



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82244** (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 01846	(72) Винахідник(и): Вельчинська Олена Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 15.02.2013	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2013	УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2013, Бюл.№ 14	бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РЕЧОВИНИ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 1-(1',1'-ДИФТОР-2'-БРОМ-2'-ХЛОРЕТИЛ)-БЕНЗІМІДАЗОЛ

(57) Реферат:

Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів бензімідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1, у системі розчинників (бензол-диметилформамід (ДМФА)) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

UA 82244 U

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

Як свідчать літературні джерела, анксиолітична активність притаманна піридо-[1,2-а]-бензімідазолам, а нові 2-піперазинілбензімідазоли виявили себе як антагоністи 5-HT₃ 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].

Введення галогеновмісних 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].

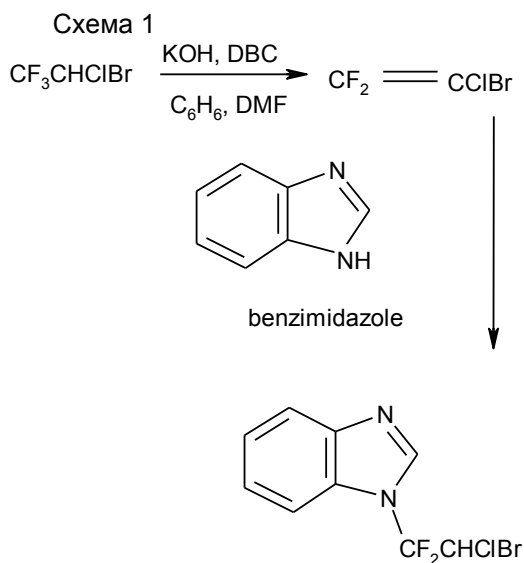
Раніше нами була синтезована оригінальна сполука - біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол), яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Плїса, Карциномі Герена, Саркоми 45 [8]. Експерименти показали, що біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол) належать 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].

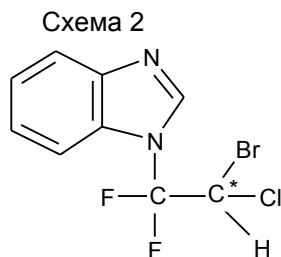
Сполука 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями синтезована за аналогічним методом із зміною молярного співвідношення реагуючих компонентів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки способу отримання сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол з потенційними фізіологічними властивостями шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів бензімідазолу 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 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1).



Молекула сполуки має асиметричний атом вуглецю (позначка *), тому можна зробити висновок щодо наявності діастереотопності молекули (схема 2).



5

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 виді розчинів ДМСО-D₆ 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.

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у % C H N F	Брутто- формула	Обчислено, у %, C H N F	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γ C-Hal, Ph	Спектр ПМР (CDBr ₃ , ГМДС), д, м.д. (J, Гц)
36,72,19,5512,0	C ₉ H ₆ BrClF ₂ N ₂	36,572,059,4712,8	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-)

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

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. 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"-хлоретеніл)-біс-(бензімідазол). Деклараційний патент на корисну модель 6892. C07D239/553, C07C21/18, C07C21/185, A61K33/16. 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

Спосіб отримання речовини з потенційними фізіологічними властивостями 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-бензімідазол шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів бензімідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1, у системі розчинників (бензол-диметилформамід (ДМФА)) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

Комп'ютерна верстка В. 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