

ISSN 2079-667-6



КЛМ

Український журнал

клінічної та
лабораторної
медицини



ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 95910

4 2010

ЗМІСТ

Юбилей Л. Дитхельма	219		
ЛЕКЦІЯ			
Предпатологические состояния и заболевания спортсменов при нерациональных занятиях спортом Н.К.Казимирко, Е.Р.Линниченко, В.А.Гаврилин, В.В.Дычко	4	Возрастные особенности гормонального статуса у самцов крыс, потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом, в зависимости от уровня базальной гликемии О.В.Ганчева	72
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ			
Хронобиологические аспекты сахарного диабета И.П.Бухтиярова, В.А.Уланова	20	Изучение эффективности алгоритма полной программы скрининга ранних проявлений или латентных форм рака предстательной железы по программе, рекомендуемой ВОЗ В.Н.Комаревцев, А.В.Тачко, А.Е.Мажник, Е.В.Комаревцева, Рами Мухам мед Салим Юсеф, И.А.Комаревцева	78
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ			
Стан гемопоетичного мікрооточення при опроміненні стронцієм-90 І.З.Борбуляк	24	Влияние артериальной гипертензии на показатели клинико-метаболического состояния мужчин, больных сахарным диабетом II типа М.М.Аскеров	82
Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією О.П.Стрілець	29	Клініко-функціональна характеристика хворих на хронічний некалькульозний холецистит на фоні хелікобактеріозу у сполученні з ішемічною хворобою серця К.М.Компанієць	85
Розробка складу сиропу з фенольним комплексом із суцвіт'я липи С.В.Бреусова, В.Г.Дем'яненко, Д.В.Дем'яненко	32	Ефективність гастритолу в медичній реабілітації хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у сполученні з ішемічною хворобою серця А.А.Джахаф	89
Зміни клініко-лабораторних показників у хворих на ревматоїдний артрит із супутньою субклінічною гіпотиреоїдною дисфункцією Г.Б.Благодаренко	37	Метаболічна терапія у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця Латіф Мустафа Мохаммад	92
Хімічні модифікації молекули імідазолу О.В.Вельчинська	41	Ультраструктурные особенности влияния липофлавона на восстановление травмированного периферического нерва Ю.Б.Чайковский, Е.В.Храпай	95
Рак полового члена в Луганской области: эпидемиология и лечение С.В.Антипова, Е.И.Аболмасов, В.В.Харченко, В.В.Серёгин, Н.М.Серёгина, Р.П.Морару-Бурлеску	45	Препарати кверцетину як церебропротектори при експериментальній черепно-мозковій травмі С.О.Жиляєв, С.Ю.Штриголь	100
Оцінка деяких показників інтенсивності перекисного окиснення ліпідів у тканинах міокарда на тлі використання нестероїдних протизапальних засобів за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином Є.О.Чернов	49	Ронколейкин — корректор нарушенный энергетического метаболизма при экспериментальном геморрагическом инсульте Э.В.Супрун	105
Approaches to the synthesis of conjugates for enzyme immunoassay test-systems and evaluation of their use for diagnostics of infectious diseases О. Yu. Galkin	54	Антигіпоксичні та церебропротекторні властивості рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 К.Г.Шокіна, С.Ю.Штриголь, О.М.Іщенко	110
Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів <i>Staphylococcus aureus</i> в хірургічних стаціонарах в Україні в 2008 р. А.Г.Салманов, В.Ф.Марієвський, С.І.Доан	61	Математично-фармакологічний аналіз режиму дозування нового антигіпоксанта ОК-5 А.О.Шутка, Д.С.Кравець, В.Д.Лук'янчук	115
Регуляція апоптозу модифікованими солями трифеніл-фосфоніум-броміду в культурах пухлинних клітин Д.І.Білько	67	Состояние микроциркуляции в области посттравматических рубцово-язвенных дефектов нижних конечностей Э.Я.Фисталь, В.В.Арефьев, В.В.Солошенко, В.М.Оксимец	120
		Аферезні методи детоксикації в комплексній терапії гострої печінкової дисфункції О.П.Закотянський	124

Хімічні модифікації молекули імідазолу

О.В. Вельчинська

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Київ, Україна

Описано новий препаративний метод синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі імідазолу та фторвмісного синтону — фторотану. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні імідазолу є малотоксичними: значення LD₅₀ їх знаходяться в інтервалі від 278 мг/кг до 226 мг/кг. Можна прогнозувати, що нові заміщені імідазоли із фрагментом молекули фторотану є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

Ключові слова: імідазол, фторотан, токсичність, біологічна активність, краун-ефіри.

