



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81916** (13) **U**

(51) МПК (2013.01)

**C07D 239/553** (2006.01)

**C07C 21/00**

**A61K 33/20** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2013 01840**

(22) Дата подання заявки: **15.02.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.07.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.07.2013, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Вельчинська Олена Василівна (UA)**

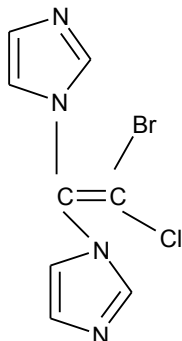
(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

**(54) СПОЛУКА 1,1'-(2''-БРОМ-2''-ХЛОРЕТЕНІЛ)-БІС-(ІМІДАЗОЛ) З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

**(57) Реферат:**

Сполука 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:



**UA 81916 U**



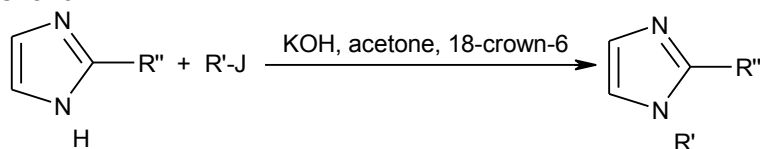
Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (далі сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та імідазолу. Відомо, що молекула імідазолу є структурним фрагментом молекул пурину, гістидину, гістаміну, пілокарпіну уреїдів, трансфертів, вітаміну В<sub>12</sub>, а похідні імідазолу - відомі лікарські засоби (дибазол, пріскол, 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, протівірусною 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 роботи [7] 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'-Et, Me, PhCH<sub>2</sub>-

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

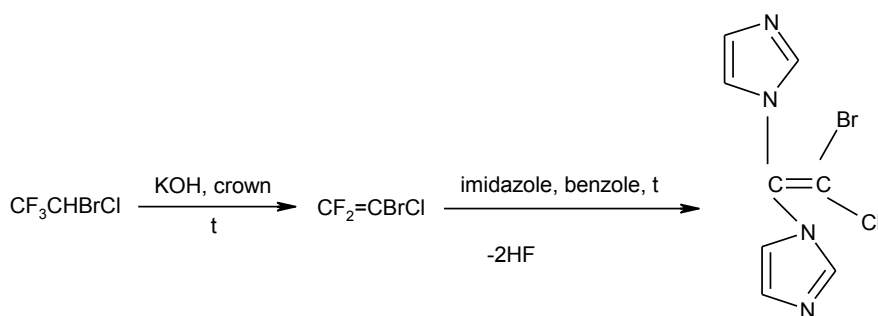
Раніше нами була синтезована оригінальна сполука - біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Плїса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [8].

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 хімічну будову молекули 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 (бензол-етиловий 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



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

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до раніше синтезованої нами 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 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 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 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 бензолу 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 18 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок – осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрил, потім сушать у вакуумі водострунного 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 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 розчину ДМСО-D<sub>6</sub> (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).

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-Hal при 550-690 см<sup>-1</sup>.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N<sub>(1)</sub> 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 %			ІЧ-спектр (КВт), см <sup>-1</sup> γ C-Hal, Heterocycl.	Спектр ПМР (ДМСО-D <sub>6</sub> ТМС), δ, м.д. (J, Гц)
С	Н	N		С	Н	N		
34,99	2,57	20,39	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrClN <sub>4</sub>	35,12	2,29	20,48	550-690 (C-Hal), 3065-3080 (Het.)	7,298, 7,750 (4H, м., 4×CH), 8,957 (2H, д., 2×CH).

Задачею корисної моделі є опис хімічної будови нової 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:

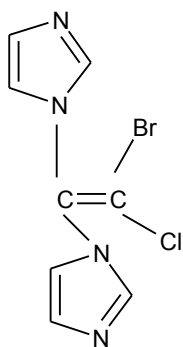
1. Барлоу Р. // Введение в химическую фармакологию. - М.: Изд. ин. лит., 1959. -С. 107-116.

2. Пожарский А.Ф. // Успехи химии.-1966. - Т. 35. - Вып. 2. - С. 261-292.
3. Grimmett M.R. // Advances in heterocyclic chemistry. - N.Y.,-1970. - V. 12. - P. 103-183.
4. Машковский М.Д. // Лекарственные средства. - М.: Новая волна, -2006. - С. 446-451.
5. Соединения фтора. Синтез и применение. / Под ред. Н. Исикава. - М.: Мир, 1990. - Гл. 5. - С. 183-265.
6. Ягупольский Л.М. // Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - К.: Наукова думка, 1988. - С. 90-105.
7. Yasuo Kikugawa // Synthesis.-1981. - № 2. - P. 124-125.
8. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол). Деклараційний патент на корисну модель 6892. С07D 239/553, С07С 21/18, С07С 21/185, А61К 33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С. 1-6 (6892).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15

Сполука 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(імідазол) з потенційними фізіологічними властивостями загальної формули:




---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

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