



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35653 (13) U

(51) МПК (2006)
C07D 233/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) 2-(4-АРИЛІДЕН-2,5-ДІОКСОІМІДАЗОЛІДИН-1-ІЛ)-N-АРИЛАЦЕТАМІДИ, ЩО МАЮТЬ ПРОТИЛЕЙКЕ-
МІЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u200806322

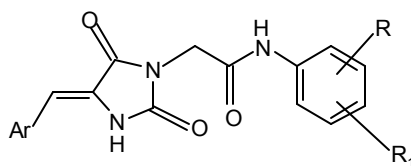
(22) 13.05.2008

(24) 25.09.2008

(46) 25.09.2008, Бюл.№ 18, 2008 р.

(72) КАМІНСЬКИЙ ДАНИЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ,
UA, ЛЕСИК РОМАН БОГДАНОВИЧ, UA, ЗІМЕН-
КОВСЬКИЙ БОРИС СЕМЕНОВИЧ, UA, НЕКТЕГ-
ЄВ ІГОР ОЛЕКСІЙОВИЧ, UA(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, UA(57) 2-(4-Ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-
арилацетаміди формули

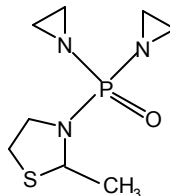
2

де Ar = C₆H₅-CH=CH, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄;
R, R₁=H, CH₃O, Cl, CF₃,
що мають протилейкемічну активність.

Корисна модель стосується синтезу органічних сполук і фармації, зокрема одержання біологічно активних 2-(4-ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-арилацетамідів, що володіють протилейкемічною активністю, і можуть бути використані в клінічній медицині як протилейкемічні лікарські засоби.

Відомі лікарські засоби з протипухлинно-протилейкемічною активністю, наприклад, метотрексат, адриабластин, доксорубіцин, цисплатин [1]. Метотрексат за структурою близький до фолеатної кислоти і є її антиметаболітом-антагоністом. В зв'язку з антифолеатним ефектом препарат пригнічує клітинний мітоз, гальмує ріст злоякісних новоутворень. Протипухлинна дія адриабластину обумовлена блокуванням матричної активності ДНК в системах ДНК-полімерази і ДНК-залежної РНК-полімерази, що приводить до порушення синтезу нуклеїнових кислот. Механізм протипухлинної дії цисплатину пов'язаний із здатністю до біфункціонального алкілювання ДНК, що пригнічує біосинтез нуклеїнових кислот. Вказані лікарські засоби мають необхідні лікувальні властивості, проте при тривалому застосуванні характерні значними побічними ефектами: анемією, лейкопенією, тромбоцитопенією, порушенням функції нирок, алергічними реакціями, діареєю, блювотою, тощо; мають протипокази при вагітності, захворюваннях печінки, нирок та кісткового мозку.

Відома також сполука формули



яка є похідною тіазолідину і застосовується для лікування хворих еритремією [1]. Описаний лікарський засіб відомий під назвою іміфос.

Однак і цей лікарський засіб має ряд недоліків, зокрема, при його застосуванні можуть розвиватись лейкопенія і тромбоцитопенія. Іміфос протипоказаний для хворих з різким виснаженням, анемією, лейкопенією та тромбоцитопенією.

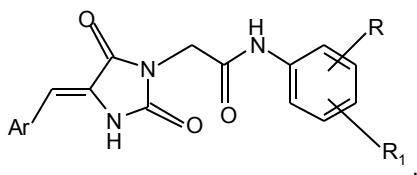
В основу корисної моделі поставлене завдання створення більш ефективних протилейкемічних засобів з меншими побічними явищами та прийнятним токсикологічним профілем.

Поставлене завдання вирішується тим, що синтезовані 2-(4-ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-арилацетаміди, формули

(13) U

(11) 35653

(19) UA



де $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-}$, $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$;
 $\text{R}, \text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3\text{O}, \text{Cl}, \text{CF}_3$,
 що володіють протилейкемічною активністю.

Синтезовані сполуки є білими або світло-жовтими кристалічними порошками, розчинними у ДМСО і ДМФА, малорозчинними в ацетатній кислоті, в спиртах і нерозчинними в етері, хлороформі, воді.

