



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79654** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 13096	(72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 19.11.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2013	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2013, Бюл.№ 8	

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 1,1'-(2"-БРОМ-2"-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(ІМІДАЗОЛ)

(57) Реферат:

Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів імідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1,5 у системі розчинників бензен-етиловий ефір в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

UA 79654 U

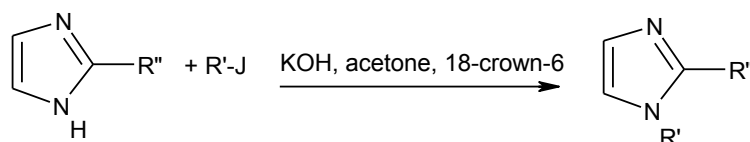
Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (далі - сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та імідазолу.

Відомо, що молекула імідазолу є структурним фрагментом молекул пурину, гістидину, гістаміну, пілокарпіну уреїдів, трансфертів, вітаміну В12, а похідні імідазолу - відомі лікарські засоби (дибазол, прискол, нирванол, антисептики) [1, 2, 3]. Відомі гіпотензивні (антигіпертензивні) лікарські засоби: клофелін, апраклонідин, моксонідин та інші є похідними імідазолу та активно застосовуються в медичній практиці [4]. Стало відомо, що при введенні в положення 1 молекули бензімідазолу або імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, противірусною або протизапальною дією [1].

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 [5, 6].

Створення нових похідних імідазолу з фізіологічною активністю відбувається постійно. Так, авторами робіт [1-3] описано метод введення алкіл(бензил)-радикалу в N(1)-положення молекули імідазолу при взаємодії заміщених імідазолів з алкілгалогенідами реакцією N-алкілювання (схема 1):

Схема 1



$R' = \text{Et, Me, PhCH}_2$.

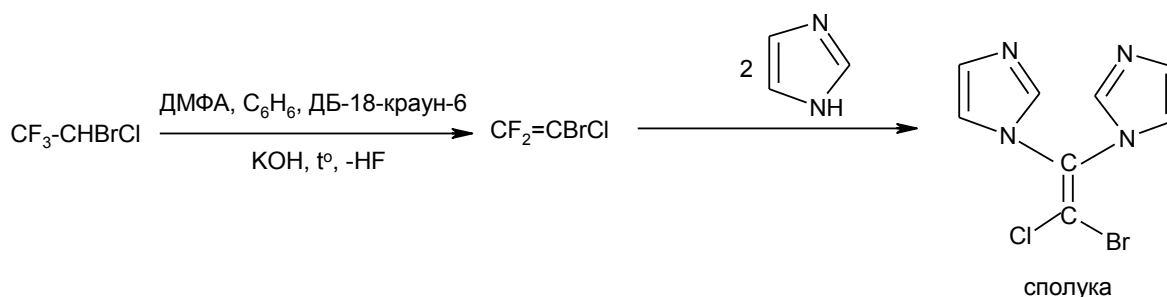
Реакції проводилися в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі.

Раніше нами була синтезована оригінальна сполука - біс-аддукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Плїса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [7]. Даний метод синтезу перенесено нами на молекулу імідазолу з метою отримання 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів імідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1,5.

Реакції проводилися у системі розчинників бензинетиловий ефір в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями (схема 2):

Схема 2



Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до раніше синтезованої нами сполуки - біс-аддукту 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 як потенційно фізіологічно активна.

Ознаки способу.

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

Приготування розчину № 1. 0,47 г гідроксиду калію (0,008 моль), 0,047 г дибензо-18-краун-6-ефіру, 40 мл сухого бензену перемішують при температурі 60 °С близько 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 1,67 г (0,012 моль) фторотану в 30 мл діетилового ефіру.

Приготування розчину № 2. 0,76 г (0,016 моль) імідазолу розчиняють в 20 мл сухого бензену при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділительну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 80-90 °С 18 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок - осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, потім сушать у вакуумі водоструминного насоса. Кристалічний осад блідо-жовтого забарвлення. Практичний вихід 1,06 г (35 %). Т пл. 107-110 °С.

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

Спектр ЯМР¹H синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у вигляді розчину ДМСО-D₆ (внутрішній стандарт ТМС).

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).

Хроматограми, УФ-, ІЧ-, ЯМР¹H-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, УФ-, ІЧ-, ЯМР¹H-спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - це кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення, нерозчинний у воді, метанолі, етанолі.

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

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 550-690 см⁻¹.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ЯМР¹H-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N₍₁₎ молекули імідазолу при 12,504 м.д., а також наявність 6 протонів гетероциклічних ядер при 7,298-8,95 м.д. Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в таблиці.

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено у %			Брутто- формула	Обчислено у %, N			ІЧ-спектр (KBr) см ⁻¹ у C-Hal, Heterocycl.	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-D ₆ , ТМС), δ, м.д. (J, Гц)
С	Н	N		С	Н	N		
34,99	2,57	20,39	C ₈ H ₆ BrClN ₄	35,12	2,29	20,48	550-690 (C-Hal); 3065-3080 (Heterocycl.)	7,298, 7,750 (4H, м., 4xCH), 8,957 (2H, д., 2xCH)

Задачею корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та імідазолу.

Джерела інформації:

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

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

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. 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.

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

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

7. Вельчинская Е.В. Синтез новых производных замещенных урацилов и пиримидинов / Е.В. Вельчинская, И.И. Кузьменко, Л.С. Кулик // Химико-фармацевтический журнал. Росс. Федерация.-1999. - № 3. - С. 40-42.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів імідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 2:1,5 у системі розчинників бензен-етилловий ефір в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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