



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 94614

(13) U

(51) МПК

C07D 277/08 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 04813**

(22) Дата подання заявки: **05.05.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.11.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.11.2014, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Носуленко Інна Степанівна (UA),
Воскобойнік Олексій Юрійович (UA),
Коваленко Сергій Іванович (UA),
Берест Галина Григорівна (UA),
Антипенко Людмила Миколаївна (UA),
Антипенко Олексій Миколайович (UA)**

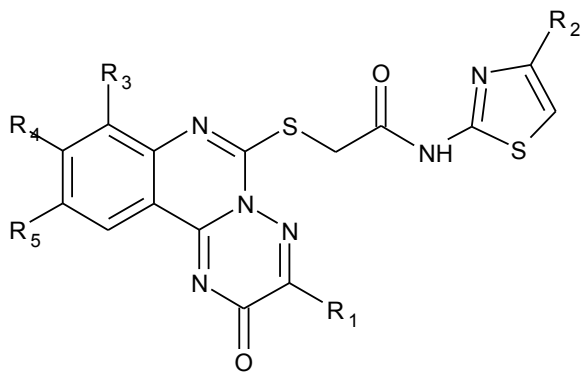
(73) Власник(и):

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035
(UA)**

(54) **2-[(8-R₃-9-R₄-10-R₅-3-R₁-2-ОКСО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)ТІО]-N-(4-R₂-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)АЦЕТАМІДИ, ЩО ВИЯВЛЯЮТЬ ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

2-[(8-R₃-9-R₄-10-R₅-3-R₁-2-ОКСО-2Н[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-R₂-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміди, що виявляють протиопухлинну активність, формули:



UA 94614 U

Корисна модель належить до хімії біологічно активних сполук і може бути використана у фармації, фармакології та медицині з метою створення нових протипухлинних лікарських засобів і стосується 2-[(8-R₃-9-R₄-10-R₅-3-R₁-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-R₂-1,3-тіазол-2-іл)ацетамідів, що виявляють високу протипухлинну активність

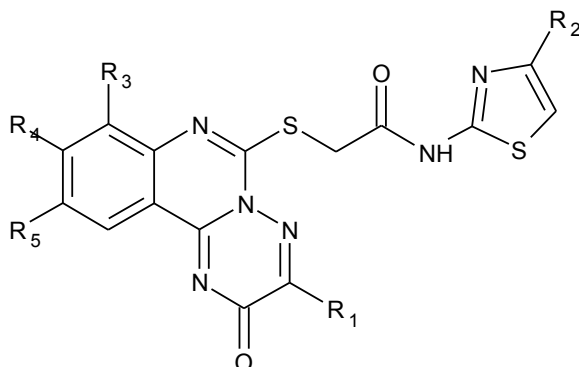
Протягом останнього десятиріччя спрямований пошук протиракових агентів серед похідних хіназолінів став одним з пріоритетних напрямків досліджень у медичній хімії. Це насамперед пов'язано зі значним прогресом, якого було досягнуто у розробці протиракових лікарських препаратів, що містять хіназоліновий фрагмент [US Patent № 5747498 C07D 239/94; C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 491/04; C07D 521/00; (IPC1-7): A61K 31/495; A61K 31/505; C07D 239/70; C07D 239/94 Alkynyl and azido-substituted 4-anilinoquinazolines Authors Schnur, Rodney Caughren, Arnold, Lee Daniel. Application Date 05.28.1996, Publication Date 05.05.1998]. Так, на сьогодні у медичній практиці застосовуються похідні 4-анілінохіназолінів, наприклад ерлотиніб, гефітініб, лапатиніб, афатиніб, вандетаніб, які являються селективними інгібіторами тирозинкіназ рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) і знаходять широке застосування для лікування місцево-розповсюдженої і метастазуючої стадії недрібноклітинного раку (карциноми) легень (ерлотиніб, гефітініб, афатиніб), місцево-розповсюдженого неоперабельного або метастазуючого раку підшлункової залози (ерлотиніб), метастазуючого раку молочної залози (лапатиніб) та пухлин щитовидної залози (вандетаніб).

