



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 69856

(13) U

(51) МПК

C07D 277/08 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 14201**

(22) Дата подання заявки: **01.12.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.05.2012**

(46) Публікація відомостей **10.05.2012, Бюл.№ 9**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Хирков Стефан Ванев (BG),
Гаврилюк Дмитро Ярославович (UA),
Зіменковський Борис Семенович (UA),
Лесик Роман Богданович (UA)**

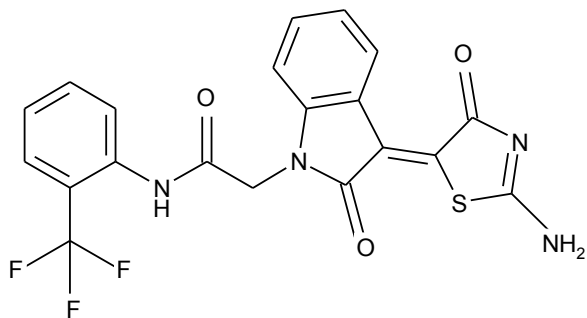
(73) Власник(и):

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА
ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна
(UA)**

(54) **2-[3-(2-АМІНО-4-ОКСО-4Н-ТІАЗОЛ-5-ІЛІДЕН)-2-ОКСО-2,3-ДИГІДРОІНДОЛ-1-ІЛ]-N-(2-ТРИФТОРОМЕТИЛФЕНІЛ)АЦЕТАМІД, ЩО ВІЯВЛЯЄ ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

2-[3-(2-Аміно-4-оксо-4Н-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід формули:



що виявляє протипухлинну активність.

UA 69856 U

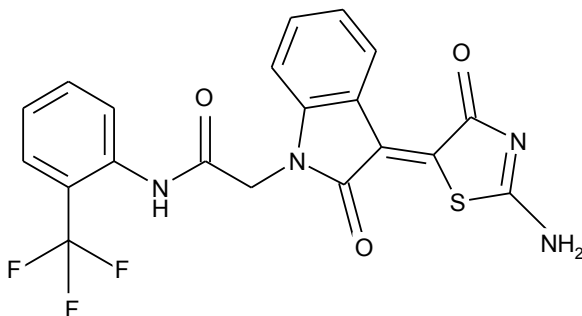
Корисна модель належить до синтезу нових гетероциклічних сполук і фармації, зокрема одержання біологічно активних сполук, що виявляють протипухлинну активність, і може бути використана в клінічній медицині як онкологічний лікарський засіб.

Відомі лікарські засоби з протипухлинною активністю, наприклад темодал [http://compendium.com.Ua/info/66818/schering-plough/temodal].

Темодал - протипухлинний препарат з алкілюючою дією, належить до похідних імідазолотетразину. Цей лікарський засіб має необхідні лікувальні властивості, проте при тривалому застосуванні у пацієнтів спостерігаються численні побічні реакції, серед яких часто відзначаються лейкопенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, анорексія, кандидоз ротової порожнини, тривога, безсоння, депресії, головокружіння, послаблення слуху тощо.

Серед гетерилзаміщених похідних 2-оксо-1H-індолу є ряд протипухлинних агентів, серед яких відомий протипухлинний засіб сутент [http://compendium.com.ua/info/171343/pfizer-inc-/sutent], який є фторовмісним похідним 2-оксо-1H-індолу з пірольним фрагментом в молекулі. Тому пошук нових синтетичних протипухлинних засобів із групи похідних 2-оксоіндолу з тiazолідиновим фрагментом є актуальним для сучасної фармацевтичної і медичної хімії.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення ефективного протипухлинного засобу з низькими побічними явищами. Поставлена задача вирішується тим, що синтезований 2-[3-(2-аміно-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід формули:



що виявляє протипухлинну активність.

Синтезована сполука є оранжевим кристалічним порошком, розчинним у ДМСО і ДМФА, малорозчинним в оцтовій кислоті, нерозчинним в спирті, ацетоні, воді та ефірі.

Для доказу складу і структури синтезованої сполуки були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР-спектроскопія (^1H), хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованої сполуки заявленій.

