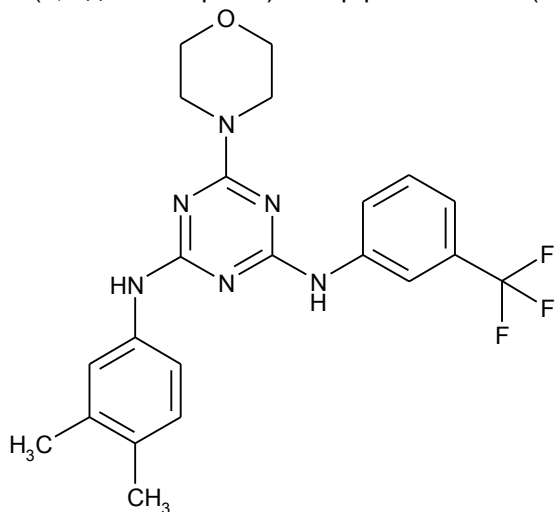




УКРАЇНА

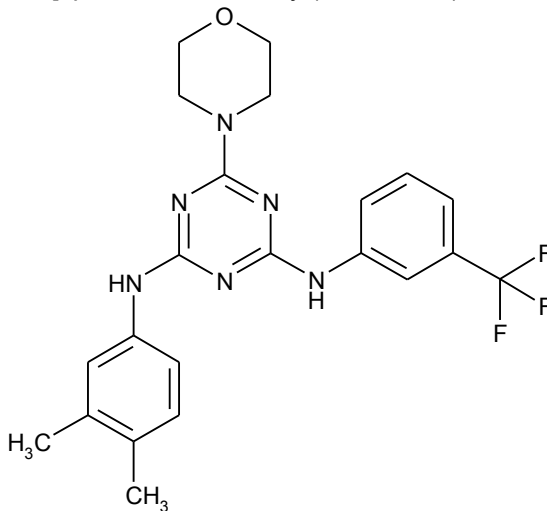
(19) **UA** (11) **117204** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)**C07D 253/065** (2006.01)**C07D 295/00****A61P 35/00****A61P 35/02** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****(21)** Номер заявки: **u 2016 11883****(22)** Дата подання заявки: **24.11.2016****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **26.06.2017****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **26.06.2017, Бюл.№ 12****(72)** Винахідник(и):**Демченко Анатолій Михайлович (UA),  
Суховерх Володимир Володимирович  
(UA),  
Барчина Олена Ігорівна (UA),  
Бобкова Людмила Станіславівна (UA)****(73)** Власник(и):**НІЖИНЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ,  
вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA)****(74)** Представник:**Москаленко Олег Вадимович****(54) N-(3,4-ДИМЕТИЛФЕНІЛ)-6-МОРФОЛІН-4-ІЛ-N<sup>1</sup>-(3<sup>1</sup>-ТРИФЛУОРОМЕТИЛФЕНІЛ)-[1,3,5]ТРИАЗИН-2,4-ДІАМІН, ЩО МАЄ ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ****(57)** Реферат:N-(3,4-диметилфеніл)-6-морфолін-4-іл-N<sup>1</sup>-(3<sup>1</sup>-трифлуорометилфеніл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамін

що має протипухлинні властивості.

UA 117204 U



Корисна модель належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активного N-(3,4-диметилфеніл)-6-морфолін-4-іл-N<sup>1</sup>-(3<sup>1</sup>-трифлуорометилфеніл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (DAM11914), що має формулу:



5       Зазначена сполука проявляє протипухлинну активність і може бути використана при лікуванні лейкемії, меланоми, дрібноклітинного раку легенів, нирок, раку товстого кишечника та пухлини молочної залози.

Захворювання на рак об'єднує більше ніж 100 хвороб, які можуть вражати будь-яку частину організму. Рак - це утворення злоякісної пухлини, що розвивається з епітеліальних клітин. Приблизно 90 % випадків захворювання дорослих людей на злоякісні пухлини є саме рак. Прикладом інших злоякісних пухлин є саркома, яка розвивається з клітин сполучної тканини. За даними ВООЗ, основними формами раку, що призводять до смерті, є: рак легенів, від якого помирає приблизно 1,3 мільйона населення планети щорічно; рак шлунка - понад 1 мільйон; рак печінки - 662 тисячі; рак товстого кишечника - 655 тисяч; рак молочної залози - 502 тисячі [1].