Окрім приведених вище похідних анілінохіназоліну, значну протиракову дію виявлено у сполук, в молекулі котрих хіназоліновий фрагмент поєднано з іншими гетероциклічними системами. Взаємне розташування зазначених гетероциклів може бути як ізольованим, так і конденсованим. Так, Mohareb зі співавторами, досліджуючи протиракову дію етилового естеру 3,5-діаміно-1-(2-метил-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)-1H-піррол-2-карбонової кислоти, виявили значну активність вказаної сполуки по відношенню до клітинних ліній MCF-7, NCI-H460 та SF-268 [D.H. Fleita, R.M. Mohareb, O.K. Sakka, Antitumor and antileishmanial evaluation of novel heterocycles derived from quinazoline scaffold: a molecular modeling approach, Medicinal Chemistry Research 22 (2013) 2207-2221.]. Ahmed та Youns, досліджуючи ряд похідних 6,8-дибромо-4(3H)хіназоліну, виявили сполуку, яка містить хіназоліновий та дигідропіразольний фрагменти, які поєднані 1,4-феніленовим "спейсером" з високою цитотоксичною активністю по відношенню до карциноми молочної залози MCF-7 [M.F. Ahmed, M. Youns, Synthesis and biological evaluation of a novel series of 6,8-Dibromo-4(3H)quinazolinone derivatives as anticancer agents, Archiv der Pharmazie e Chemistry in Life Sciences 346 (2013) 610e617]. Sharma and Ravani представили результати своїх досліджень, спрямованих на розробку методів синтезу та визначення протиракової активності ряду похідних хіназоліну, серед яких виявлено 2-(2-(4-метилпіперазиніл-1-іл)-4-фенілтіазол-5-іл)-3-(феніламіно)хіназолін-4(3H)-он - сполуку з вираженою активністю по відношенню до раку молочної залози (MCF-7) [R.N. Sharma, R. Ravani, Synthesis and screening of 2-(2-(4-substituted piperazine-1-yl)-5-phenylthiazol-4-yl)-3-aryl quinazolinone derivatives as anticancer agents, Medicinal Chemistry Research 22 (2013) 2788e2794.]. Cao зі співавторами описали ряд 4-заміщених (2,4-діамінохіназолін-6-іл)метилпіперазин-1-карбодітіоатів зі значною протираковою дією по відношенню до окремих ліній онкоклетин (A549 MCF-7, HeLa, HT29, HCT-116) [S.-L. Cao, Y. Han, C.-Z. Yuan, Y. Wang, Z.-K. Xiahou, J. Liao, R.-T. Gao, B.-B. Mao, B.-L. Zhao, Z.-F. Li, X. Xu, Synthesis and antiproliferative activity of 4-substituted piperazine-l-carbodithioate derivatives of 2,4-diaminoquinazoline, European Journal of Medicinal Chemistry 64 (2013) 401e409].

Протиракову активність сполук, які являють собою конденсовані похідні хіназоліну досліджено в значно меншому обсязі, однак наявні відомості дозволяють стверджувати про перспективність значеного напрямку. Так Wu зі співавторами вказали на високу протиракову дію 6-арил-бензо[h][1,2,4]-триазоло[5,1-b]хіназолін-7,8-діонів по відношенню до клітин раку шлунка (SCG7901) та печінки (HepG2). Отже, прототипом даної корисної моделі є [US Patent Application Publication US2013/0190305 Al New 5,8-dihydro-6H-pyrazolo[3,4-H]quinazolines as IGF-1R/IR inhibitors. Matthias TREU Application Date 22.01.2012 Publication Date 25.06.2013]. Спільними рисами корисної моделі, що заявляється, та прототипу є те, що зазначені розробки присвячені пошуку сполук, які можуть впливати на ріст ракових клітин серед конденсованих похідних хіназоліну. Відмінністю є те, що сполуки, які описані у прототипі являють собою конденсовані по ребру [h] похідні хіназоліну та піразолу, а запропоновані нами сполуки містять фрагменти 1,2,4-триазину та хіназоліну, які конденсовані за ребром [c]. Також хіназоліновий фрагмент у сполуках, які описані у прототипі є частково гідрованими.

