



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116314** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

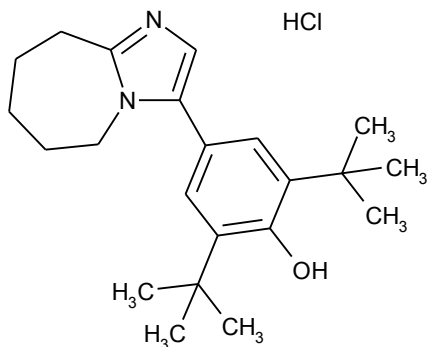
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 13047	(72) Винахідник(и): Демченко Сергій Анатолійович (UA), Бобкова Людмила Станіславівна (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.12.2016	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Єжена Потьє, 14, м. Київ, 03680 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.05.2017	(74) Представник: Шаповаленко Світлана Лазарівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2017, Бюл.№ 9	

(54) ГІДРОХЛОРИД 2,6-ДИТРЕТБУТИЛ-4-(6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5Н-ІМІДАЗО[1,2-а] АЗЕПІН-3-ІЛ)ФЕНОЛУ, ЩО МАЄ ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ

(57) Реферат:

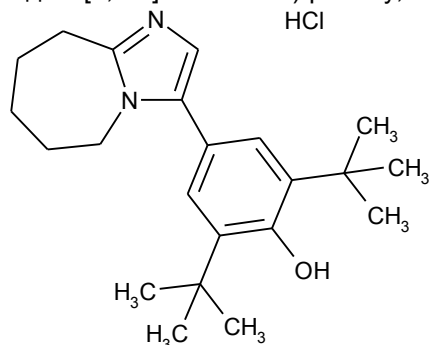
Гідрохлорид 2,6-дитретбутил-4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін-3-іл)фенолу



що має протипухлинні властивості.

UA 116314 U

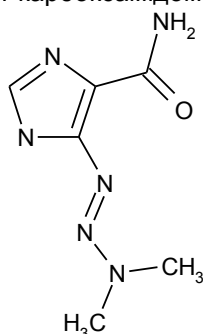
Корисна модель належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активного гідрохлориду 2,6-дитретбутил-4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін-3-іл)фенолу, що має формулу:



5 Зазначена сполука проявляє протипухлинну активність та може бути використана при лікуванні меланоми.

Перелік сучасних фармацевтичних субстанцій, що призводить до досягнення паліативного ефекту та зменшення пухлини і відповідно до клінічної ремісії, досить широкий і налічує понад 40 протипухлинних препаратів, активних при різних формах злоякісних утворень. Відомі протипухлинні препарати мають різний механізм дії і застосовуються у відповідних схемах лікування. При цьому виражений клінічний ефект складає від 20 % до 80 %. В окремих випадках ремісія складає до 2 років, а понад 10 % хворих мають ремісію понад 3 роки. Широке застосування набули детіцен, метатрексат, вінкрисдин, адриабластин. Лікарські засоби, що перелічені, мають необхідні лікувальні властивості, але проявляють значні побічні ефекти, що супроводжується розвитком патологічних процесів в організмі.

15 Так, лікарський засіб детіцен є похідним імідазолу, а саме: 5-диметиламіноазо-3Н-імідазол-4-карбоксамідом формули:



20 Він виявляє активність проти меланоми, лімфогранулематозу, саркоми матки, раку легенів та щитовидної залози. [1]

