



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81917** (13) **U**
(51) МПК

C07D 239/553 (2006.01)

C07C 21/18 (2006.01)

A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 01842**

(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)

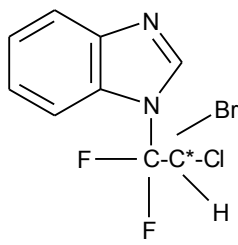
(73) Власник(и):

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

**(54) СПОЛУКА 1-(1',1'-ДИФТОР-2'-БРОМ-2'-ХЛОРЕТИЛ)-БЕНЗИМІДАЗОЛ З ПОТЕНЦІЙНИМИ
ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

(57) Реферат:

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



UA 81917 U

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

Як свідчать літературні джерела, анксиолітична активність притаманна піридо-[1,2-а]-бензimidазолам, а нові 2-піперазинілбензimidазоли виявили себе як антагоністи 5-HT₃ рецепторів [1, 2]. Для ефірів 1-оксиметил- та 1-(2-оксietил)-бензimidазолів був відкритий їх вплив на центральну нервову систему (слабка депримируюча дія), на артеріальний тиск, вегетативні реакції [3].

Вірменські вчені виявили, що сам бензimidазол є інгібітором пуринів, має протисудомну дію. Бензimidазол гальмує ріст бактерій, дріжджів, мікробів кишково-тифозної групи [4].

Стало відомо, що при введенні в положення 1 молекули бензimidазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [5].

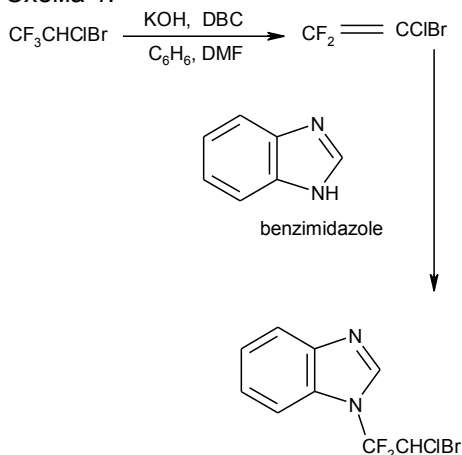
Введення галогеномісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспортування в організмі [6, 7].

Раніше нами була синтезована оригінальна сполука - біс-адукт 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол), яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Плїса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [8]. Експерименти показали, що біс-адукт 1,1'-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(бензimidазол) належить до середньотоксичних сполук, ЛД₅₀ її становить 282 мг/кг. Оскільки структурних аналогів сполуки в літературі не описано, препаратом порівняння став відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. 5-Фторурацил належить до токсичних сполук та характеризується наступними значеннями токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 375 мг/кг (підшкірно) [9, 10].

Сполука 1-(1'',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензimidазол (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)-бензimidазол з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів бензimidазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1. Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-диметилформамід (ДМФА)) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі з метою забезпечення отримання сполуки з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1).

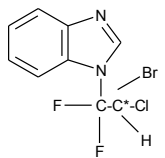
Схема 1.



1-(1'',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензimidазол.

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"-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.

Ознаки способу.

Методика синтезу 1-(1",1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазолу.

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 (0,008 моль) фторотану в 30 мл діетилового ефіру.

Приготування розчину № 2.

1,0 г (0,008 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 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 водоструминного насосу. Практичний вихід 1,12 г (45 %). Т. пл. 200-203 °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 вигляді розчинів ДМСО-Эб та CDBr3 (внутрішній стандарт ГМДС).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі 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 515-690 см⁻¹, C-Cl при 550-850 см⁻¹, C-F при 1170-1250 см⁻¹.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N₍₁₎ молекули бензімідазолу при 12,504 м.д., а також наявність протонів ароматичного та гетероциклічного ядер при 7,288...8,254 м.д. Сполука містить хіральний центр, тому протон групи -CF₂CHBrCl проявляє сигнал у вигляді квартету дублетів при 5,801-5,885 м.д. (J³_{H, F} 5,4 Гц, J²_{H, Cl (Br)} 0,8 Гц).

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 (KBr), см ⁻¹ C-Hal, Ph	Спектр ПМР (CDBr ₃ , ГМДС), δ, м.д. (τ, 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 _{H, F} 5,4 Гц, J ² _{H, Cl (Br)} 0,8 Гц), 7,288...8,254 (5H, м., Ph-N=CH-)

Таким чином, можна зробити висновок, що синтезована 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.

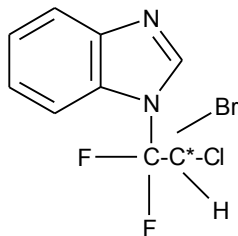
Задачею корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1-(1'',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензимидазол з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул фторотану та бензимидазолу.

Джерела інформації:

1. Bruce E. Mar., Winston Ho. // J. Med. Chem.-1995. – Vol. 38. - P. 16-20.
2. Aurelio Orjales, Ramon M. // J. Med. Chem.-1997. – Vol. 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. 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''-хлоретил)-біс-(бензимидазол). Деклараційний патент на корисну модель 6892. С07D239/553, С07C21/18, С07C21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. № 5, С. 1-6 (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. – С. 407-509.
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.-296 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Сполука 1-(1'',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензимидазол 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