ВСТУП

Створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, малих активних молекул, з метою інгібіції пухлинного росту залишається одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби [1]. Численні роботи вітчизняної та світової літератури підтверджують актуальність досліджень цієї спрямованості [1, 2].

За останній час значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензімідазолу та імідазолу, вивчення їх біологічної активності. Так, для піридо[1,2-а]-бензімідазолів описана їх анксиолітична активність, а нові 2-піперазинілімідазоли проявили властивості антагоністів 5-HT₃ рецепторів [3].

При введенні в положення 1 молекули імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або проти-

запальною дією [4]. Введення галогеновмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку з легкістю їх транспорту в організмі [5, 6].

Деякими авторами [7] описано метод введення до аліфатичного ланцюга або ароматичного кільця фармакофорної групи -CF₂CHBrCl при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами. При цьому взаємодія фторотану з основою супроводжується елімуванням фтористого водню та генеруванням проміжного продукту 2-бром-1,1-дифтор-2-хлоретилену, який безпосередньо й реагує з молекулами спиртів при каталізі основою.

Даний метод введення фармакофорних груп у хімічну будову молекул було досліджено нами на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів та 5(6)-заміщених урацилів [8-10].

Означений метод дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Метою роботи було означення преформованих пуринів або близьких до них за хімічною будовою гетероциклів, їх синтезу та вивчення хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних гетероциклів на основі імідазолу, з одного боку, та фторзаміщеного загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану), з іншого, досліджена їх токсичність як найбільш близьких за хімічною будовою до пуринів сполук.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на

основі імідазолу та фторотану. Абсолютні розчинники отримували в такий спосіб: ацетонітрил переганяли над P_2O_5 , діетиловий ефір — над металевим натрієм. Диметилформамід та бензол переганяли у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (Carl Zeiss Jena, Німеччина). Газорідинну хроматограму проводили на газорідинному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (Perkin, Німеччина). Спектри 1H ЯМР записували на приладах «Bruker WP-200» (Bruker, Швейцарія), «Varian T-60» (Varian, США) з робочою частотою 200-132 МГц у $DMSO-d_6$ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

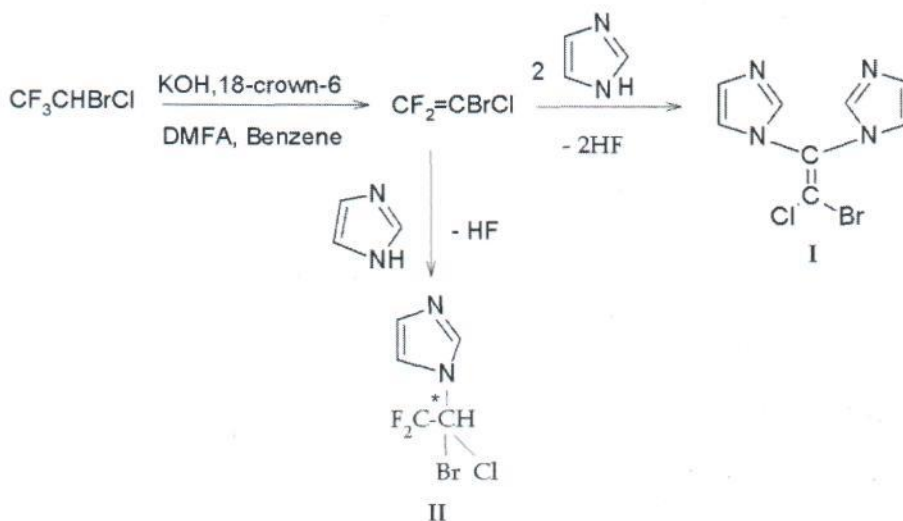
$N_{(1)}, N_{(1')}, N_{(2)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (I). Приготування розчину №1. 0,47 г гідроксиду калію (0,008 моль), 0,047 г дибензо-18-краун-6-ефіру, 40 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 г (0,008 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°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80-90°C 18 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок-осад промивають 10 мл холодної води,

