



УКРАЇНА

(19) UA (11) 10018 (13) C1(51) 5 A 61 K 31/44; C 07 D 213/16ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД(54) 3-(2', 3', 4'-ОКСИ- І 4'-МЕТОКСИФЕНІЛІМІНОМЕТИЛ)ПІРИДИНИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ
ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) 93050420

(22) 30.12.92

(46) 30.09.96. Бюл. № 3

(56) 1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Медицина, 1979, т.2, с.421.

2. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. М., Медицина, 1979, с.286.

3. Прозоровский В.Б., Прозоровская В.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки // Фармакол. и токсикол., 1978, вып.4, с.497.

(71) Український науково-дослідний інститут фармакології і токсикології

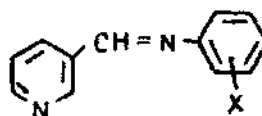
(72) Бобкова Людмила Станіславівна, Овруцький Владислав Матвійович, Колядич Олена Павлівна, Овруцький Олексій Владис-

2

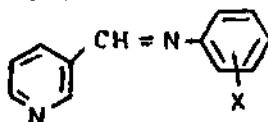
лавович, Шарикіна Надія Іванівна, Кудрявцева Ірина Георгіївна

(73) Український науково-дослідний інститут фармакології і токсикології (UA)

(57) 3-(2', 3', 4'-Окси- и 4'-метоксифенилиминометил)пиридины общей формулы

где X = 4'-ОН (соед. 1), 2'-ОН (соед. 2), 3'-ОН (соед.3), 4'-ОСН₃ (соед.4), проявляющие противоопухолевую активность.

Изобретение относится к химии гетероциклических соединений, конкретно к 3-(2', 3', 4'-окси и 4'-метоксифенилиминометил)пиридинам:

где X = 4'-ОН (соед. 1), 2'-ОН (соед.2), 3'-ОН (соед. 3), 4'-ОСН₃ (соед.4),

которые обладают выраженной противоопухолевой активностью, изученной на моделях экспериментального опухолевого роста различного гистогенеза: меланоме В-16, лимфосаркоме Плисса, карциноме Герена.

Аналоги по структуре, обладающие противоопухолевой активностью, не известны.

Ближайшим аналогом по типу действия является натулан (прокарбазин, N-изопропил-пара-(2-метилгидразинометил)бензамид гидрохлорид), применяемый при злокачественных заболеваниях лимфатических тканей: при лимфогранулематозе, лимфосаркоме, ретикулосаркоме, хроническом лимфолейкозе [1].

Натулан характеризуется следующими значениями торможения роста опухоли: меланомы В-16 – 25–50%, лимфосаркомы Плисса – 54,0%, карциномы Герена не определялось. ЛД₅₀ натулана составляет 225 мг/кг (подкожно) [2].

Принятый критерий значимости для веществ с противоопухолевым действием – торможение роста опухоли, – свыше 50% [2].

(19) UA (11) 10018(13) C1

Недостатком натулана является недостаточная противоопухолевая активность, характеризующаяся значениями ниже и близкими к принятому критерию.

Задачей изобретения является получение новых химических веществ, обладающих повышенной противоопухолевой активностью при лечении меланомы В-16, лимфосаркомы Плисса и карциномы Герена.

Поставленная задача решается синтезом новых производных пиридина, конкретно, 3-(2', 3', 4'-окси и 4'-метоксифенилиминометил)пиридинов.

3-(2', 3', 4'-окси и 4'-метоксифенилиминометил)пиридин получают взаимодействием 3-пиридинальдегида с соответствующими аминифенолами в спиртовом растворе (метаноле, этаноле, н-пропаноле, изопропаноле, бутаноле) в эквимольных количествах с выходом 98–99,8%.

Пример синтеза.