Для доказу складу і структури синтезованих сполук були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР- ^1H - та мас-спектроскопія, та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованих сполук заявленим.

Заявлені 2-(4-ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-арилацетаміди одержують з високими виходами при використанні відомих синтетичних підходів у декілька стадій, що включають синтез 5-ариліденгідантоїнів в умовах реакції Кньовенегеля, які через стадію одержання N-калійних солей вводять в реакції алкілювання з відповідними хлора-

цетамідами, що приводить до утворення цільових продуктів.

Для визначення протилейкемічної активності 2-(4-ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-арилацетамідів проведено in vitro скринінг протилейкемічної активності на 6-ти лініях ракових клітин лейкемії (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR) при дії речовин в серії 10-ти кратних розведень (концентрація 10^{-4} - 10^{-8}M) згідно зі стандартною процедурою оцінки протипухлинної активності ново-синтезованих сполук в Національному інституті раку (National Cancer Institute of National Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program згідно з договором між вказаною установою та Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького. В результаті проведених експериментальних досліджень отримали 3 дозозалежні параметри IgGI_{50} - логарифм концентрації досліджуваної речовини, яка пригнічує ріст 50% клітин, IgTGI - логарифм концентрації досліджуваної речовини, яка повністю пригнічує ріст клітин, IgLC_{50} - логарифм концентрації досліджуваної речовини, яка викликає загибель 50% клітин [2, 3, 4].

В умовах експерименту заявлені 2-(4-ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-арилацетаміди виявили високу протилейкемічну активність (результати наведені в Таблиці).

Таблиця

Протилейкемічна активність активність in vitro
 та гостра токсичність 2-(4-ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-арилацетамідів

Сполука / параметр	Клітинні лінії лейкемії						Гостра токсичність
	CCRF-CEM	HL60-TB	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR	
1 IgGI_{50} , IgTGI , IgLC_{50}	-4.87 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	-5.60 >-4.00 >-4.00	<-8.00 -5.16 -4.55	- - -	>1000
2 IgGI_{50} , IgTGI , IgLC_{50}	-6.06 >-4.00 >-4.00	-6.53 -5.70 -5.16	-5.68 >-4.00 >-4.00	-6.52 -5.49 -4.53	>-4.00 >-4.00 >-4.00	-6.51 -5.85 -5.02	>1000
2* IgGI_{50} , IgTGI , IgLC_{50}	-5.92 -5.51 -	-4.38 >-4.00 >-4.00	-5.27 >-4.00 >-4.00	-5.34 -4.62 -4.09	>-4.00 >-4.00 >-4.00	-7.71 -4.90 -4.28	-
3 IgGI_{50} , IgTGI , IgLC_{50}	-4.83 -4.50 -4.17	-4.71 -4.33 >-4.00	-4.52 >-4.00 >-4.00	-4.96 -4.55 -4.14	-4.68 -4.17 >-4.00	-5.15 -4.47 >-4.00	>1000
4 IgGI_{50} , IgTGI , IgLC_{50}	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	-4.47 >-4.00 >-4.00	870
5 IgGI_{50} , IgTGI , IgLC_{50}	>-4.00 >-4.00 >-4.00	- - -	-4.11 >-4.00 >-4.00	-4.28 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	- - -	>1000
6 IgGI_{50} , IgTGI , IgLC_{50}	-4.66 >-4.00 >-4.00	-4.34 >-4.00 >-4.00	-4.30 >-4.00 >-4.00	-4.31 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	-5.14 -4.70 -4.31	950
7 IgGI_{50} , IgTGI , IgLC_{50}	-6.71 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>-4.00 >-4.00 >-4.00	>1000

* - дані повторного паралельного дослідження

Як видно з даних, наведених у Таблиці, речовини, що заявляються, ефективно пригнічують ріст пухлинних клітин лейкемії, причому чітко прослідковується селективність впливу на певні лінії ракових клітин. Так сполука 1 володіє максимально вираженим впливом на лінії RPMI-8226 ($\text{IgGI}_{50} < -8,00$) та MOLT-4 ($\text{IgGI}_{50} = -5,60$), сполука 7 - на лінію CCRF-CEM ($\text{IgGI}_{50} = -6,71$). Натомість сполуки 3, 4, 6 виражено впливають на клітини лінії SR ($\text{IgGI}_{50} = -5,15$; $\text{IgGI}_{50} = -4,47$; $\text{IgGI}_{50} = -5,14$; відповідно). Окремо слід виокремити сполуку 2 - 2-[4-(4-хлорбензиліден)-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл]-N-(2-трифторметил-феніл)-ацетамід, яка, за даними двох паралельних досліджень, інгібує ріст усіх досліджуваних ліній лейкемії в низьких концентраціях. Слід зазначити, що сполуки, що заявляються практично не впливають, або впливають в значно меншій мірі на ріст клітин інших видів раку.

