

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547-327.057:615.281

DOI: 10.32352/0367-3057.4.20.07

С. А. ДЕМЧЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>), канд. фарм. наук,
В. В. СУХОВЄЄВ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>), д-р хім. наук, проф.,
О. В. МОСКАЛЕНКО³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>), канд. хім. наук, доцент,
Ю. А. ФЕДЧЕНКОВА³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>), д-р фарм. наук, проф.,
Г. П. ПОТЕБНЯ³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>), д-р мед. наук, проф.,
А. М. ДЕМЧЕНКО³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>), д-р фарм. наук, проф.

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

² Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, м. Київ

³ Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ [4-(4'-ХЛОРОФЕНІЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕН- ТА[с,д]АЗУЛЕН-1-ІЛ-МЕТИЛ]-ПАРА-ТОЛІЛАМІНУ

Ключові слова: похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну, протипухлинні властивості, лейкемія, 5-флуорурацил

S. A. DEMCHENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),
V. V. SUKHOVEEV^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),
O. V. MOSKALENKO³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>),
Yu. A. FEDCHENKOVA³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),
G. P. POTEBNIA³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>),
A. M. DEMCHENKO³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

² Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

³ Nizhyn Mykola Gogol State University

SYNTHESIS AND ANTITUMOR PROPERTIES OF DERIVATIVES [4-(4'-CHLOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2а,8а-TRIAZACYCLOPENTA[с,д]AZULEN-1-YL-METIL]-PARA-TOLYLAMINE

Key words: derivatives of [4-(41-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[с,д]azulen-1-yl-metil]-para-tolylamine, antitumor properties, leukemia, 5-fluorouracil

Лейкемія [1], як складова гемобластозів [2], є злоякісним захворюванням системи крові, що характеризується ураженням кісткового мозку лейкозними стовбуровими клітинами [3], які виникають у результаті порушення процесів самооновлення та диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин та клітин-попередників [4]. У свою чергу, за походженням гемобластози поділяють на дві групи: кістково-мозкового (гострі лейкемії, хронічні лейкемії, парапротеїнемічні гемобластози) та позакістково-мозкового походження (лімфогранулематоз, чи лімфома Годжкіна, та негоджкінські злоякісні лімфоми).

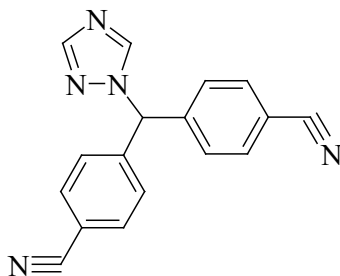
Серед перелічених гемобластоз, гострі лейкемії посідають провідне місце в структурі зазначених захворювань і становлять майже третину від їх загальної кількості (від 3,5 до 5 випадків на 100 тис. населення на рік). Гострі лімфобластні лейкемії спостерігаються, як правило, в дитячому віці (до 80–90% випадків), тоді як у осіб після 40 років діагностується до 80% гострих нелімфобластних лейкемій [1].

В Україні, залежно від видів лейкемії, застосовують різні лікарські засоби. Так, для лікування гострого лімфобластного лейкозу використовують L-аспарагіназу, Вінкристин, Дазатиніб, Даунорубіцин, Іматиніб, Метотрексат, Преднізон та Циклофосфамід [5].

© Колектив авторів, 2020

При хіміотерапевтичному лікуванні хронічної лейкемії може бути задіяний або один лікарський препарат, або комплекс лікарських засобів, наприклад: Іматиніб блокує ріст ракових клітин (хронічна мієлоїдна лейкемія) [6], а Інтерферон альфа застосовується для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії. Він допомагає імунній системі боротися з хворобою і перешкоджає росту ракових клітин [7]. У комбінації лікарських засобів використовують: Вінкристин, Преднізон і Циклофосфамід; Алемтузумаб, Бу-сульфан, Гідроксіурей, Ритуксимаб, Флюдарабін, Хлорамбуцил та Цитарабін [5].