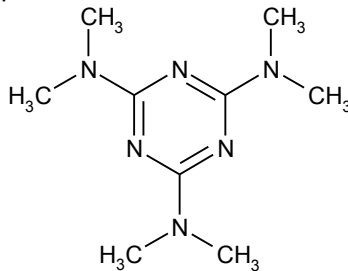
15       Тому розробка нових протибластомних засобів є нагальною проблемою сучасної фармацевтичної хімії.

На сьогодні нараховується понад 50 протипухлинних препаратів, що використовуються при лікуванні цього недугу, а потенціальних протибластомних засобів досліджено понад 500 тисяч сполук [2]. Протипухлинні препарати відрізняються один від іншого механізмом дії на хворі клітини та застосуванням у схемах лікування. При цьому виражений клінічний ефект складає лише від 20 до 80 %.

Широке застосування серед протипухлинних препаратів набули такі алкілувальні та антиметаболічні засоби, як циклофосфан, тіофосфамід, мієлосан, меркаптопурин, метатрексат, флуороурацил тощо.

25       Еталоном для порівняння протипухлинної активності заявленої сполуки використано препарат з групи антагоністів піримідинів флуороурацил (5-флуороурацил), який порушує обмін пуринів. Він гальмує синтез ДНК та частково - РНК. Флуороурацил пригнічує ріст і розвиток пухлин, а також гемопоєз. Побічними ефектами є пригнічення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), анорексія, діарея, виразковий стоматит, дерматит, ішемія міокарда, тромбофлебіт, алопеція тощо [3].

30       Аналогом за структурою є алкілюючий антинеопластичний препарат триазинової групи - Альтретамін [4]. Альтретамін - похідне s-триазиу, діючою речовиною якого є N, N,N',N'',N'''-гексаметил-1,3,5-триазинн-2,4,6-триамін:



35       Він належить до фармакотерапевтичної групи протипухлинних, імунодепресивних і супутніх (цитостатичних) засобів. Альтретамін застосовується при лікуванні раку яєчників. Протипухлинна

дія цього лікарського засобу визначається активністю його метаболітів, які утворюють ковалентні зв'язки з РНК і ДНК, та перешкоджає включенню в ДНК тимідину, порушуючи життєдіяльність і блокуючи мітоз пухлинних клітин, сповільнює їх ріст і розвиток. Препарат швидко і достатньо повно всмоктується з ШКТ, легко проходить гістогематичні бар'єри, проникає в органи і тканини з високим вмістом ліпідів (головний мозок, підшкірна жирова клітковина, сальник) та інтенсивно деметилується в печінці до пента- і тетраметилмеламіну. Виводиться він нирками протягом 24 годин у вигляді метаболітів [4].

При застосуванні Алтретаміну можуть розвиватися судомні напади, периферична невропатія, порушення настрою, сплутаність свідомості, порушення координації рухів, судомні напади, атаксія, запаморочення, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, кровоточивість, кровотечі, нудота, стоматит, виразки в порожнині рота і на губах, біль у животі, діарея, порушення функції печінки (токсичний гепатит), порушення функції нирок, хворобливе і утруднене сечовипускання, аменорея, азооспермія, грипоподібний синдром, лихоманка, розвиток інфекцій, алопеція, алергічні реакції тощо. При тривалому застосуванні можливий розвиток вторинних злоякісних пухлин [5].