Гостру токсичність заявлених сполук вивчали за загальноприйнятою методикою [5, 6] при однократному парентеральному введенні суспензії речовин білим мишам обох статей. В результаті проведених токсикометричних досліджень встановлено, що значення LD_{50} (наведено в Таблиці) дозволяє віднести сполуки, що заявляються, до IV та V класу токсичності (малотоксичні та практично нетоксичні речовини) [6], тобто за ступенем токсичності і небезпеки вони відповідають вимогам до лікарських засобів.

Таким чином, заявлені сполуки виявляють високу протилейкемічну активність при низькому токсикометричному профілі і є перспективними протилейкемічними засобами.

Для розуміння даної корисної моделі нижче наведено приклади одержання 2-(4-ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-арилацетамідів. Сполуки синтезують в декілька етапів.

Приклад 1. Загальна методика отримання 5-ариліден-2,4-імідазолідиніонів

В круглодонну колбу поміщають по 0,02 моль гідантоїну, відповідного альдегіду (коричний, анісовий альдегід, 4-хлорбензальдегід) та безводного ацетату натрію, додають 15 мл льодяної ацетатної кислоти та кип'яють зі зворотнім холодильником протягом 4 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують та промивають водою, спиртом та ефіром. У випадку, коли осад не утворюється, реакційну суміш осаджують водою та відфільтровують утворений осад. Отримані продукти перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

Приклад 2. Загальна методика отримання N-колей 5-ариліден-2,4-імідазолідиніонів

В плоскодонну колбу поміщають 0,01 моль відповідного 5-ариліден-2,4-імідазолідиніону та суспендують в 15 мл етанолу. До отриманої суспензії додають розчин 0,01 моль гідроксиду калію в 5 мл етанолу, реакційну суміш перемішують протягом години при кімнатній температурі. Утворену калійну сіль відфільтровують. Промивають етанолом, ефіром та використовують в подальших перетвореннях без додаткової очистки.

Приклад 3. Синтез 2-[4-(4-хлорбензиліден)-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл]-N-(3-трифторметилфеніл)ацетамід, сполука 1.

У круглодонну колбу із зворотнім холодильником поміщають по 0,01 моль N-калійної солі 5-(4-хлорбензиліден)-2,4-імідазолідиніону та 2-хлор-N-(3-трифторметилфеніл)-ацетаміду, додають 15 мл ДМФА, каталітичну кількість йодиду та карбонату калію. Реакційну суміш кип'яють протягом 4 год. Продукт реакції відфільтровують після повного охолодження реакційної суміші та осадження водою. Промивають водою, етанолом та ефіром. Перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2). Вихід 57%. Білий кристалічний порошок $T_{\text{пл}} > 230^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$, Знайдено, %: N 10,00; Вираховано, %: N 9,92;

EI-MS (m/z): 425 ($\text{M}^+ + 1$).

ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,32с (2H, CH_2), 6,50с (1H, $=\text{CH}$), 7,36д, 7,62д (4H, 4-Cl- C_6H_4), 7,27д, 7,44т, 7,80д, 7,95с (4H, 3- CF_3 - C_6H_4), 10,40с, 10,86с (2H, 2* NH).

Синтез сполук 2-7 проводили аналогічно наведеному прикладу 3, використовуючи відповідний N-арилхлорацетамід та N-калійну сіль 5-ариліден-2,4-імідазолідиніону.

Сполука 2. 2-[4-(4-Хлорбензиліден)-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл]-N-(2-трифторметилфеніл)-ацетамід.

Вихід 56%. Білий кристалічний порошок $T_{\text{пл}} > 230^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$, Знайдено, %: N 10,00; Вираховано, %: N 9,92.