Протипухлинну дію виявляють і деякі похідні триазолу. Відомим протипухлинним лікарським засобом є Летрозол (Фемара), діючою речовиною якого є 4,4'-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл-метилен)дибензонітрил [8]:



Його використовують як протипухлинний гормональний засіб та антагоніст гормонів за злоякісних новоутворень молочної залози.

До побічних ефектів у разі застосування Летрозола належать: болі у м'язах, суглобах, головний біль, висипання на шкірі, припливи крові, нудота, блювання, периферичні набряки, висипи, диспепсія, випадання волосся, збільшення маси тіла або анорексія. Інколи спостерігаються: кров'янисті виділення і кровотечі з піхви, запор, запаморочення, підвищене потовиділення, задишка, тромбофлебіт тощо.

Актуальною проблемою фармацевтичної хімії є розширення арсеналу протипухлинних препаратів. Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби в першу чергу пов'язано зі створенням нових протипухлинних препаратів селективної дії.

Тому перспективним напрямом в області створення нових препаратів є пошук біологічно активних речовин із протипухлинною активністю.

Похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с,д]-азулен-1-іл-метил]-*para*-толіламіну привертають увагу науковців як можливі об'єкти хімічних перетворень та потенційні біологічно-активні речовини. Синтез цих сполук здійснено у декілька стадій. Взаємодією *para*-толуїдину з хлороцтовим естером одержано етиловий естер 4'-метилфенілоцтової кислоти (**2**), який із гідразин-гідратом в ізопропанолі утворює гідразид 4'-метилфенілоцтової кислоти (**3**). Зазначений гідразид під час взаємодії з 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7*H*-азепіном (**4**) утворює 3-(4'-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін (**5**), який здатний взаємодіяти з α -бром-4-хлорацетофеноном до [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-*para*-толіламіну (**8**). Останній з ароматичними ізоціанатами (**9 а, б**) вступає в реакцію електрофільного приєднання по третьому положенню гетероциклічної системи з утворенням відповідних тіоамідів (**10 а, б**).

Метою цієї роботи був синтез речовин із потенційно протипухлинними властивостями в ряду похідних [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с,д]-азулен-1-іл-метил]-*para*-толіламіну.

В патенті України № 136968 нами було описано синтез та протипухлинну активність щодо ракових клітинних ліній лейкемії [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-*para*-толіламіну [9].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами нашого дослідження було обрано похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толїламіну (**8** та **10 а, б**). [4-(4'-Хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толїламін (**8**) одержано кип'ятінням 3-(4'-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4] триазоло[4,3-а]азепіну (**5**) та α -бром-4-хлорацетофенону в етилацетаті, схему наведено на рис. 1, а тїоаміди (**10 а, б**) – взаємодією (**8**) із відповідними ізотїоціанатами (**9 а, б**) в середовищі сухого бензену (рис. 2).

Усі розчинники й реагенти (від Aldrich та Acros) використовували без додаткового очищення. Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук здійснено методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, F_254, 1x10 см, елюенти суміші хлороформ–метанол і етилацетат–гексан (9:1 та 1:1 v/v відповідно) зі застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 та 356 нм. Температуру плавлення виміряно на малогабаритному нагрівальному столі зі спостережним пристроєм РНМК 05 (VEB Analytik, Dresden). Спектри ^1H ЯМР знімали на спектрометрі Bruker 500 MHz (внутрішній стандарт TMS, розчинник DMSO-d_6).

Протипухлинну активність [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толїламіну (**8**) вивчено у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) у рамках Development Therapeutic Program.

Прескринінг проведено *in vitro* на лініях ракових клітин (лейкемії, меланоми, раку легень, товстого кишківника, ЦНС, яєчників, нирок, простати, молочної залози) за дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л методом флуоресцентного фарбування (барвник – сульфородамін Б). Результат досліджень виражали у відсотках росту клітин раку порівняно з контролем – 5-флуорурацилом.

Результати дослідження та обговорення

Схему синтезу [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толїламіну (**8**) подано на рис. 1.