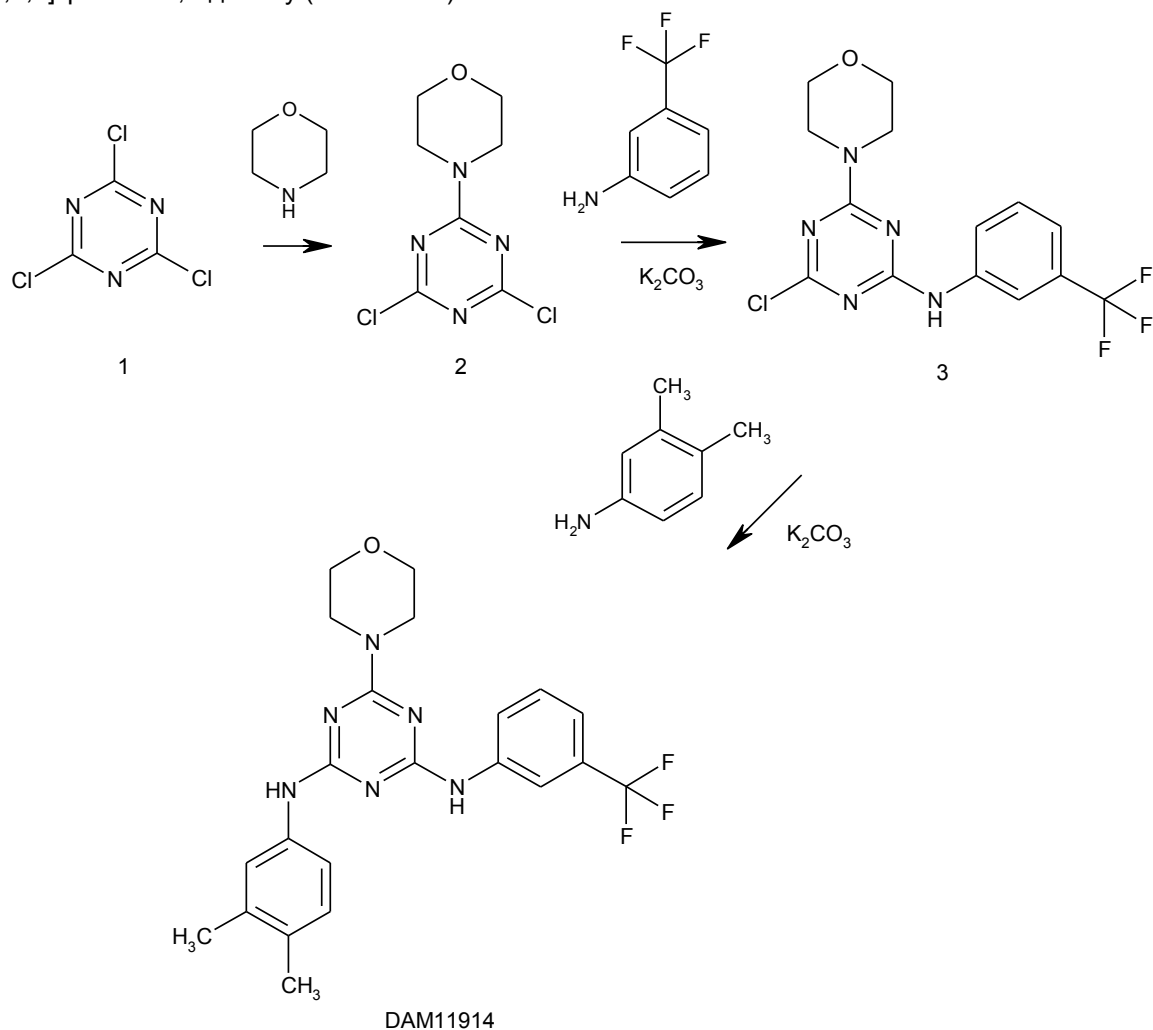
Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби, в першу чергу, пов'язано зі створенням нових, ефективних поліфункціональних протипухлинних препаратів.

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нових речовин, що проявляють протипухлинну активність - здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплюють широкий спектр онкологічних захворювань людини.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової хімічної речовини - N-(3,4-диметилфеніл)-6-морфолін-4-іл-N<sup>1</sup>-(3'-трифлуорометилфеніл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (DAM11914).

Заявлену сполуку DAM11914 одержують з високим виходом при використанні відомих синтетичних підходів у декілька стадій (схема 1).

Схема 1. Синтез N-(3,4-диметилфеніл)-6-морфолін-4-іл-N<sup>1</sup>-(3'-трифлуорометилфеніл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (DAM11914)



Приклади конкретного виконання

Приклад 1. 2,4-Дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин (2) одержано взаємодією ціанурхлориду (1) з морфоліном у ацетоні при 5 °С за методикою [6].

