



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **135600** (13) **U**
(51) МПК (2019.01)
C07D 487/00
A61P 35/00
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

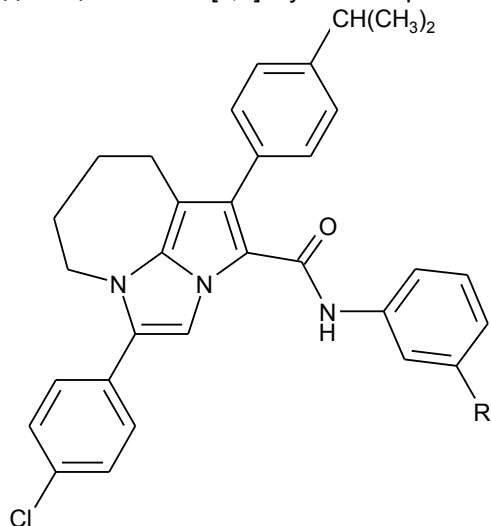
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2019 00685	(72) Винахідник(и): Демченко Сергій Анатолійович (UA), Федченкова Юлія Анатоліївна (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.01.2019	(73) Власник(и): НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ, вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2019	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2019, Бюл.№ 13	

(54) 3-R-ФЕНІЛАМІДИ 1-(4¹-ІЗОПРОПІЛФЕНІЛ)-4-(4²-ХЛОРОФЕНІЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,4А-ДІАЗАЦИКЛОПЕНТА[С,Д]АЗУЛЕН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО МАЮТЬ ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ ЩОДО КЛІТИН РС-3 РАКУ ПРОСТАТИ

(57) Реферат:

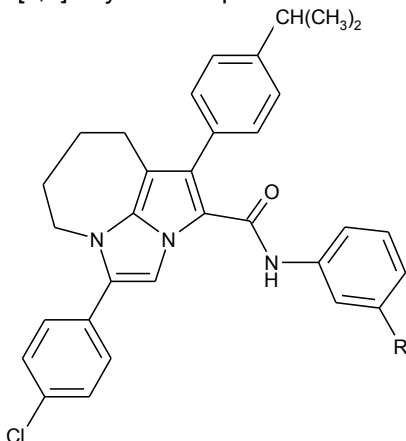
3-R-феніламіди 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с,д]азулен-2-карбонової кислоти:



де R=CH₃, OCH₃,
що мають протипухлинну активність щодо клітин РС-3 раку простати.

UA 135600 U

Корисна модель належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активних 3-R-феніламідів 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с,д]-азулен-2-карбонової кислоти:



5 де R=CH₃, OCH₃,

які проявляють виражену протипухлинну активність щодо клітин PC-3 раку простати.

Проблема профілактики та лікування злоякісних новоутворень є однією з найважливіших у фармації та медицині. Це зумовлено ростом захворювань і високою смертністю від злоякісних пухлин в усіх країнах світу. Згідно зі статистичними даними, щорічно від раку вмирає більше 2
10 млн. осіб [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозує збільшення цих захворювань кожного року на 5 % від населення планети [2]. У зв'язку з несприятливою екологічною ситуацією в Україні, ці показники можуть бути й значно вищими. На сьогодні серед захворювань українців злоякісні пухлини посідають друге місце серед причин смерті населення [1].

15 На сьогодні в нашій країні використовуються для лікування онкологічних захворювань близько 350 препаратів, 13 % з яких є препаратами вітчизняного виробництва. Лише третина із зазначених є протипухлинними засобами, а решта - для супровідної терапії [2].

Протибластомні препарати, як правило, мають широкий спектр дії. Так, похідні нітрозосечовини застосовують при лейкемії, лімфомах, злоякісній меланомі, раку головного
20 мозку, легенів, лімфогранулематозу тощо. Побічними реакціями, що реєструються при застосуванні, наприклад, Ломустину, є лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, легеневий фіброз, інфільтрація легенів, флебіти, пригнічення кровотворення, алопеція, нудота, блювання тощо [3]. Отже, протипухлинні засоби мають низьку селективну дію, тобто спричиняють токсичну дію не лише на вражені хворобою клітини і тканини живого організму, а й на здорові також [4].

25 Застосування протибластомних засобів забезпечує виражений клінічний ефект від 20 % до 80 %, але ремісія може спостерігатися до 2-3 років. Широке застосування набули адриабластин, вінкристин, метотрексат, циклофосфан та інші. Ці протипухлинні засоби мають необхідні лікувальні властивості, але проявляють значні побічні ефекти з боку ЦНС, системи кровотворення, репродуктивної та сечовидільної систем, дерматологічні та алергічні реакції
30 тощо [5].

Сучасні технології виявлення нових мішеней впливу на пухлину та знання про доставку лікарського засобу до трансформованої клітини допомагає розробити ліки селективної дії [2].

