



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 69858

(13) U

(51) МПК

C07D 277/08 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 14203**

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

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

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

(72) Винахідник(и):

**Лелюх Мар'ян Іванович (UA),  
Гаврилюк Дмитро Ярославович (UA),  
Зіменковський Борис Семенович (UA),  
Лесик Роман Богданович (UA)**

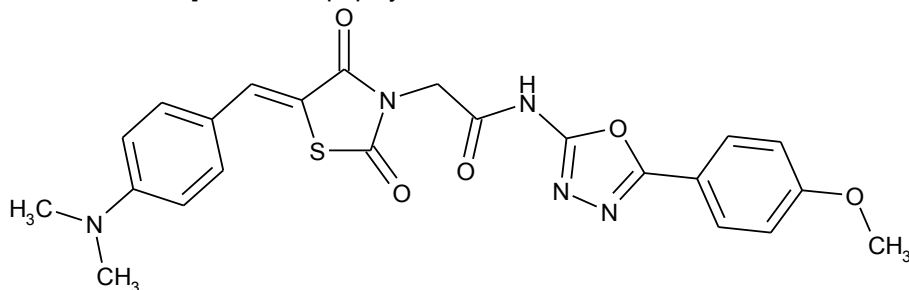
(73) Власник(и):

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

(54) **2-[5-(4-ДИМЕТИЛАМІНОБЕНЗИЛІДЕН)-2,4-ДІОКСОТІАЗОЛІДИН-3-ІЛ]-N-[5-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ]АЦЕТАМІД, ЩО ВИЯВЛЯЄ ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

2-[5-(4-Диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетамід формули:



що виявляє протипухлинну активність.

UA 69858 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.

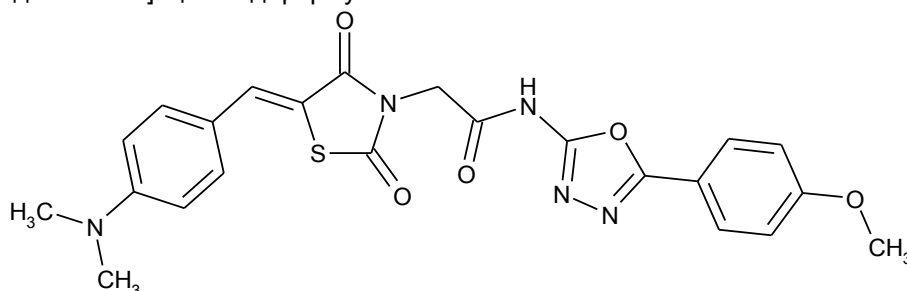
Відомі лікарські засоби з протипухлинною активністю, наприклад, мюстофоран [Компендиум 2010 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2010. - С. Л-1023-Л-1024]. Мюстофоран - цитостатичний антимітотичний засіб, за хімічною будовою належить до похідних нітрососечовини з алкілюючою та карбамілюючою дією. Цей лікарський засіб має необхідні лікувальні властивості, проте при його тривалому прийманні у пацієнтів спостерігаються численні побічні реакції, основні з яких мають гематологічний характер. При цьому можуть уражатись три лінії клітин крові, що супроводжується виникненням анемії, а також тромбоцитопенії і лейкопенії.

Серед 5-арилзаміщених 1,3,4-оксадіазолів є ряд сполук з антинеопластичною активністю, з яких варто відзначити 5-(2-гідроксифеніл)-2,3-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-тіон [A. S. Aboraia, H. M. Abdel-Rahman, N. M. Mahfouz, M. A. El-Gendy. Novel 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substituted-2,3-dihydro-1, 3,4-oxadiazole-2-thione derivatives: Promising anticancer agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14, 1236-1246], а також ряд 3-аміноалкілпохідних на його основі.

Для гетероциклічних похідних 4-тіазолідинону одним із пріоритетних напрямків фармакологічного скринінгу є пошук потенційних протипухлинних агентів. Серед них особливу увагу викликають 5-ариліден-3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-они [D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky, O. Vasilenko, A. Gzella, R. Lesyk. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 45, 5012-5021], які володіють високою протипухлинною активністю.

Тому пошук нових синтетичних протипухлинних засобів із групи похідних тіазолідиніону-2,4 з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом у молекулах 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-[5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетамід формули:



що виявляє протипухлинну активність.

Синтезована сполука є жовтим 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 спектроскопія ПМР та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованої сполуки заявленій.

Заявлену сполуку одержують в результаті алкілювання калійної солі 5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідину 2-хлоро-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетамідом. Реакцію проводять в середовищі ДМФА та етанолу (1:1) в присутності калію йодиду як каталізатора.

Для визначення активності 2-[5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетаміду попередньо проведено прескринінг протипухлинної активності на 58 лініях 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 проведеного прескринінгу 2-[5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетаміду встановлено, що середнє значення відсотку росту клітин відносно контролю становить 67,20 % та зазначена сполука характеризується певною специфічністю дії до окремих ліній раку ЦНС (SF-295:

13,78 %), раку нирок (CAKI-1:15,46 %), раку яєчників (NCI/ADR-RES:24,53 %) та недрібноклітинного раку легень (NCI-H460:26,13 %).

На основі 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 59 лініях людських ракових клітин у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному розведенні.

Протиракова активність 2-[5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетаміду вивчалась на клітинних лініях лейкемії (Leukemia) (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (Non-Small Cell Lung Cancer) (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), епітеліального раку (Colon Cancer) (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (CNS Cancer) (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (Melanoma) (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, 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, BT-549, T-47D, MDA-MB-468).

В умовах експерименту 2-[5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетамід проявив високу протиракову активність при дослідженнях на 59 клітинних лініях, результати яких наведено в таблиці.