Заявлену сполуку одержують взаємодією 2-аміно-4-оксо-4H-тіазолідину з 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамідом в умовах реакції Кньюенагеля. Реакцію проводять в середовищі оцтової кислоти в присутності безводного ацетату натрію як каталізатора.

Для визначення активності 2-[3-(2-аміно-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетаміду попередньо проведено прескринінг протипухлинної активності на 60 ліній ракових клітин людини, діючи на них лише однією дозою препарату (10^{-5} моль/л) [A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. J. Nat. Cancer Inst. 1991,83(11), 757-766].

За результатами прескринінгу 2-[3-(2-аміно-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетаміду встановлено, що середнє значення відсотку росту клітин відносно контролю становить 58,63% та зазначена сполука характеризується високою специфічністю дії (цитотоксичним ефектом) до окремих ліній недрібноклітинного раку легень (NCI-H460: -60,82%), епітеліального раку (SW-620: -37,70%), меланоми (MDA-MB-435: -12,43%) та раку молочної залози (T-47D: -15,32%).

На основі високих результатів прескринінгу проведено ґрунтовний протипухлинний in vitro скринінг [R. H. Shoemaker. The NCI60 Human Tumour Cell Line Anticancer Drug Screen. Nature Reviews / Cancer, 2006, 6, 813-823], який полягав у тестуванні сполуки, що заявляється, на 60 ліній людських ракових клітин у 5 концентраціях при 10-кратному розведенні.

Протиракова активність 2-[3-(2-аміно-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетаміду вивчалась на клітинних лініях лейкемії (Leukemia) (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), недрібноклітинного раку легень (Non-Small Cell Lung Cancer) (A549/ATCC, EK VX, HOP-62, HOP-92, NCI-H23, NCI-H226, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), епітеліального раку (Colon Cancer) (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15,

HT-29, KM12, SW-620), раку ЦНС (CNS Cancer) (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (Melanoma) (LOX IMVI, M14, MALME-3M, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (Ovarian Cancer) (IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), раку нирок (Renal Cancer) (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), раку простати (Prostate Cancer) (PC-3, DU-145), раку молочної залози (Breast Cancer) (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-468, BT-549, T-47D).

В умовах експерименту 2-[3-(2-аміно-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід проявив високу протипухлинну активність при тестуванні на 60 лініях пухлинних клітин в інгредієнті концентрацій 10^{-4} – 10^{-8} моль/л, як наведено в таблиці.

Таблиця

Протипухлинна активність 2-[3-(2-аміно-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетаміду

Лінія клітин раку		Протиракова активність in vitro	
		Ig GI ₅₀	Ig TGI
1	2	3	4
Лейкемія (Leukemia)	CCRF-CEM	-4,83	-4,21
	HL-60(TB)	> -4,00	> -4,00
	K-562	-5,19	> -4,00
	MOLT-4	> -4,00	> -4,00
	RPMI-8226	> -4,00	> -4,00
	SR	-6,23	-5,31
Недрібноклітинний рак легень (Non-Small Cell Lung Cancer)	A549/ATCC	-5,62	-4,94
	EKVX	-4,96	> -4,00
	HOP-62	-5,44	-4,85
	HOP-92	-5,45	-4,69
	NCI-H23	-4,98	-4,60
	NCI-H226	-4,55	> -4,00
	NCI-H322M	-4,72	> -4,00
	NCI-H460	-5,96	-5,42
Епітеліальний рак (Colon cancer)	NCI-H522	-5,35	-4,70
	COLO 205	> -4,00	> -4,00
	HCC-2998	-5,14	> -4,00
	HCT-116	-5,87	-5,47
	HCT-15	> -4,00	> -4,00
	HT-29	-5,41	> -4,00
	KM12	-5,61	-4,19
	SW-620	-5,90	-5,45
Рак ЦНС (CNS Cancer)	SF-268	-5,51	-4,75
	SF-295	-4,90	-4,51
	SF-539	-4,89	-4,12
	SNB-19	-5,34	-4,80
	SNB-75	-5,45	-4,79
	U251	-5,72	-5,19
Меланома (Melanoma)	LOXIMVI	-5,05	> -4,00
	M14	-5,17	-4,25
	MALME-3M	-4,89	-4,22
	MDA-MB-435	-5,87	-5,34
	SK-MEL-2	-4,54	-4,02
	SK-MEL-28	-5,26	-4,63
	SK-MEL-5	> -4,00	> -4,00
	UACC-257	> -4,00	> -4,00
	UACC-62	-4,85	-4,29
Рак яєчників (Ovarian Cancer)	IGROV1	-4,61	> -4,00
	OVCAR-3	-5,73	-5,33
	OVCAR-4	-5,33	> -4,00
	OVCAR-5	-4,52	> -4,00