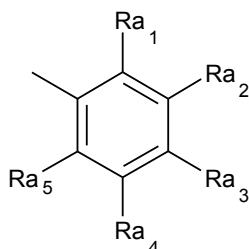
В основу корисної моделі поставлена задача створення ефективного протипухлинного засобу з низькими побічними явищами. Поставлена задача вирішується тим, що синтезовано 2-

[(8-R₃-9-R₄-10-R₅-3-R₁-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-R₂-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміди, що виявляють протипухлинну активність, формули:



в яких R₁ позначає алкіл-, аралкіл-, тієніл- та R₅-феніл-; R₂ позначає Н, алкіл-, R₅-феніл-; R₃, R₄, R₅, кожний незалежно один від одного, позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, де:

R₅-феніл позначає:



де Ra₁ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-; Ra₂ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-; Ra₃ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-; Ra₄ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-; Ra₅ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-.

Для розуміння запропонованої корисної моделі нижче наведено приклад 1 одержання 2-[(8-R₃-9-R₄-10-R₅-3-R₁-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-R₂-1,3-тіазол-2-іл)ацетамідів. Сполуки синтезують таким чином.

Приклад 1. Синтез 2-[(8-R₃-9-R₄-10-R₅-3-R₁-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-R₂-1,3-тіазол-2-іл)ацетамідів. До суспензії 0,01 М калій 3-R₁-8-R₃-9-R₄-10-R₅-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-тіолатів в 20 мл суміші діоксан-вода (2:1) або пропанол-2-вода (2:1) додають 0,011 М N-(4-R₂-1,3-тіазоліл-2-)-2-хлороацетамідів та кип'яють 60-90 хв. Розчин охолоджують, вливають у воду, утворені осаді відфільтровують. Сушать. Кристалізують із ДМФА.

2-[(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (1.1). Вихід: 79,3 %, T_{плав.}, 280-282 °С, ІЧ, см⁻¹: 3166, 3121, 3093, 3068, 2954, 2910, 2820, 2726, 1678, 1668, 1590, 1559, 1512, 1469, 1425, 1376, 1359, 1328, 1282, 1261, 1206, 1177, 1136, 1120, 1056, 1042, 952, 873, 849, 804, 773, 733, 712, 701, 684, 629; ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,41 (с, 3H, CH₃), 4,33 (с, 2H, -S-CH₂), 7,21 (д, 1H, J=3,6, H-5' тіазол), 7,51 (д, 1H, J=3,6, H-4' тіазол), 7,60 (д, 1H, J=7,9, H-8), 7,65 (т, 1H, J=7,7, H-10), 7,92 (т, 1H, J=7,7, H-9), 8,45 (д, 1H, J=7,9, H-11), 12,47 (с, 1H, -C(O)NH); ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 18,19 (CH₃), 35,30 (-SCH₂-), 114,10 (5' тіазол), 118,60 (11a), 126,00 (8), 126,55 (10), 128,01 (11), 135,99(9), 138,27 (4' тіазол), 144,06(3), 151,99 (11b), 154,32 (7a), 155,25(6), 158,49 (2), 161,01 (2' тіазол), 166,85 (CO); APCI-MS m/z: 385 [M+1]; Емпірична формула: C₁₆H₁₂N₆O₂S₂. Вираховано, %: N 21,86; S 16,68; знайдено, %: N 21,86; S 7,42.