Актуальною проблемою є розширення арсеналу протипухлинних препаратів селективної дії.

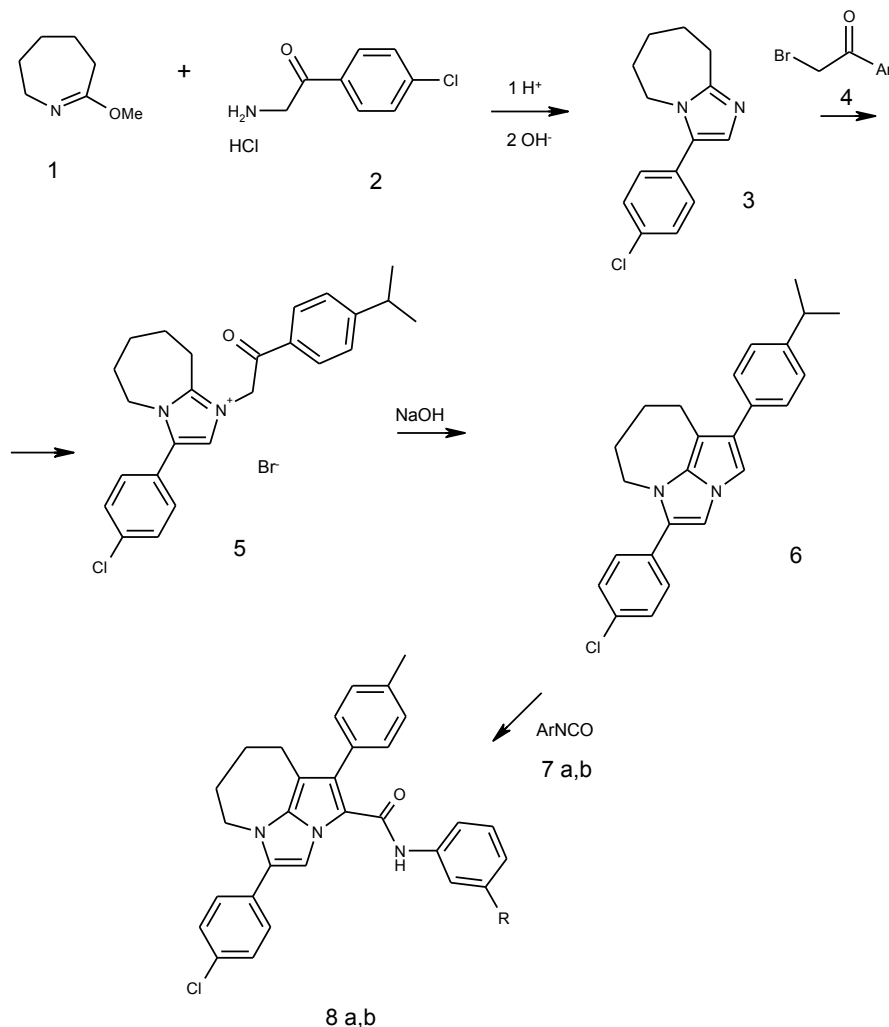
35 Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби в першу чергу пов'язано із створенням нових, ефективних протипухлинних препаратів на основі похідних азуленів [6-11].

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нових речовин, що проявляють протипухлинну активність та здатність пригнічувати ріст клітин PC-3 раку простати.

40 Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нових хімічних речовин - 3-R-феніламідів 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с,д]-азулен-2-карбонової кислоти 8a та 8b, що проявляють протипухлинну активність щодо клітин PC-3 раку простати.

Заявлені 3-R-феніламіди 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с,д]-азулен-2-карбонової кислоти 8a та 8b одержують з високими виходами при використанні відомих синтетичних підходів у декілька стадій, за наступною схемою:

45



де 8R=a)CH₃,b)OCH₃

Приклади конкретного виконання.

5 2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін 1 одержано алкілуванням капролактаму диметилсульфатом за методом [12]. Хлорідрат α -аміно-4-хлорацетофенону одержано за методом [13] взаємодією α -бром-4-хлорацето-фенону з гексаметилентетраміном та подальшою обробкою уротропінового комплексу хлоридною кислотою. 3-(4-Хлорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін 3 було одержано за методиками [14, 15].