	OVCAR-8	-5,78	-4,99
	NCI/ADR-RES	> -4,00	> -4,00
	SK-OV-3	-5,35	-4,83
Рак нирок (Renal Cancer)	786-0	-5,26	-4,49
	A498	-4,47	> -4,00
	ACHN	-4,57	> -4,00
	CAKI-1	> -4,00	> -4,00
	RXF393	-4,98	-4,59
	SN12C	-4,98	-4,46
	TK-10	-5,06	-4,59
	UO-31	> -4,00	> -4,00
Рак простати (Prostate Cancer)	PC-3	-5,60	-4,52
	DU-145	-5,53	-4,28
Рак молочної залози (Breast Cancer)	MCF7	-5,69	-4,77
	MDA-MB-231/ATCC	-4,84	-4,37
	HS 578T	-4,70	> -4,00
	BT-549	-4,58	-4,05
	MDA-MB-468	-5,65	-4,83
	T-47D	-5,87	-5,84

Як видно з отриманих даних, речовина, що заявляється, у концентрації менше 10^{-4} моль/л пригнічує ріст пухлинних клітин на 50% на 50 з 60 досліджуваних ліній та створює повне інгібування росту пухлинних клітин у концентрації менше 10^{-4} моль/л на 37 з 60 досліджуваних ліній.

Таким чином, сполука, що заявляється, проявляє високу протипухлинну активність і є перспективним протираковим засобом.

Для розуміння запропонованої корисної моделі нижче наведено приклад одержання 2-[3-(2-аміно-4-оксо-4Н-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетаміду. Сполуку синтезують таким чином.

Синтез 2-[3-(2-аміно-4-оксо-4Н-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетаміду. Суміш 0,003 моль 2-аміно-4-тіазолідинону, 0,0033 моль 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-1У-(2-трифторофенілметил)ацетаміду, 0,003 моль ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 3 год. в колбі із зворотнім холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром і перекристалізують з суміші ДМФА-ЕіОН (1:2). Одержують оранжевий порошок з $T_{\text{топл.}}$ 296-298°C, вихід - 73%.

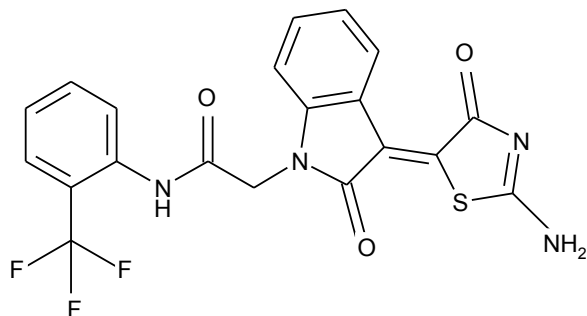
Знайдено, %: N 12,36; S 7,42. $C_{20}H_{13}F_3N_4O_3S$.

Вирахувано, %: N 12,55; S 7,18.

ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4,69с (2H, CH_2), 3,74с (3H, CH_3), 6,99д (1H, J = 7,8 Гц, аром.), 7,12т (1H, J = 7,5 Гц, аром.), 7,41-7,53м (4H, аром.), 7,66т (1H, J = 7,5 Гц, аром.), 7,72д (1H, J = 7,7 Гц, аром.), 9,04д, 9,22шс, 9,45шс (1H, NH_2), 9,86с (1H, NH). ESI-MS m/z 447,8 ($M+H$)⁺.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-[3-(2-Аміно-4-оксо-4Н-тіазол-5-іліден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід формули:



що виявляє протипухлинну активність.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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

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