



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82245

(13) U

(51) МПК

C07D 239/553 (2006.01)

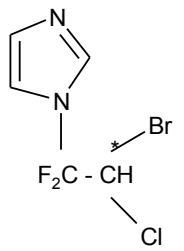
C07C 21/18 (2006.01)

A61K 33/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **u 2013 01847****(22)** Дата подання заявки: **15.02.2013****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.07.2013****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.07.2013, Бюл.№ 14****(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)-ІМІДАЗОЛ 3 ПОТЕНЦІЙНИМИ
ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ****(57)** Реферат:

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

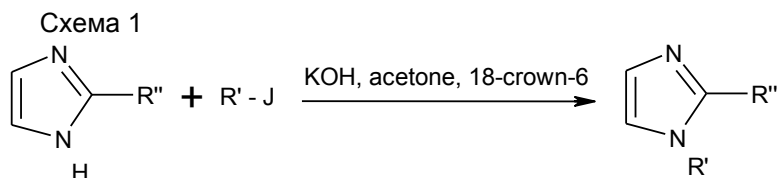
**UA 82245 U**

Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме до 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-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, трансферинів, вітаміну B₁₂, 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, противірусною або протизапальною дією [1].

Введення галогеновмісних 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 [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):



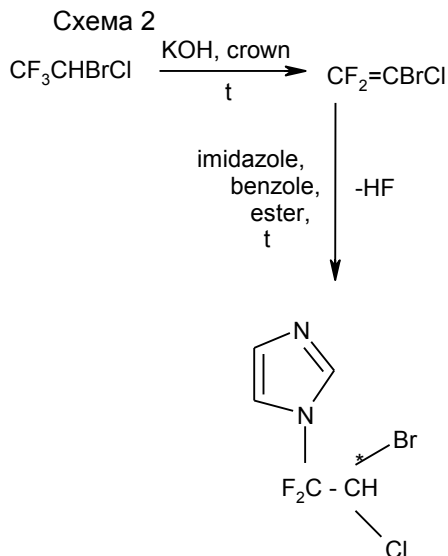
R' - Et, Me, PhCH₂-

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',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол з потенційними фізіологічними властивостями.

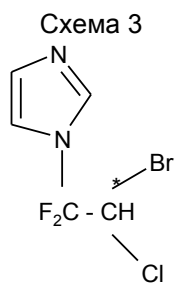
В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана шляхом взаємодії відомих реагентів та складових лікарських засобів імідазолу з фторотаном у молярному співвідношенні 1:1.

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',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол з потенційними фізіологічними властивостями (схема 2):



1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол

- 5 Молекула сполуки має асиметричний атом вуглецю (позначка *), тому можна зробити висновок щодо наявності діастереотопності молекули (схема 3):



10

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.

15

Ознаки способу.

Методика синтезу 1-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-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 (0,008 моль) фторотану в 30 мл діетилового ефіру.

20

Приготування розчину № 2

0,57 г (0,008 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 16 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 водоструминного насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення. Практичний вихід 0,65 г (32 %). Т. пл. 95-98 °С.

30

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 DMSO-D₆ (внутрішній стандарт TMC). 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).

5 Хроматограму, ІЧ-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук.

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

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

15 В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків C-Hal при 550-690 см⁻¹. Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує відсутність протону при атомі N₍₁₎ молекули імідазолу при 12,01 м.д., а також наявність протонів гетероциклічного ядра при 7,298...8,957 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 % С Н N	Брутто-формула	Обчислено, у % С Н N	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ у C-Hal, Het.	Спектр ПМР (DMSO-D ₆ TMC), δ, м.д. (J, Гц)
24,091,1811,30	C ₅ H ₄ BrClF ₂ N ₂	24,461,6411,41	550-690 (C-Hal), 3065-3080 (Het.)	5,842 (1H, кв.д., -CF ₂ CHBrCl, J ³ _{H,F} 5,4 Гц, J ² _{H,Cl (Br)} 0,8 Гц), 7,298 (2H, д., 2xCH), 8,957 (1H, с, CH)

20

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

25

Література:

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.

30

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.

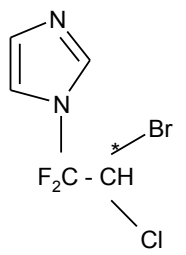
7. Yasuo Kikugawa // Synthesis. - 1981. - № 2. - P. 124-125.

35

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).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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



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