Приклад 2. N-(3,4-диметилфеніл)-6-морфолін-4-іл-N<sup>1</sup>-(3<sup>1</sup>-трифлуорометилфеніл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамін (DAM11914) одержано за наступною методикою. До розчину 4.7 г (0.02 моль) 2,4-дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазину (2) в 50 мл диметилформаміду при перемішуванні додали послідовно 2.76 г (0.02 моль) поташу та 3.22 г (0.02 моль) мета-трифлуорометиланіліну. Реакційну суміш перемішували за температури 20 °С дві години та вилили у 250 мл крижаної води. Осад відфільтровували, промили водою, висушили. Отримали 6.11 г 4-хлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2-іл-(3<sup>1</sup>-трифлуорометилфеніл)-амін (3), який без додаткової очистки та ідентифікації розчинили в 50 мл тетрагідрофурану. До одержаного розчину при перемішуванні додали 2.06 г (0.017 моль) 3,4-диметиланіліну та 2.36 г (0.017 моль) поташу. Реакційну суміш перемішували 4 години за температури 40 °С, охолоджували та виливали в 200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід становить 6.58 г (73 %). T<sub>пл.</sub>=175-176 °С. Знайдено, %: N=19.2 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O. Вираховано, %: N=18.9. Спектр ПМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC): 2.15 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.26 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.68 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.77 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.11-8.19 (м, 7H, ароматичні протони), 9.12 (уш.с, 1H, NH), 9.45 (уш.с, 1H, NH).

Приклад 3. Для визначення протипухлинної активності N-(3,4-диметилфеніл)-6-морфолін-4-іл-N<sup>1</sup>-(3<sup>1</sup>-трифлуорометилфеніл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (DAM11914) дослідження проведено in vitro на 60 лініях ракових клітин (лейкемії, раку легень, товстого кишечника, ЦНС, меланоми, раку яєчників, нирок, простати та молочної залози) при дії речовини в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л за стандартною процедурою [7] оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук методом флуоресцентного зафарбування (барвник - сульфородамін Б). Дослідження виконано 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-флуороурацилом. Наведені у таблиці значення показують, на скільки досліджувані сполуки є більш ефективними у пригніченні росту ракових клітин порівняно з контролем.

Визначення проводили високочутливим флюорометричним методом, кількісно оцінюючи інтенсивність кольору флуоресцентного випромінювання (барвник - сульфородамін Б) через 48 год. опромінення клітини зі сполукою, що тестується.

Використана система відбору та вивчення сполук з потенційною протипухлинною активністю in vitro базується на визначенні відсотка росту клітин пухлини (PG) під впливом сполуки, що тестується.

В умовах експерименту заявлена сполука DAM11914 у концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л виявила здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплює практично весь спектр онкологічних захворювань людини (табл.).

Таблиця

Протипухлинна активність N-(3,4-диметилфеніл)-6-морфолін-4-іл-N<sup>1</sup>-(3<sup>1</sup>-трифлуорометилфеніл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (DAM11914) in vitro на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л

Лінії ракових клітин		DAM11914
Лейкемія	CCRF-CEM	53.25
	HL-60(TB)	42.83
	K-562	7.13
	MOLT-4	53.15
	RPMI-8226	60.61
	SR	9.74
Меланома	LOX IMVI	40.64
	M14	-32.36
	MDA-MB-435	91.81
	SK-MEL-2	95.38
	SK-MEL-28	83.10
	SK-MEL-5	71.74
	UACC-257	27.75
	UACC-62	107.11

Таблиця

Протипухлинна активність N-(3,4-диметилфеніл)-6-морфолін-4-іл-N<sup>1</sup>-(3<sup>1</sup>-трифлуорометилфеніл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (DAM11914) in vitro на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л