2-[(3-феніл-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (1.2). Вихід: 83,93 %, T_{плав.}, 264-266 °С, ІЧ, см⁻¹: 3173, 3091, 3063, 2921, 2793, 2691, 1696, 1667, 1583, 1563, 1555, 1503, 1486, 1467, 1442, 1396, 1370, 1342, 1326, 1314, 1282, 1260, 1239, 1162, 1132, 1074, 985, 965, 938, 873, 848, 812, 770, 755, 719, 694, 685, 651, 622; ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4,38 (с, 2H, -S-CH₂), 7,21 (д, 1H, J=3,2, H-5' тіазол), 7,52 (д, 1H, J=3,2, H-4' тіазол), 7,69-7,58 (м, 5H, H-8, 10; H-3', 4', 5' Ph); 7,94 (т, 1H, J=7,7, H-9), 8,31 (д, 2H, J=7.1, H-2', 6' Ph), 8,48 (д, 1H, J=7,9, H-11), 12,48 (с, 1H, -C(O)NH); ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 35,32 (-SCH₂), 114,14 (5' тіазол), 118,36 (11a),

126,12 (8), 126,69 (10), 128,15 (11), 128,96 (3', 4', 5' Ph), 129,83 (2', 6' Ph), 132,08 (1' Ph), 136,09 (9), 138,28 (4' тiazол), 144,09 (3), 149,70 (11b), 151,07 (7a), 154,59 (6), 158,45 (2), 160,13 (2' тiazол), 166,81 (CONH); EI-MS, m/z (I_{rel} , %) = 446 (M^+ , 3,0), 373 (6,7), 305 (8,4), 293 (6,4), 269 (9,4), 246 (5,8), 245 (13,6), 244 (77,6), 243 (11,3), 218 (12,5), 217 (50,1), 216 (100,0), 214 (5,3), 213 (5,5), 204 (5,2), 203 (33,9), 188 (11,0), 187 (11,2), 186 (10,2), 185 (13,8), 174 (14,5), 172 (8,8), 171 (42,2), 170 (49,3), 148 (5,0), 145 (25,4), 144 (14,8), 143 (41,9), 142 (23,2), 140 (6,2), 127 (20,1), 126 (11,4), 116 (5,3), 113 (9,3), 104 (6,6), 103 (10,6), 90 (6,9), 88 (5,1), 77 (16,6), 76 (41,5), 75 (11,9), 73 (7,3), 63 (6,5), 60 (6,7), 58 (22,4), 57 (6,0), 55 (11,4), 51 (7,5), 50 (7,0), 47 (10,4), 46 (10,0), 45 (31,5), 44 (6,3); APCI-MS m/z: 447 [M+1], 449 [M+3]; Емпірична формула: $C_{21}H_{14}N_6O_2S_2$. Вирахувано, %: N 18,82; S 14,36; знайдено, %: N 18,82; S 14,36.

2-[(3-(4-метилфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (1.3). Вихід: 81,4 %, $T_{плав.}$ 274-275 °C, μ , cm^{-1} : 3243, 3183, 3115, 3066, 3008, 2980, 2942, 2867, 2802, 2700, 1683, 1660, 1626, 1583, 1546, 1514, 1485, 1469, 1395, 1366, 1328, 1263, 1236, 1172, 1155, 1137, 1104, 1066, 1021, 986, 971, 937, 905, 874, 851, 835, 818, 778, 765, 715, 701, 685, 677, 638, 624, 605; ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,42 (с, 3H, 3-(4-CH₃Ph)), 4,36 (с, 2H, -S-CH₂), 7,23 (д, 1H, J=3,6, H-5' тіазол), 7,41 (д, 2H, J=8,3, H-3', 4' 3-(4-CH₃Ph)), 7,52 (д, 1H, J=3,6, H-4' тіазол), 7,61 (д, 1H, J=7,9, H-8), 7,67 (т, 1H, J=7,7, H-10), 7,94 (т, 1H, J=7,7, H-9), 8,25 д, 2H, J=8,3, H-2', 6' 3-(4-CH₃Ph)), 8,47 (д, 1H, J=7,9, H-11), 12,60 (с, 1H, -C(O)NH); APCI-MS m/z: 461 [M+1], 462 [M+2]; Емпірична формула: $C_{22}H_{16}N_6O_2S_2$. Вирахувано, %: N 18,25; S 13,92; знайдено, %: N 18,25; S 13,90.