3-(4'-оксифенилиминометил)пиридин (соед. 1). К 10,9 г (1 г-моль) 4-аминофенола в 200 мл абсолютного метилового спирта, доведенных до кипения при интенсивном перемешивании по каплям прибавляют 10,7 г (1 г-моль) 3-пиридинальдегида в 10 мл абсолютного метилового спирта. Реакционную смесь кипятят 1–1,5 часа при перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают метиловым спиртом, серным эфиром и кристаллизуют. Выход 98%, т.пл. 204–206°C. Найдено, %: N 14,4. $C_{12}H_{10}N_2O$. Вычислено, %: N 14,1. ИК-спектр (KBr): ν 1630 cm^{-1} (C=N). R_f 100 = 81 (на пластинках с закреплен. им слоем "Silufol UV-254" подвижная фаза – аммиак:этиловый спирт = 1:10).

Аналогично получают 3-(2', 3'-окси и 4'-метоксифенилиминометил)пиридин (соед. 2,3,4): выход, %; т.пл., °C; найдено, % N, брутто-формула; вычислено, % N, ν , cm^{-1} (C=N), R_f 100. Соед. 2: 98,96–98, 14,00, $C_{12}H_{10}N_2O$, 14,1; 1630,84. Соед. 3: 98, 315, 13,77; $C_{12}H_{10}N_2O$, 14,1, 1630, 2; соед. 4: 70,55–56, 13, 27; $C_{13}H_{12}N_2O$; 13,20; 1630, 78. УФ-спектр (ДМСО), λ_{max} , нм, $\epsilon \cdot 10^{-4}$. Соед. 1: 355; 1,012. Соед. 2: 360; 0,850. Соед. 3: –. Соед. 4: 340; 1,05.

Противоопухолевая активность заявляемых соединений (1–4) изучена в лаборатории молекулярной токсикологии Украинского научно-исследовательского института фармакологии и токсикологии.

Острая токсичность заявляемых соединений (1–4) установлена в опытах на белых нелинейных мышах при подкожном пути введения (табл.1). Соединения (1–4) вводились однократно. Результаты учитывались в

альтернативной форме на 14-ый день после затравки. Статистическая обработка проведена по методу В.Б. Прозоровского и др. [3].

Противоопухолевая активность, характеризующаяся торможением роста меланомы В-16, изучена на мышах линии С57Ве обоего пола массой (20 ± 2) г развода Центрального питомника АМН России, содержащихся на стандартном пищевом рационе.

Противоопухолевая активность, характеризующаяся торможением роста лимфосаркомы Плисса, карциномы Гелена, изучена на беспородных крысах обоего пола массой (100 ± 20) г развода Центрального питомника АМН России, содержащихся на стандартном пищевом рационе.

Противоопухолевая активность заявляемых соединений (1–4) изучена на прививных моделях экспериментального опухолевого роста различного гистогенеза: меланоме В-16, лимфосаркоме Плисса, карциноме Герена. Трансплантация опухолевого материала осуществлялась в соответствии с рекомендациями [3]: на 4-ый день после трансплантации меланомы В-16 и карциномы Герена, через 24 часа после трансплантации лимфосаркомы Плисса.

Курс лечебных воздействий состоял из шести введений через день. Исследуемые соединения (1–4) вводились в дозах, которые вызывают наиболее выраженный противоопухолевый эффект. Результаты экспериментов учитывались через 24 часа после окончания курса лечения. Критерием оценки противоопухолевой активности служит торможение роста опухоли, выраженное в процентах (табл.2).

Как показывают эксперименты, соединения (1–4) обладают выраженной, повышенной по сравнению с натуланом, способностью тормозить экспериментальный опухолевый рост, которая на всех используемых штаммах опухолей превышает уровень принятого критерия значимости для веществ с противоопухолевым действием [2].

Так, 3-(3'-оксифенилиминометил)пиридин (соед. 3) и 3-(4'-оксифенилиминометил)пиридин (соед. 1) наиболее активно тормозят рост меланомы В-16 на 81,4 и 71,1% соответственно. При этом активность натулана (прототипа) значительно ниже и составляет 25–50%.