EI-MS (m/z): 425 ($\text{M}^+ + 1$).

ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,35с (2H, CH_2), 6,50с (1H, $=\text{CH}$), 7,38м, 7,58-7,70м (8H, аромат) 9,70с, 10,85с (2H, 2* NH).

Сполука 3. 2-[4-(4-Хлорбензиліден)-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл]-N-(4-хлорфеніл)-ацетамід.

Вихід 80%. Білий кристалічний порошок $T_{\text{пл}} > 230^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$, Знайдено, %: N 10,80; Вираховано, %: N 10,77.

EI-MS (m/z): 389 (M^+).

ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,30с (2H, CH_2), 6,50с (1H, $=\text{CH}$), 7,22д, 7,35д, 7,58д, 7,61д (8H, 2*4-Cl- C_6H_4) 10,18с, 10,85с (2H, 2* NH).

Сполука 4. N-(4-Хлорофеніл)-2-[2,5-діоксо-4-(3-фенілаліліден)-імідазолідин-1-іл]-ацетамід.

Вихід 80%. Світло-жовтий кристалічний порошок $T_{\text{пл}} > 230^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$, Знайдено, %: N 11,00; Вираховано, %: N 11,01.

EI-MS (m/z): 383 ($\text{M}^+ + 1$).

ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,27с (2H, CH_2), 6,42д, 6,95д, 7,30д (3H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 7,32т, 7,38т, 7,52д (5H, C_6H_5), 7,31д, 7,59д (4H, 4-Cl- C_6H_4), 10,36с, 11,02с (2H, 2* NH).

Сполука 5. 2-[4-(4-Метоксибензиліден)-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл]-N-(3-трифторметилфеніл)-ацетамід.

Вихід 63%. Білий кристалічний порошок $T_{\text{пл}} > 230^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ Знайдено, %: N 10,00; Вираховано, %: N 10,02.

EI-MS (m/z): 419 (M^+).

ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,82с (3H, OCH_3), 4,37с (2H, CH_2), 6,59с (1H, $=\text{CH}$), 7,00д, 7,66д (4H, 4- $\text{CH}_3\text{O}-$

C_6H_4), 7,44д, 7,59т, 7,76д, 8,06с (4Н, 3- CF_3 - C_6H_4), 10,67с, 10,83с (2Н, 2* NH).

Сполука 6. N-(2-Хлор-5-трифторметилфеніл)-2-[4-(4-метокси-бензиліден)-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл]-ацетамід.

Вихід 66%. Білий кристалічний порошок $T_{пл} > 230^\circ C$.

$C_{20}H_{15}ClF_3N_3O_4$, Знайдено, %: N 9,30; Вираховано, %: N 9,26.

ЕІ-МС (m/z): 455 ($M^+ + 1$).

ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3,80с (3Н, OCH_3), 4,45с (2Н, CH_2), 6,50с (1Н, $=CH$), 6,90д, 7,35д, 7,55д, 8,40с (7Н, аром.), 9,80с, 10,60с (2Н, 2* NH).

Сполука 7. 2-[4-(4-Метоксибензиліден)-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл]-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід.

Вихід 81%. Білий кристалічний порошок $T_{пл} > 230^\circ C$.

$C_{20}H_{19}N_3O_5$, Знайдено, %: N 11,00; Вираховано, %: N 11,02.

LC-MS 1%, (m/z): 382 (82,15) ($M^+ + 1$).

ЯМР 1H , δ м.ч.: 3,73с, 3,82с (6Н, 2* OCH_3), 4,25с (2Н, CH_2), 6,53с (1Н, $=CH$), 6,83д, 6,94д, 7,46д, 7,60д, (8Н, аром), 10,04с, 10,72с (2Н, 2* NH).

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.1 - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1998. - 560с.

2. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. II Cancer Research. - 1988. - Vol.48.-P.589-601.

3. Boyd M.R., Paull K.D. // Drug Development Research. - 1995. - Vol.34. - P.91-109.

4. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // Seminars in Oncology. - 1992. - Vol.19, №6. - P.622-638.

5. Litchfield J.T., Wilcoxon F. // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1949. Vol.96. - P.99.

6. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів Методичні рекомендації. - Київ: Авіцена, 2001. - 527с.