Таблиця

Протиракова активність 2-[5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетаміду

Лінія клітин раку		Протиракова активність <i>in vitro</i>	
		Ig GI <sub>50</sub>	Ig TGI
1	2	3	4
Лейкемія (Leukemia)	CCRF-CEM	-5,56	>-4,00
	HL-60(TB)	-5,47	>-4,00
	K-562	-5,50	>-4,00
	MOLT-4	-5,41	>-4,00
	RPMI-8226	-5,27	>-4,00
Недрібноклітинний рак легень (Non-Small Cell Lung Cancer)	A549/ATCC	-5,40	>-4,00
	EKVX	-5,41	>-4,00
	HOP-62	-5,24	>-4,00
	HOP-92	-4,99	>-4,00
	NCI-H226	-5,00	>-4,00
	NCI-H23	-5,03	>-4,00
	NCI-H322M	-5,39	>-4,00
	NCI-H460	-5,45	>-4,00
Рак простати (Prostate Cancer)	NCI-H522	-5,48	>-4,00
	PC-3	-5,24	>-4,00
Епітеліальний рак (Colon cancer)	DU-145	-5,04	>-4,00
	COLO 205	>-4,00	>-4,00
	HCC-2998	-5,06	>-4,00
	HCT-116	-5,36	>-4,00
	HCT-15	-5,48	>-4,00
	HT29	-5,22	>-4,00
	KM12	-5,31	>-4,00
	SW-620	-5,32	>-4,00
Рак ЦНС (CNS Cancer)	SF-268	-5,38	>-4,00
	SF-295	-5,50	-4,05
	SF-539	-5,20	>-4,00
	SNB-19	-5,24	-4,08
	SNB-75	-4,88	-4,36
	U251	-5,45	-4,70

Меланома (Melanoma)	LOX IMVI	-5,49	>-4,00
	MALME-3M	-	>-4,00
	M14	-5,69	-
	MDA-MB-435	-5,24	>-4,00
	SK-MEL-2	-5,31	>-4,00
	SK-MEL-28	-4,51	>-4,00
	SK-MEL-5	-5,26	>-4,00
	UACC-257	>-4,00	>-4,00
	UACC-62	-5,50	-
Рак яєчників (Ovarian Cancer)	IGROV1	-5,17	>-4,00
	OVCAR-3	-5,22	>-4,00
	OVCAR-4	-5,23	>-4,00
	OVCAR-5	>-4,00	>-4,00
	OVCAR-8	-5,38	>-4,00
	NCI/ADR-RES	-5,71	-
	SK-OV-3	-4,74	>-4,00
Рак нирок (Renal Cancer)	786-0	-5,33	-4,32
	A498	-5,27	>-4,00
	ACHN	-5,34	-4,53
	CAKI-1	-5,64	-
	RXF393	-5,11	>-4,00
	SN12C	-5,27	>-4,00
	TK-10	-5,36	-4,58
	UO-31	-5,46	>-4,00
Рак молочної залози (Breast Cancer)	MCF7	-5,28	>-4,00
	MDA-MB-231/ATCC	-5,28	>-4,00
	HS 578T	-4,79	>-4,00
	BT-549	-5,30	>-4,00
	T-47D	-5,06	>-4,00
	MDA-MB-468	-5,11	-4,03

4 Як видно з даних, наведених у таблиці, речовина, що заявляється, у концентрації менше  $10^{-4}$  моль/л пригнічує ріст пухлинних клітин на 50 % на 55 з 59 досліджуваних ліній та створює повне інгібування росту пухлинних клітин у концентрації менше  $10^{-4}$  моль/л на 8 з 59 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-[5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетаміду. Сполуку синтезують таким чином.

Синтез 2-[5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетаміду. Суміш 0,002 моль калійної солі 5-(4-диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідину, 0,0022 моль 2-хлоро-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетаміду та декілька кристалів калію йодиду в 5 мл ДМФА та 5 мл етанолу нагрівають протягом 3 год. у колбі зі зворотнім холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають водою, етанолом та ефіром і перекристалізують із суміші ДМФА-ЕтОН (1:2). Одержують жовтий порошок з  $T_{\text{топл.}}$  239-240 °С, вихід - 67 %.

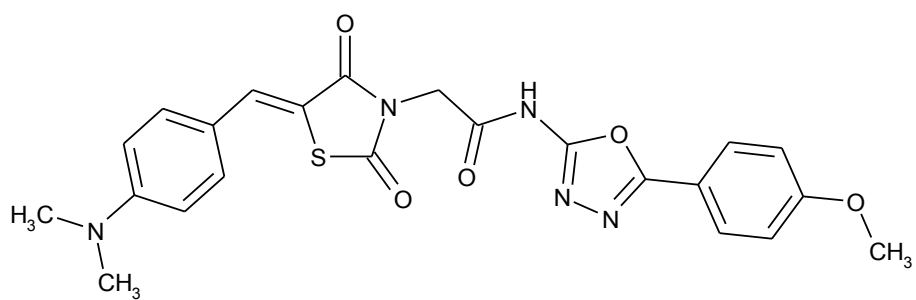
Знайдено, %: N 14,60; S 6,69.  $C_{23}H_{21}N_5O_5S$ .

Вирахувано, %: N 14,45; S 6,83.

ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. ч.: 3,02с (6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3,82с (3H,  $OCH_3$ ), 4,60с (2H,  $CH_2CO$ ), 6,82д (2H, аром.,  $J=8,6$  Гц), 7,12д (2H, аром.,  $J=8,5$  Гц), 7,48д (2H, аром.,  $J=8,5$  Гц), 7,83-7,85м, (3H, CH, аром.).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-[5-(4-Диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]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