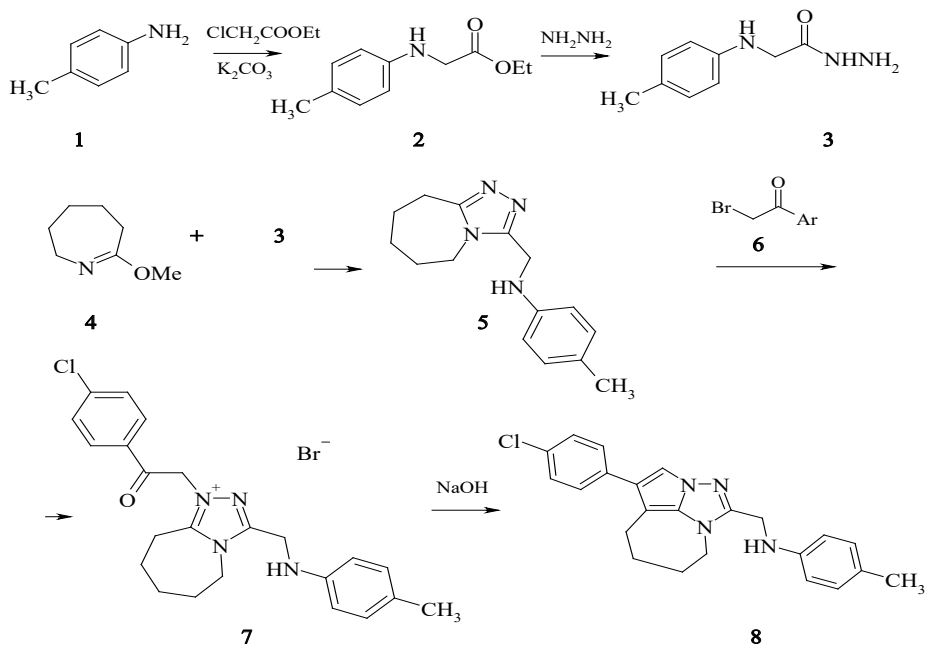


Рис. 1. Схема синтезу [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d] азулен-1-іл-метил]-*пара*-толїламіну (**8**)

Нами показано, що взаємодія [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (**8**) з ароматичними ізотіоціанатами (**9 а, b**) протікає не по аміногрупі *пара*-толільному фрагмента молекули, а вступає в реакцію електрофільного приєднання по третьому положенню гетероциклічної системи з утворенням відповідних тіоамідів (**10 а, b**) (рис. 2).

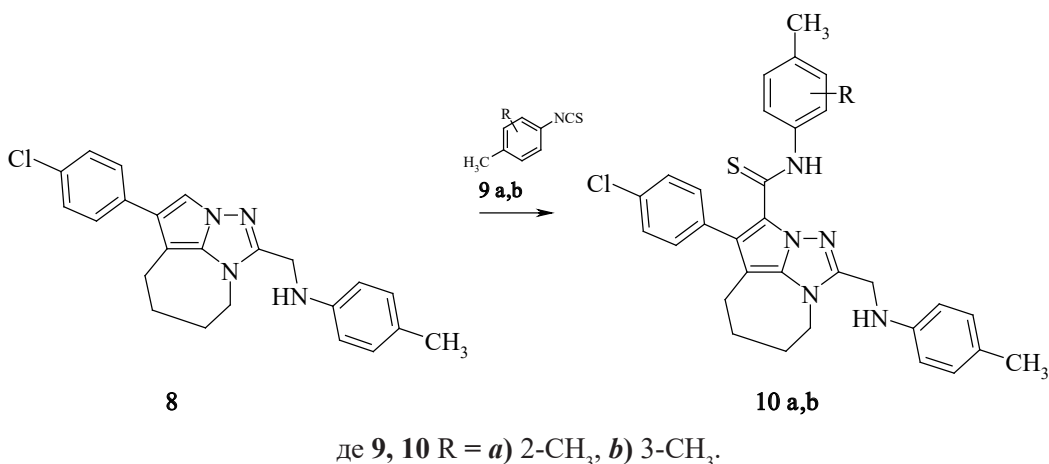


Рис. 2. Схема синтезу диметилфеніламідів 4-(4¹-хлорофеніл)-1-(*пара*-толіламінометил)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-3-карботіонової кислоти (**10 а** та **10 b**)