10 Приклад 1. Синтез 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с,д]азулену 6. До розчину 4,93 г (0,02 моль) 3-(4-хлорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепіну 3 в 150 мл етилацетату при перемішуванні додавали 4,2 г (0,02 моль) α -бром-4-ізопропілацетофенону 4. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником одну годину. Осад солі 5, що утворилась, відфільтровували. Без ідентифікації та подальшої очистки до неї приливали 50 мл 5% розчину NaOH і кип'ятили реакційну суміш 3 години. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили. Кристалізували з бензену. Вихід 3,35 г (43%). Знайдено, %: N 7,32, C₂₅H₂₅ClN₂. Вирахувано, %: N 7,20. ЯМР ¹H (δ, м.ч., DMSO-d₆): 1,33 (д, 6H, CH(CH₃)₂), 1,89 (м, 2H, CH₂), 2,05 (м, 2H, CH₂), 2,53 (м, 2H, CH₂), 3,06 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 3,95 (м, 2H, CH₂), 6,85 (с, 1H, 2-CH), 7,40 та 7,52 (д-д, 4H, C₆H₄, J=7,8 Гц), 7,49 (с, 1H, 3-CH), 7,57 та 7,63 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8,7 Гц).

25 Приклад 2. Синтез (3-метилфеніл)аміду 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с, д]азулен-2-карбонової кислоти 8 а. Суміш 1,94 г (0,005 моль) 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с,д]азулену 6 та 0,67 г (0,005 моль) мета-толілізоціанату 7 а в 100 мл сухого бензену кип'ятили із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід 1,93 г (74%). T_{пл.}=204-205 °С. Знайдено, %: N 8,21, C₃₃H₃₂ClN₃O. Вирахувано, %: N 8,04. ЯМР ¹H (δ, м.ч., DMSO-d₆): 1,32 (д, 6H, CH(CH₃)₂),

1,89 (м, 2Н, СН₂), 2,04 (м, 2Н, СН₂), 2, NH), 6,71-7,07 (м, 4Н, С₆Н₄), 7,42 та 7,50 (д-д, 4Н, С₆Н₄, J=7,8 Гц), 7,59 та 7,66 (д-д, 4Н, С₆Н₄, J=8,7 Гц), 7,95 (с, 1Н, 3-СН).

Приклад 3. Синтез (3-метоксифеніл)аміду 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с, d]азулен-2-карбонової кислоти 8 b одержано аналогічно прикладу 2 із 1,94 г (0.005 моль) 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діаза-ціклопента[с, d]азулену 6 та 0,75 г (0,005 моль) мета-метоксифенілізоціанату 7 b. Вихід 1,93 г (77 %). T_{пл.}=220-222 °С. Знайдено, %: N 7,), 1,88 (м, 2Н, СН₂), 2,05 (м, 2Н, СН₂), 2,53 (м, 2Н, СН₂), 3,04 (м, 1Н, СН(СН₃)₂), 3,65 (с, 3Н, ОСН₃), 3,94 (м, 2Н, СН₂), 6,39-7,04 (м, 4Н, С₆Н₄), 6,83 (уш.с, 1Н, NH), 7,41 та 7,49 (д-д, 4Н, С₆Н₄, J=7,8 Гц), 7,58 та 7,65 (д-д, 4Н, С₆Н₄, J=8,7 Гц), 7,94 (с, 1Н, 3-СН).

Приклад 4. Протипухлинна активність (3-R-феніл)амідів 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с, d]азулен-2-карбонової кислоти 8 а та 8 b вивчалась у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

Фармакологічний скринінг (прескринінг) полягав у дослідженні протипухлинної активності сполук in vitro на лініях клітин РС-3 раку простати за дії досліджуваної речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л за стандартною процедурою [16] оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук методом флуоресцентного зафарбування (барвник - сульфородамін Б). Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин РС-3 раку простати у порівнянні з контролем - 5-флуорурацилом. Одержані значення показують наскільки досліджувані сполуки є більш ефективними у пригніченні росту ракових клітин у порівнянні з контролем, а саме: (3-метилфеніл)амід 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопентан-[с, d]азулен-2-карбонової кислоти 8а на 52,32 % більш ефективний проти клітин РС-3 раку простати, ніж 5-флуорурацил, а (3-метоксифеніл)амід 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с, d]азулен-2-карбонової кислоти 8b - на 3,93 %.

Таким чином, можна зробити висновок, що (3-R-феніл)аміди 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[с, d]азулен-2-карбонової кислоти селективно та ефективніше інгібують ріст клітин РС-3 раку простати порівняно зі стандартом - 5-фторурацилом. Одержані дані дозволяють розглядати запропоновані біологічно активні сполуки як основу для створення нових ефективних протипухлинних засобів для лікування раку простати.

Джерела інформації:

1. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту. Режим доступу: https://pidruchniki.com/75763/meditsina/antiblastomni_zasobi

2. Вітчизняні протипухлинні препарати: аналіз сьогодення та погляд в майбутнє. <https://www.apteka.ua/article/33889>

3. Ломустин Медак. Режим доступу: <https://tabletki.ua/Ломустин-медак>

4. Протипухлинні препарати. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/>

5. Протипухлинні засоби. Режим доступу: <http://dmupharm.pp.ua/index.php/temi/20khimioterapevtichni-zasobi-riznikh-grup/228-protipukhlinni-zasobi>.