10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід — 1,06 г (35%). Т пл. — 107-110°C. Знайдено: С — 34,99%; Н — 2,57%; N — 20,39%. $C_8H_6BrClN_4$. Обчислено: С — 35,1%; Н — 2,29%; N — 20,48%. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550-690 (C-Hal), 3065-3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 7,298, 7,750 (4H, м., 4 x CH); 8,957 (2H, д., 2 x CH).

$N_{(1)}, N_{(1')}, N_{(2)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретеніл)-імідазол (Ii). Приготування розчину №1 проводять аналогічно на основі 0,47 г (0,008 моль) гідроксиду калію, 0,047 г ДБ-18-краун-6 в 40 мл сухого бензолу та розчину 1,67 г (0,87 мл; 0,008 моль) фторотану в 30 мл сухого ефіру. Приготування розчину №2. 0,57 г (0,008 моль) імідазолу розчиняють в 20 мл сухого бензолу при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80-90°C 16 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок-осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса. Продукт реакції — кристалічний осад кремового забарвлення; нерозчинний у воді метанолі, етанолі. Вихід — 0,65 г (32%). Т пл. — 95-98°C. Знайдено: С — 24,09%; Н — 1,18%; N — 11,30%. $C_5H_4BrClF_2N_2$. Обчислено: С — 24,46%; Н — 1,29%; N — 11,41%. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550-690 (C-Hal); 3065-3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 5,801-5,885 (1H, кв.д., $BrClCH-CF_2$, $J_{H,1}^{3,4}$ 5,4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0,8 Гц); 7,298 (2H, д., 2CH); 8,957 (1H, с., CH).

Дослідження параметрів гострої токсичності синтезованих похідних імідазолу I, Ii про-

Схема 1



ТАБЛИЦЯ 1
 Параметри токсичності сполук I та II
 у порівнянні з 5-фторурацилом

Сполука, препарат порівняння	ЛД ₅₀ (миші, мг/кг)
N ₍₁₎ ,N _(1') -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (I)	278
N ₍₁₎ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол (II)	226
5-фторурацил	375

водили в Інституті фармакології та токсикології АМН України у дослідях на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла 22±2 г при внутрішньочеревному шляху введення. Результати дослідження обраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистичну обробку проводили за В.Б.Прозоровським та ін. [11]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За розробленим автором методом синтезу взаємодією фторотану в якості фторвмісного синтону та імідазолу в молярному співвідношенні 1:2 та 1:1, у системі розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нові похідні I, II з фармакофорними групами (схема 1).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук N₍₁₎,N_(1')-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (I) та N₍₁₎-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол (II) — гострої токсичності — показало, що біс-похідне імідазолу I та монопохідне імідазолу II відносяться до малотоксичних: ЛД₅₀ їх становить 278 мг/кг та 226 мг/кг відповідно. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1-2 годин, блювота. Отже, токсичність біс-похідного імідазолу I нижча за токсичність монопохідного імідазолу II в 1,23 разу (табл. 1).

Препарат порівняння 5-фторурацил відноситься до малотоксичних сполук та характеризується наступним значенням токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 375 мг/кг.

Згідно із зауваженням клініцистів, фторотан є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях в онкологічних хворих [12, 13].

Можна прогнозувати, що синтезовані сполуки I, II — близькі за хімічною будовою до пуринів імідазоли із фрагментом молекули фторотану, які містять в молекулах складні фармакофорні гетероциклічні системи — спряжену систему та галогеновмісні ненасичені групи, є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

ВИСНОВКИ

1. За розробленими нами методами синтезу взаємодією фторотану з імідазолом у молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярній кількості, у системах розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні імідазолу.

2. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме промивання залишку-осаду під час фільтрування у вакуумі холодною водою та гарячим ацетонітрилом, дозволили отримати синтезовані сполуки I, II високої чистоти та збільшити їх практичний вихід з 15% до 32-35%.