Активность 3-(2'-оксифенилиминометил)пиридина (соед. 2) и 3-(4'-метоксифенилиминометил)пиридина (соед. 4) на меланоме В-16 сравнима с активностью натулана и несколько выше принятого критерия значимости (табл.2): 51,9; 53,6 и 25–50% соответственно.

На лимфосаркоме Глисса исследуемые соединения (1-4) вызывают торможение роста опухоли на 64-77% и наиболее эффективные из них соединения (4 и 3). При этом активность натулана (прототипа) ниже и составляет 54%.

На карциноме Герена активность соединения (3) также выше принятого критерия значимости для данного штамма опухолевой болезни.

Следует отметить, что на всех видах используемых штаммов опухолей соединение

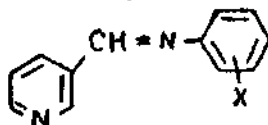
(3) проявляет самую высокую физиологическую активность.

Таким образом, соответствие заявляемых соединений (1-4) требованиям к соединениям с выраженной противоопухолевой активностью, которая превышает активность натулана (препарата стандарта), позволяет рассматривать изученные соединения (1-4) как физиологически активные и перспективные для углубленного изучения их специфической активности с целью выбора лекарственного средства для лечения опухолевой болезни человека.

15

Таблица 1

Острая токсичность 3-(2', 3', 4'-окси и 4'-метоксифенилиминометил)пиридинов общей формулы:



№ п/п	Соединение			Растворитель	Путь введения	Молекулярная масса	ЛД ₅₀ (мыши)	
	Шифр	Заместитель X	Положение X				мг/кг	мм/кг
1	1	ОН	4 ¹	ДМСО	п/к	198,2	447	0,44
2	2	ОН	2 ¹	ДМСО	п/к	198,2	282	0,70
3	3	ОН	3 ¹	ДМСО	п/к	198,2	187	1,05
4	4	ОСН ₃	4 ¹	ДМСО	п/к	212,2	163	1,30

Таблица 2

Противоопухолевая активность

№ п/п	Шифр соединения	Кол-во животных в группе	Доза, мг/кг	Средняя масса опухоли контрольных животных	Средняя масса опухоли опытных животных	P	% торможения роста опухоли	Индекс эффективности	Относительная масса селезенки	% первичного излечения	% гибели
Меланома В-16											
1	1	6	80	4,85±0,05	1,4±0,03	0,001	71,1	3,46	0,66	0	16,6
2	2	6	60	4,85±0,05	2,3±0,03	0,001	51,9	2,08	0,75	0	0
3	3	6	40	4,85±0,05	0,9±0,01	0,001	81,4	5,38	10,66	40	16,6
4	4	6	30	4,85±0,05	2,2±0,1	0,05	53,6	2,15	1,11	16,6	0
5	натулан	6	75			-	25-50	-	-	-	-
Лимфосаркома Глисса											
1	1	6	80	21,9±3,1	6,8±0,11	0,05	68,9	3,2	9,62	0	0
2	2	6	60	21,9±3,1	8,0±2,4	0,05	63,5	2,7	0,63	0	0
3	3	6	40	21,9±3,1	6,6±0,1	0,05	69,8	3,3	0,72	0	16,6
4	4	6	30	21,9±3,1	5,0±2,0	0,05	77,2	4,4	0,90	0	0
5	натулан	6	75	40,2±2,67	18,5±4,52	0,001	54,0	2,17	0,88	16,6	0
Карцинома Герена											
1	3	6	40	37,4±1	14,3±2,9	0,05	61,7	2,61	0,75	0	0

10018

Упорядник	Техред М.Моргентал	Коректор	Л. Лівріц
Замовлення 4563	Тираж Державне патентне відомство України, 254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8	Підписне	
Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101			