6. Патент на корисну модель № 117545 Україна, МПК (2017.01) С07D 487/00, А61Р 35/00. 1-Феніл-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а, 8а-триазаціклопента[с, d]азулені, що мають протипухлинну активність //Демченко С.А., Колесніков О.В., Демченко А.М., Бобкова Л.С. - № u201701123; Заявл. 07.02.2017; Опубл. 26.06.2017, Бюл. № 12.

7. Патент на корисну модель № 118189 Україна, МПК (2017.01) С07D 417/00. 1-(2-Ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а, 8а-триазаціклопента[с, d]азулені, що мають протипухлинну активність //Демченко С.А., Дудник А.Є., Бухтіарова Т.А., Демченко А.М., Бобкова Л.С. -№ и 2017 02036; Заявл. 02.03.2017; Опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14.

8. Патент на корисну модель № 120100 Україна, МПК (2017.01) С07D 487/00, А 61Р 35/00. 4-Арил-1-феноксиметил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а, 8а-триаза-ціклопента[с, d]азулені, що мають протипухлинну активність //Демченко С.А., Волочнюк Д.М., Демченко А.М., Бобкова Л.С. - № u201703603; Заявл. 13.04.2017; Опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20.

9. Патент на корисну модель № 121779 Україна, МПК (2006) С07D 487/00, А 61Р 35/00. 1-(2¹-Метоксифеніл)амінометил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а, 8а-триазаціклопента[с, d] азулен, що має протипухлинну активність //Демченко С.А., Бобкова Л.С., Бухтіарова Т.А., Демченко А.М. - № u201707644; Заявл. 19.07.2017; Опубл. 11.12.2017, Бюл. № 23.

10. Патент на корисну модель № 121780 Україна, МПК (2006) С07D 487/00, А07В 43/00. 1-Ариламінметил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а, 8а-триаза-ціклопента[с, d]азулені, що

проявляють анальгетичну активність //Демченко С.А., Серединська Н.М., Бухтіарова Т.А., Бобкова Л.С, Демченко А.М. - № u201707646; Заявл. 19.07.2017; Опубл. 11.12.2017, Бюл. № 23.

11. Патент на винахід №115750 Україна, МПК (2006): C07D 487/06 (2006.01), A61K 31/343 (2006.01), A61P 35/00, C07C 13/52 (2006.01). 1-Феніл-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а, 8а-триазациклопента[с, d]азулені, що мають протипухлинну активність //Демченко С.А., Колесніков О.В., Демченко А.М., Бобкова Л.С. - № a201701124; Заявл. 07.02.2017; Опубл. 11.12.2017, Бюл. № 23.

12. Граник В.Г., Жидкова А.М., Курятов Н.С и др. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом //ХГС - 1973. - № 11. - С. 1532-1535.

13. You Reiteng. Синтез хлоргидрата ос-аминоацетофенона и его пара-замещенных производных //Хуисюе шицзи. Chem. Reagents. - 1986. - 8, № 5. - P. 302-325. Цит. по: РЖХимия. - 1987, - 13Ж182.

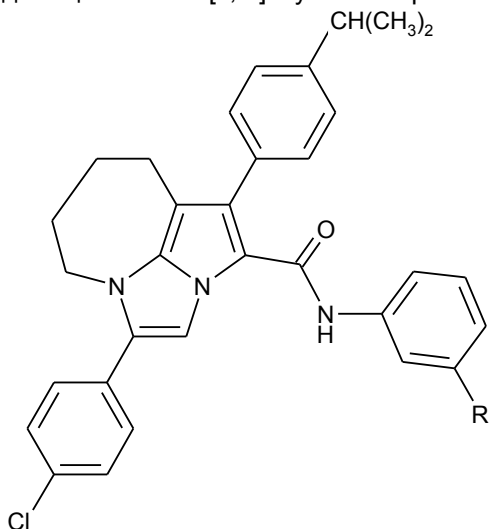
14. Claxton G.P., Grisar J.M., Martin J., Wiech NX. Cyclization of lactimide ketones to imidazo[1,2-a]azacycloalkanes with hypoglycemic activity //J. Med. Chem. - 1974. - 17, № 3. - P. 364-7.

15. Kovtunen V.A., Nazarenko K.G., Demchenko A.M. The Derivatives of the 2a, 4a-Diazacyclopenta[с, d]azulene//Tetrahedron. - 1996. - 52, № 29. - P. 9835-9840.

16. Beverly A. Teicher, Paul A. Andrews. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical. - Medical. - 2004. - V. 1. - 450 p.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

3-R-феніламіді 1-(4¹-ізопропілфеніл)-4-(4²-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазациклопента[с, d]азулен-2-карбонової кислоти:



де R=CH₃, OCH₃,

що мають протипухлинну активність щодо клітин РС-3 раку простати.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601