2-[(3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (1.4). Вихід: 73,5 %, $T_{плав.}$ 276-280 °C, μ , cm^{-1} : 3219, 3204, 3116, 3073, 3008, 2929, 2835, 2803, 2708, 1682, 1665, 1630, 1596, 1581, 1557, 1538, 1487, 1470, 1439, 1414, 1392, 1368, 1331, 1305, 1254, 1237, 1173, 1137, 1118, 1104, 1066, 1013, 986, 973, 938, 908, 873, 852, 819, 780, 763, 722, 697, 682, 624; ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3,87 (с, 3H, 4-CH₃OPh), 4,37 (с, 2H, -S-CH₂), 7,16 (д, 2H, J=8,8, H-3', 4' 4-CH₃OPh), 7,23 (д, 1H, J=3,6, H-5' тіазол), 7,53 (д, 1H, J=3,6, H-4' тіазол), 7,62 (д, 1H, J=7,9, H-8), 7,66 (т, 1H, J=7,7, H-10), 7,93 (т, 1H, J=7,7, H-9), 8,38 (д, 2H, J=8,8, H-2', 6' 4-CH₃OPh), 8,46 (д, 1H, J=7,9, H-11), 12,59 (с, 1H, -C(O)NH); APCI-MS m/z: 476 [M], 478 [M+2]; Емпірична формула: $C_{22}H_{16}N_6O_3S_2$. Вирахувано, %: N 17,64; S 13,46; знайдено, %: N 17,64; S 13,45.

2-[(3-феніл-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (1.5). Вихід: 88,5 %, $T_{плав.}$ 265-267 °C, μ , cm^{-1} : 3584, 3172, 3057, 2972, 2927, 2866, 1692, 1666, 1651, 1626, 1586, 1565, 1550, 1503, 1484, 1470, 1443, 1369, 1322, 1311, 1286, 1267, 1247, 1183, 1156, 1137, 1105, 1072, 1061, 1026, 1001, 991, 942, 914, 904, 887, 873, 849, 813, 771, 756, 729, 718, 690, 673, 655; ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4,40 (с, 2H, -S-CH₂-), 7,35 (т, 1H, J=7,5, H-4' 4-Ph-тіазол), 7,46 (т, 2H, J=7,5, H-3', 5' 4-Ph-тіазол), 7,69-7,59 (м, 6H, H-3', 4', 5' 3-Ph, H-5' 4-Ph-тіазол, H-8, 10), 7,97-7,91 (м, 3H, H-2', 6' 4-Ph-тіазол, H-9), 8,31 (д, 2H, J=7,3, H-2', 6' 3-Ph), 8,48 (д, 1H, J=7,9, H-11), 12,79 (с, 1H, -NHC(O)-); APCI-MS m/z: 522 [M], 524 [M+2]; Емпірична формула: $C_{27}H_{18}N_6O_2S_2$. Вирахувано, %: N 16,08; S 12,27; знайдено, %: N 16,08; S 12,27.

2-[(3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (1.6). Вихід: 76,3 %, $T_{плав.}$ 258-260 °C, μ , cm^{-1} : 3332, 3174, 3067, 2970, 2837, 1696, 1684, 1650, 1589, 1553, 1537, 1491, 1469, 1444, 1419, 1365, 1341, 1320, 1288, 1258, 1175, 1151, 1138, 1119, 1074, 1029, 990, 975, 941, 904, 841, 771, 763, 728, 716, 687, 657, 642, 613; ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3,87 (с, 3H, 3-(4-CH₃OPh)), 4,39 (с, 2H, -S-CH₂-), 7,17 (д, 2H, J=8,9, H-3', 5' 3-(4-CH₃OPh)), 7,36 (т, 1H, J=7,5, H-4' 4-Ph-тіазол), 7,46 (т, 2H, J=7,5, H-3', 5' 4-Ph-тіазол), 7,67-7,61 (м, 3H, H-5' 4-Ph-тіазол, H-8, 10), 7,96-7,89 (м, 3H, H-2', 6' 4-Ph-тіазол, H-9), 8,39 (д, 2H, J=8,9, H-2', 6' 3-(4CH₃OPh)), 8,46 (д, 1H, J=7,9, H-11), 12,79 (с, 1H, -NHC(O)-); APCI-MS m/z: 552 [M], 554 [M+2]; Емпірична формула: $C_{28}H_{20}N_6O_2S_2$. Вирахувано, %: N 15,21; S 11,60; знайдено, %: N 15,21; S 11,58.