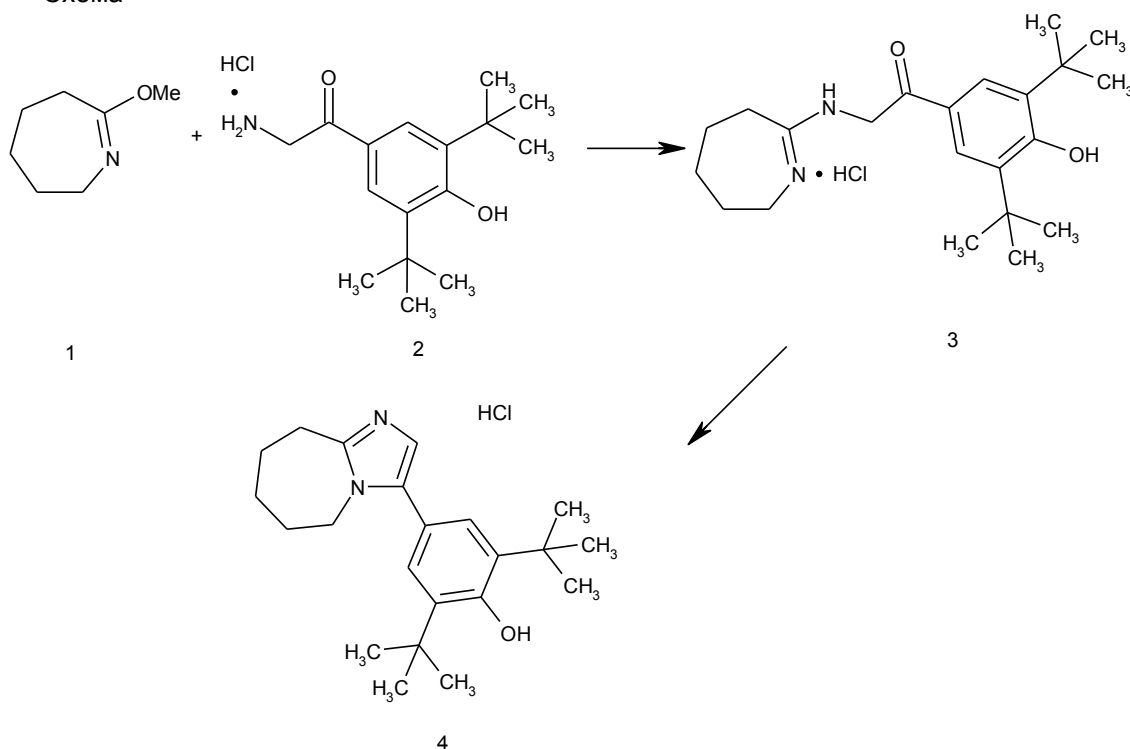
Застосування детіцену може супроводжуватися розладами травної системи, а саме: зниженням апетиту, стоматитом, тошнотою, блювотою, діареєю. В окремих випадках він викликає гепатонекроз, що обумовлений оклюзією внутрішньопечінкових вен; можливі, навіть, летальні випадки. Крім вищезазначених побічних проявів, застосування препарату може викликати анемію, гранулоцитопенію, тромбоцитопенію, лейкопенію, головний біль, порушення зору, судороги, астенію тощо. При тривалому застосуванні збільшується ризик виникнення новоутворень. Цей препарат стає активним після метаболізму в печінці внаслідок вивільнення діазометану, який ковалентно зв'язується з SH-групами біомолекул. За рахунок утворення комплексів з карбонієвими йонами він блокує синтез РНК та ДНК, що, в свою чергу, призводить до зупинки мітозу клітин.

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нової речовини, що проявляє високу протипухлинну активність - здатність пригнічувати ріст клітин меланоми LOX IMVI, MALME-3M, M146 MDA-MB-435, SK-MEL-28, SK-MeL-5, UACC-257 та UACC-62.

35 Поставлена задача вирішується тим, що синтез нової хімічної речовини - гідрохлориду 2,6-дитретбутил-4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін-3-іл)фенолу.

Заявлену сполуку одержують з високими виходами шляхом конденсації 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-азепіну 1 [2] з гідрохлоридом α -аміно-(3,5-дитрет-бутил-4-гідроксифеніл)-ацетофенону 2 [3] та подальшої циклізації проміжної солі 3 кип'ятінням останньої в водному розчині (схема):

Схема



Приклади конкретного виконання.

Приклад 1. Гідрохлорид 2,6-дитретбутил-4-(6,7,8,9-гстрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін-3-їл)фенолу: Суміш 6.0 г (0,02 моля) гідрохлориду α-аміно-(3,5-дитретбутил-4-гідроксифеніл)-ацетофенону та 6.0 мл 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-азепіну ретельно перемішують та витримують 24 години при температурі 20 °С. Після цього реакційну суміш розтирають з етером та відфільтровують. Осад, що утворився без додаткового очищення, розчиняють в 100 мл води, додають 3 мл концентрованої хлоридної кислоти і кип'яють із зворотним холодильником протягом 2 годин. Після чого суміш упарюють досуха і кристалізують із пропанолу-2. Вихід 5.58 г (74 %), т.пл.=211-2 °С. Знайдено, %: N=7.31 Cl=9.59 C₂₂H₃₃ClN₂O. Вирахувано, %: N=7.43 Cl=9.42. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1.44 (м, 18Н, 2С(CH₃)₃), 1.85 (м, 4Н, CH₂CH₂), 2.00 (м, 2Н, CH₂), 3.33 (м, 2Н, 7-CH₂), 4.20 (м, 2Н, 5-CH₂), 7.09 (с, 2Н, C₆H₂), 7.13 (с, 1Н, OH), 7.30 (с, 2Н, 2-CH), 15.9 (уш.с, 1Н, HCl).