Лінії ракових клітин		DAM11914
Дрібноклітинний рак легенів	A549/ATCC	73.94
	HOP-62	102.49
	HOP-92	66.54
	NCI-H226	101.23
	NCI-H23	100.09
	NCI-H322M	93.00
	NCI-H460	35.30
	NCI-H522	72.91
Рак простати	PC-3	57.83
	DU-145	69.97
Рак нирок	786-0	42.80
	A498	16.91
	ACHN	52.71
	CAKI-1	62.68
	RXF393	21.81
Рак товстого кишечника	SN12C	71.96
	TK-10	88.37
	UO-31	58.06
	COLO 205	40.63
	HCC-2998	47.28
	HCT-116	45.42
	HCT-15	-13.22
	HT29	17.45
Рак яєчників	KM12	58.81
	SW-620	5.31
	IGROV1	92.83
	OVCAR-3	106.41
	OVCAR-4	88.97
	OVCAR-5	74.95
	OVCAR-8	94.64
Рак кори головного мозку	NCI/ADR-RES	81.68
	SK-OV-3	95.70
	SF-268	101.40
	SF-539	75.29
	SNB-75	96.81
Рак молочної залози	U251	46.31
	MCF7	80.81
	MDA-MB-231/ATCC	66.61
	HS 578T	89.16
	BT-549	90.53
	T-47D	77.78
	MDA-MB-468	-34.43

Відповідно до наведеної таблиці, сполука DAM11914 проявила відносно лейкемії, меланоми, дрібноклітинного раку легенів, нирок, раку товстого кишечника та пухлини молочної залози більш високу протипухлинну активність, ніж препарат порівняння - 5-флуороурацил. Так, щодо клітин лейкемії HL-60(TB), K-562 та SR затримка росту пухлин вище стандарту на 57.13 %, 92.87 % та 90.26 % відповідно; меланоми - затримка росту клітин LOX IMVI та UACC-257 вище стандарту на 59.36 % і 72.25 %; дрібноклітинного раку легенів - пригнічення росту клітин NCI-H460 вище стандарту на 64.70 %; раку нирок - затримка росту клітин 786-0, ACHN, RXF 393 та

А498 вище стандарту на 57.20 %, 47.29 %, 78.19 %, та 83.09 % відповідно; товстого кишечника - пригнічення росту і поділу більшості ракових клітин вище на 41.19-82.55 %. Для клітин товстого кишечника НСТ-ракових клітин вище на 41.19-82.55 %. Для клітин товстого кишечника НСТ-15, меланому М-14 та раку молочної залози MDA-MB-468 значення складають -13.22 %, -32.36 % та -34.43 % відповідно. Від'ємні значення свідчать не лише про пригнічення росту і поділу клітин, а й про їх знищення.

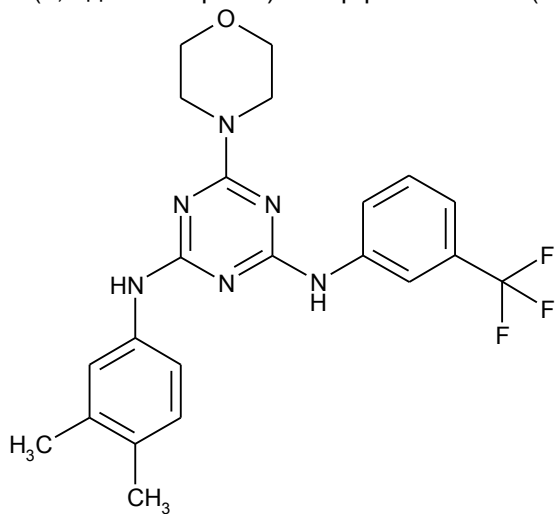
Таким чином, запропонована нова біологічно активна сполука, яка може бути потенційним протипухлинним засобом.

Джерела інформації:

1. Рак. Раковые опухоли. Режим доступу: <http://euromedicine.ru/oncology/cancer/>
2. Протипухлинні засоби. Режим доступу: <http://dmupharm.pp.ua/index.php/temi/20-khimioterapevtichni-zasobi-riznilch-grup/228-protipukhlinni-zasobi>
3. 5-Фторурацил. Режим доступу: <https://m.wikipedia.org/wiki/5-%D0%A4%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%83%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BB>
4. Режим доступу: Алтретамин. <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D1%82%D1%80%D0%B5%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD>
5. Алтретамин (Altretamine): инструкция, применение и формула. Режим доступу: [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_601.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_601.htm)
6. Treatment of prostate cancer, melanoma or hepatic cancer. ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA Patent: US2007/244110 A1, 2007.
7. Beverly A. Teicher. Paul A. Andrews. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical. - Medical. - 2004. - V. 1. - 450 p.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

N-(3,4-диметилфеніл)-6-морфолін-4-іл-N<sup>1</sup>-(3'-трифлуорометилфеніл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамін



що має протипухлинні властивості.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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