Приклад 2. Для визначення активності 2-[(8-R₃-9-R₄-10-R₅-3-R₁-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-R₂-1,3-тіазол-2-іл)ацетамідів проведено прескринінг протипухлинної активності на 60 лініях ракових клітин людини лише з 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]. Протиракова активність 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, EKVX, 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).

- 5 За результатами прескрінінгу встановлено, що для 2-[(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (1.1) середнє значення відсотку росту клітин відносно контролю становить 29,76 % і зазначена сполука характеризується високою специфічністю дії до окремих ліній лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеального раку товстої кишки, раку ЦНС, меланоми, раку яєчників, нирок та молочної залози
- 10 (табл. 1).

Таблиця 1

Протипухлинна активність 2-[(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (1.1) у концентрації 10^{-5} М на 60 лініях ракових клітин

середнє значення, %	інтервал активності, %	Пригнічення росту клітинних ліній раку, %*
29,76	-30,75-75,84	13,10 (CCRF-CEM/L), 20,51 (HL-60(TB)/L), 19,99 (K-562/L), 36,69 (MOLT-4/L), 22,37 (RPMI-8226/L), 7,45 (SR/L), 52,52 (A549/ATCC/nscLC), 52,06 (EKVX/nscLC), 47,42 (HOP-62/nscLC), 41,46 (HOP-92/nscLC), 75,84 (NCI-H226/nscLC), 36,59 (NCI-H23/nscLC), 35,65 (NCI-H322M/nscLC), 19,20 (NCI-H460/nscLC), 20,83 (NCI-H522/nscLC), 11,77 (COLO 205/CC), 59,89 (HCC-2998/CC), 33,70 (HCT-116/CC), 31,24 (HCT-15/CC), 26,28 (KM12/CC), 17,54 (SW-620/CC), 47,97 (SF-268/CNSC), -30,75 (SF-295/CNSC), 0,96 (SF-539/CNSC), 37,69 (SNB-19/CNSC), 8,26 (SNB-75/CNSC), 30,68 (U251/CNSC), 34,39 (LOX IMVI/M), 55,31 (MALME-3M/M), 29,29 (M14/M), -27,89 (MDA-MB-435/M), 5,27 (SK-MEL-2/M), 44,97 (SK-MEL-28/M), 9,51 (SK-MEL-5/M), 39,79 (UACC-257/M), 27,77 (UACC-62/M), 33,99 (IGROV1/OC), 1,13 (OVCAR-3/OC), 54,21 (OVCAR-4/OC), 60,71 (OVCAR-5/OC), 33,74 (OVCAR-8/OV), 21,74 (NCI/ADR-RES/OV), 28,77 (SK-OV-3/OV), 45,98 (786-0/RC), 50,01 (A498/RC), 51,25 (ACHN/RC), 10,07 (CAKI-1/RC), 3,96 (RXF 393/RC), 41,37 (SN12C/RC), 48,08 (TK-10/RC), 37,81 (UO-31/RC), 23,11 (PC-3/PC), 32,38 (DU-145/PC), 14,85 (MCF7/BC), 55,94 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 27,24 (HS 578T/BC), 44,10 (BT-549/BC), 43,31 (T-47D/BC), -3,37 (MDA-MB-468/BC)

Примітки: L - лейкемія, nscLC - недрібноклітинний рак легень, ColC - епітеальний рак товстої кишки, CNSC - рак ЦНС, M - меланома, OV- рак яєчників, RC - рак нирок, PC - рак простати, BC - рак молочної залози.

- 15 На основі високих результатів прескрінінгу проведено ґрунтовний протипухлинний in vitro скрінінг [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 лініях людських ракових клітин у 5 концентраціях при 10-кратному розведенні. В умовах експерименту 2-[(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(1,3-тіазол-2-іл)ацетамід проявив високу протипухлинну активність при тестуванні на 60 лініях пухлинних клітин в інгредієнті концентрацій 10^{-5} - 10^{-8} моль/л, як наведено в таблиці 2. Як видно з отриманих
- 20 даних, речовина, що заявляється, у концентрації більше 10^{-6} моль/л пригнічує ріст на 50 % 22 клітинних ліній із 60 досліджуваних та створює повне інгібування росту пухлинних клітин у концентрації 10^{-4} - 10^{-6} моль/л на 60 досліджуваних ліній.