3. Будову синтезованих сполук I, II підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідної хроматографії.

4. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні імідазолу відносяться до малотоксичних: значення ЛД₅₀ їх знаходяться в інтервалі від 278 мг/кг до 226 мг/кг.

5. У зв'язку з тим, що молекули гетероциклічних сполук I, II — імідазоли із фрагментом молекули фторотану, який дає позитивні результати при операційних втручаннях в онкологічних хворих, можна прогнозувати перспективність їх подальшого вивчення як сполук з потенційною біологічною активністю.

ЛІТЕРАТУРА

- Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P.Noordhuis, U.Holwerda // *Ann. oncol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 1025-1032.
- Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A.Adjei // *Clin. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 48. — P. 265-277.
- Orjales A. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A.Orjales, R.Mosquera, L.Labeage, R.Rodes // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40 (4). — P.586-593.

4. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию / Р.Барлоу — М.: Изд. ин. лит., 1959. — 107 с.
5. Соединения фтора. Синтез и применение / Под ред. Н.Исикава. — М.: Мир, 1990. — 265 с.
6. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М.Ягупольский. — К.: Наукова думка, 1988. — С. 90-105.
7. Герус И.И. 1-Алкокси(арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны / И.И.Герус, М.Т.Колычева, Ю.Л.Ягупольский, В.П.Кухарь // Журн. орг. хим. — 1989. — Т. 25. — С. 2020-2021.
8. Радченко О.А. 2-Бром-1,1-дифтор-2-хлорэтирование ацетиленовых спиртов / О.А.Радченко, Е.В.Прошакова, А.Я.Ильченко // Журн. орг. хим. — 1991. — Т.27. — С. 2231-2232.
9. Welchinska Hel.V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel.V.Welchinska, B.Piecuszak, E.A.Kovalenko [et al.] // Мікробіол. журн. — 2003. — Т.65, №6. — С. 20-25.
10. Вельчинська О.В. Пошук засобів лікування пухлинної хвороби шляхом створення нових антиметаболітів піримідинового обміну — біс-похідних 5(6)-заміщених урацилів та їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами / О.В.Вельчинська, Н.І.Шарикіна, Е.О.Коваленко // Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту ім. В.Гнатюка. Сер.: біологія. — 2008. — №1 (35). — С. 62-68.
11. Прозоровский В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б.Прозоровский, В.П.Прозоровский, В.М. Демченко // Фармакол. и токсикол. — 1978. — Т. 41, №4. — С. 407-509.
12. Brody G.L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G.L.Brody, R.B.Sweet // Anesthesiol. — 1963. — Vol. 24. — P. 29-37.
13. Brown B.R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R.Brown, I.G.Sipes // Biochem. Pharmacol. — 1977. — Vol. 26. — P. 2091-2094.

Е.В.Вельчинская. Химические модификации молекулы имидазола. Киев, Украина.

Ключевые слова: имидазол, фторотан, токсичность, биологическая активность, краун-эфир.

Описан новый препаративный метод синтеза в условиях катализа 18-краун-6-комплексом оригинальных гетероциклов на основе имидазола и фторсодержащего синтона — фторотана. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии. Установлено, что синтезированные моно- и бис-производные имидазола относятся к малотоксичным: значения ЛД₅₀ их находятся в интервале от 278 мг/кг до 226 мг/кг. Можно прогнозировать, что новые замещенные имидазолы с фрагментом молекулы фторотана являются перспективными для дальнейшего изучения как соединения с потенциальной биологической активностью.

E.V.Welchinska. Chemical modifications of molecular of imidazole. Kyiv, Ukraine.

Key words: imidazole, ftorotan, toxicity, biological activity, crown-ethers.

A new convenient method for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of imidazole and fluoric containing sinton — phtorotane was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and NMR¹H-spectra. It was discovered that mono- and bis-derivatives of imidazole which synthesized applies to a little toxic preparations: its LD₅₀ are at the interval from 278 mg/kg to 226 mg/kg. It may be prognoses that new substituted imidazoles with fragment of phtorotanes molecular are perspective for the future investigation as compounds with potential biological activity.

Надійшла до редакції 17.10.2010 р.