Етиловий естер 4¹-метилфенілоцтової кислоти (**2**) було одержано за методикою [10] взаємодією *пара*-толуїдину з хлороцтовим естером. Подальшою обробкою його гідрозин-гідратом у спиртовому розчині було одержано гідрозид 4¹-метилфенілоцтової кислоти (**3**) за відомою методикою [11]. 2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін (**4**) одержано алкілюванням капролактаму диметилсульфатом за методиками [12, 13].

Синтез 3-(4¹-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**5**). Суміш 1,40 г (0,011 моль) 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну (**4**) та 1,79 г (0,01 моль) гідрозиду (4¹-метилфеніл)амінооцтової кислоти (**3**) кип'ять у 40 мл пропанолу-2 протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад відфільтровують та сушать. Вихід 1,97 г (77%). T_{пл} = 184–186 °С (з пропанолу-2). Знайдено, %: N 22,0 C₁₅H₂₀N₄. Розраховано, %: N 21,9. Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 1,53–1,83 (м, 6H, (CH₂)₃), 2,18 (с, 3H, CH₃), 2,84 (м, 2H, 9-CH₂), 4,02 (м, 2H, 5-CH₂), 4,28 (д, 2H, NHCH₂), 5,62 (м, 1H, NHCH₂), 6,54 та 6,83 (д-д, 4H, C₆H₄).

Синтез [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (**8**). До розчину 2,56 г (0,01 моль) 3-(4¹-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**5**) в 60 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2,33 г (0,01 моль) α-бром-4-хлорацетофенону. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником одну годину, випаровували до сухого залишку, додавали 40 мл 5%-го розчину NaOH і кип'ятили реакційну суміш три години. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили. Кристалізували з бензену. Вихід 2,15 г (55%). T_{пл} = 191–193 °С. Знайдено, %: N 14,1, Cl 9,23. C₂₃H₂₃ClN₄. Розраховано, %: N 14,3, Cl 9,08. ЯМР ¹H (δ, м. ч., DMSO-d₆): ЯМР ¹H (δ, м. ч., DMSO-d₆): 1,93 (м, 2H, CH₂), 2,01 (м, 2H, CH₂), 2,14 (с, 3H, CH₃), 2,74 (м, 2H, CH₂), 4,02 (м, 2H, CH₂), 4,36 (д, 2H, CH₂), 6,05 (т, 1H, NH), 6,64 та 6,90 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8,4 Гц), 7,24 (с, 1H, 3-CH), 7,37 та 7,46 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8,7 Гц).

Синтез 2,4-диметилфеніламіду 4-(4'-хлорофеніл)-1-(пара-толіламінометил)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-3-карботіонової кислоти (10, а). До розчину 1,56 г (0,004 моля) [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (8) в 50 мл сухого бензену при перемішуванні додавали 0,65 г (0,004 моль) 2,4-диметилфенілізоціанату (9, а). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 30 хв. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід 1,71 г (77%). $T_{пл} = 211-212\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з розкладом). Знайдено, %: N 12,5, Cl 6,53. $C_{32}H_{32}ClN_5S$. Розраховано, %: N 12,6, Cl 6,41. ЯМР ^1H (δ , м. ч., DMSO- d_6): ЯМР ^1H (δ , м. ч., DMSO- d_6): 1,88 (м, 2H, CH_2), 2,05 (м, 2H, CH_2), 2,14 (с, 6H, 2CH_3), 2,27 (с, 3H, CH_3), 2,37 (м, 2H, CH_2), 4,17 (м, 2H, CH_2), 4,53 (д, 2H, CH_2), 6,12 (т, 1H, NH), 6,65 та 6,88 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,3\text{ Гц}$), 6,97–7,34 (м, 3H, C_6H_3), 7,30 та 7,36 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,4\text{ Гц}$), 10,5 (с, 1H. NH).