Приклад 2. Для визначення протипухлинної активності гідрохлориду 2,6-дитретбутил-4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін-3-їл)фенолу дослідження проведено in vitro на лініях ракових клітин меланоми при дії речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л за стандартною процедурою [4] оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук методом флуоресцентного зафарбування (барвник - сульфородамін Б), виконаних у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program. Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин раку у порівнянні з контролем - 5-флуорурацилом. Наведені у таблиці значення показують на скільки досліджувана сполука є більш ефективною у пригніченні росту ракових клітин у порівнянні з 5-фторурацилом.

Визначення проводили високочутливим флюорометричним методом, кількісно оцінюючи інтенсивність кольору флуоресцентного випромінювання (барвник - сульфородамін Б) через 48 год. опромінення клітини зі сполукою, що тестується. Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин раку до контролю. Використана система відбору та вивчення сполук з потенційною протипухлинною активністю in vitro основана на визначенні відсотку росту клітин пухлини (PG) під впливом тестуємої сполуки, який обчислюється за однією із наступних формул:

Якщо (середня OD_{тест} - середня OD_{tzero}) > 0, тоді

PG=100 × (середнє OD_{тест} - середнє OD_{tzero}) / (середнє OD_{ctrl} - середнє OD_{tzero});

Якщо (середнє OD_{тест} - середнє OD_{tzero}) < 0, тоді

PG=100 × (середнє OD_{тест} - середнє OD_{tzero}) / середнє OD_{tzero}

де:

середнє OD_{tzero} = середня величина оптичних вимірювань густини SRB-похідних кольорів безпосередньо перед дією на клітини тестованої сполуки;

середнє OD_{test} = середня величина оптичних вимірювань густини SRB-похідних кольорів після 48 год. опромінення клітини тестованої сполуки;

5 середнє OD_{ctrl} = середня величина оптичних вимірювань густини SRB-похідних кольорів після 48 год. без будь-якої дії на клітини тестованої сполуки.

В умовах експерименту заявлений гідрохлорид 2,6-дитретбутил-4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо [1,2-а]азепін-3-іл)фенолу виявив здатність пригнічувати ріст ракових клітин меланоми у концентрації 10^{-5} моль/л: LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257 та UACC-62.

Таблиця

Протипухлинна активність гідрохлориду 2,6-дитретбутил-4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо [1,2-а]азепін-3-іл)фенолу in vitro на лініях ракових клітин меланоми при дії речовин в концентрації 10^{-5} моль/л

Лінії ракових клітин		% росту
Меланома	LOX IMVI	41.44
	MALME-3M	23.68
	M14	51.06
	MDA-MB-435	34.55
	SK-MEL-28	80.35
	SK-MEL-5	-84.60
	UACC-257	-4.34
	UACC-62	46.95

В умовах експерименту заявлена сполука у концентрації 10^{-5} моль/л виявила здатність пригнічувати ріст клітин всіх досліджуваних видів меланоми. Але найбільш ефективною вона є по відношенню до клітин меланоми SK-MeL-5 (значення складає - 84,60 %). Від'ємні значення свідчать не лише про пригнічення росту і поділу клітин, а й про їх знищення.

Таким чином, запропонована нова біологічно активна сполука, яка може бути потенційним протипухлинним засобом для лікування меланоми.

Джерела інформації:

20 1. Serrone L, Zeuli M, Sega F M et al: Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: Thirty year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 19: 21-34, 2000.

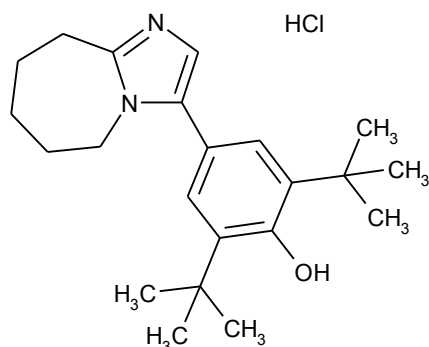
2. Граник В.Г., Жидкова А.М., Курятов Н.С. и др. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом//ХГС - 1973. - № 11. - С. 1532-1535.

25 3. Isomura, Yasuo; Sakamoto, Shuichi; Ito, Noriki; Homma, Hiroshige; Abe, Tetsushi; Kubo, Kazuo Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1984, vol.32, # 1 p. 152-165.

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

30 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гідрохлорид 2,6-дитретбутил-4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін-3-іл) фенолу



що має протипухлинні властивості.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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