Таблиця 2

Деякі результати поглибленого дослідження протипухлинної активності 2-[(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(1,3-тіа-зол-2-іл)ацетаміду (1.1) у п'яти концентраціях (100μМ-0,01μМ) на індивідуальних клітинних лініях

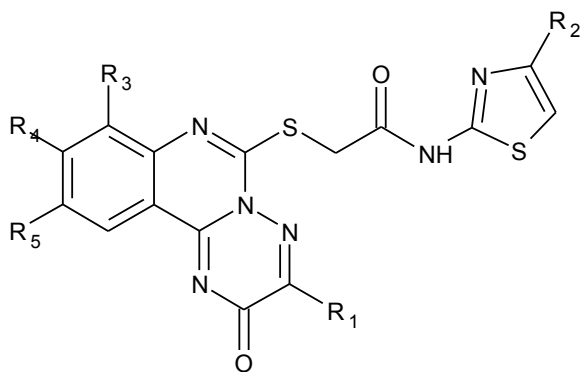
Протиракова активність на індивідуальних клітинних лініях відповідно заданих параметрів (lg GI ₅₀)
K-562/L (log GI ₅₀ -6,47); SR/L (log GI ₅₀ -6,42); NCI-H460/nscLC (log GI ₅₀ -6,17); NCI-H522/nscLC (log GI ₅₀ -6,65); COLO 205/ColC (log GI ₅₀ -6,30); HCT-116/ColC (log GI ₅₀ -6,35); HCT-15/ColC (log GI ₅₀ -6,16); HT29/ColC (log GI ₅₀ -6,39); KM12/ColC (log GI ₅₀ -6,31); SW-620/ColC (log GI ₅₀ -6,27); MALME-3M/M (log GI ₅₀ -6,28); M14/M (log GI ₅₀ -6,25); SK-MEL-5/M (log GI ₅₀ -6,32); UACC-62/M (log GI ₅₀ -6,23); IGROV1/OV (log GI ₅₀ -6,08); OVCAR-3/OV (log GI ₅₀ -6,59); NCI/ADR-RES/OV (log GI ₅₀ -6,14); A498/RC (log GI ₅₀ -6,17); RXF 393/RC (log GI ₅₀ -6,16); MCF7/BC (log GI ₅₀ -6,32); BT-549/BC (log GI ₅₀ -6,03); MDA-MB-468/BC (log GI ₅₀ -6,51)

Примітки: L - лейкемія, nscLC - недрібноклітинний рак легень, ColC - епітеальний рак товстої кишки, CNSC - рак ЦНС, M - меланома, OV - рак яєчників, RC - рак нирок, PC - рак простати, BC - рак молочної залози.

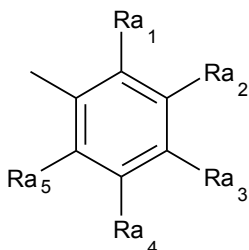
Таким чином, 2-[(8-R₃-9-R₄-10-R₅-3-R₁-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-R₂-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміди, що заявляються, проявляють високу протипухлинну активність і є перспективними протипухлинними засобами.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-[(8-R₃-9-R₄-10-R₅-3-R₁-2-Оксо-2Н[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]-N-(4-R₂-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміди, що виявляють протипухлинну активність, формули:



в яких R₁ позначає алкіл-, аралкіл-, тієніл- та R₅-феніл-; R₂ позначає Н, алкіл-, R₅-феніл-; R₃, R₄, R₅, кожний незалежно один від одного, позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, де:
R₅-феніл позначає:



де Ra_1 позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-; Ra_2 позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-; Ra_3 позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-; Ra_4 позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-; Ra_5 позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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