддукту - синтезованої сполуки проводилося згідно із літературними вказівками у відділі онкофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України [9, 10].

Протипухлинна активність вивчена на перевивних моделях експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: Саркома 45, Лімфосаркома Пліса, Карцинома Герена.

Джерела інформації:

1. Кузьменко И. Й. Физиологически активные вещества / И. Й. Кузьменко, В. Н. Бобков. - Киев: Наукова думка, 1992. - Вып. 24. - С. 3-10.

2. Агбалян С. Г., Хачикян Р. Д., Лулуян К. К. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С. Г. Агбалян, Р. Д. Хачикян, К. К. Лулуян // Арм. хим. журн. - 1976. - Т. 29, № 4. - С. 362-364.

3. Katritzky A. Comprehensive heterocyclic chemistry. The structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds / A. Katritzky, C. W. Reed. - Oxford: Pergamon Press, 1984. - Vol. 7, part 5. - P. 414-550.

4. Мнджоян А. Л., Тер-Захарян Ю. З. Биологические свойства химических соединений / А. Л. Мнджоян, Ю. З. Тер-Захарян. - Ереван: Изд. АН Арм. ССР, 1962. - Вып. 1. - 246 с.

5. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию / Р. Барлоу. - М.: Изд. ин. лит., 1959. - С. 107.

6. Соединения фтора. Синтез и применение / [Под ред. Н. Исикава]. - М.: Мир, 1990. - С. 183-300.

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

8. Вельчинська О. В. Поліфторозаміщені кисневмісні моно- та діацетиленові сполуки. // Автореферат дис. ... канд. хім.наук.- К., 1992.- 16 с.

9. Прозоровский В. Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // Фармакол. и 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, А. Голдина, А. Кляйна]. - М.: Медицина, 1979. - 296 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) шляхом взаємодії бензімідазолу з фторотаном (молярне співвідношення 2:1,5) у системі розчинників (бензол-диметилформамід) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в присутності гідроксиду калію.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601