Синтез 3,4-диметилфеніламіду 4-(4'-хлорофеніл)-1-(пара-толіламінометил)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-3-карботіонової кислоти (10, b). До розчину 1,56 г (0,004 моля) [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (8) в 50 мл сухого бензену за перемішування додавали 0,65 г (0,004 моль) 3,4-диметилфенілізоціанату (9, b). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 30 хв. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід 1,77 г (80%). $T_{пл} = 215-216\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з розкладом). Знайдено, %: N 12,8, Cl 6,35. $C_{32}H_{32}ClN_5S$. Розраховано, %: N 12,6, Cl 6,41. ЯМР ^1H (δ , м.ч., DMSO- d_6): ЯМР ^1H (δ , м.ч., DMSO- d_6): 1,88 (м, 2H, CH_2), 2,04 (м, 2H, CH_2), 2,14 (с, 3H, CH_3), 2,19 (с, 6H, 2CH_3), 2,39 (м, 2H, CH_2), 4,16 (м, 2H, CH_2), 4,55 (д, 2H, CH_2), 6,13 (т, 1H, NH), 6,69 та 6,92 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,3\text{ Гц}$), 7,05–7,34 (м, 3H, C_6H_3), 7,27 та 7,36 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,4\text{ Гц}$), 10,7 (с, 1H. NH).

Вивчення протипухлинної активності [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (8) здійснено у Національному інституті рака США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

Перший етап фармакологічного скринінгу полягав у дослідженні протипухлинної активності сполук *in vitro* на лініях ракових клітин лейкемії за дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л за стандартною процедурою [14] оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук методом флуоресцентного зафарбування (барвник – сульфородамін Б). Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин рака порівняно з контролем – 5-флуорурацилом. Наведені у таблиці значення свідчать, на скільки досліджувані сполуки є ефективнішими у пригніченні росту ракових клітин порівняно з контролем.

Т а б л и ц я

Протипухлинна активність [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (8) *in vitro* на лініях лейкемії за дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л

Лінії ракових клітин	Мітотична активність, %	Лінії ракових клітин	Мітотична активність, %	Лінії ракових клітин	Мітотична активність, %
CCRF-CEM	-20,34	K-562	14,12	RPMI-8226	57,90
HL-60(TB)	35,32	MOLT-4	15,05	SR	63,18

В умовах експерименту заявлена сполука в концентрації 10^{-5} моль/л виявила здатність пригнічувати ріст ракових клітин лейкемії ліній CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR вище стандарту (таблиця). Щодо клітин HL-60(TB)

[4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін ефективніший за стандарт на 64,68%. Для клітин К-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR ці дані становлять: 85,88%; 84,95%; 42,10% та 36,82% відповідно. Щодо клітин CCRF-CEM зазначена сполука не тільки зупиняє ріст і поділ ракових клітин, а й знищує їх на 20,34%.

Таким чином, виконані дослідження підтверджують перспективність розроблення нового вітчизняного лікарського препарату з протипухлинною активністю на основі похідних [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну.

Висновки

1. Синтезовано ряд нових похідних [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу та методом ЯМР ¹H спектроскопії.

2. Під час дослідження протипухлинної активності [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (8) щодо ракових клітинних ліній лейкемії з'ясовано, що зазначена сполука порівняно з референс-препаратом 5-флуорурацил виявляє виражену протипухлинну активність.

3. Встановлено, 4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін не лише набагато ефективніше стримує ріст клітин лейкемії порівняно зі стандартом, а й здатний вбивати ракові клітини лінії CCRF-CEM.

Список використаної літератури

1. Гострі лейкемії. Режим доступу: <http://www.all-blood.ru/ua/gostri-leikemiyi.html>
2. Гемобластози. Режим доступу: <http://www.all-blood.ru/ua/gemoblastozi.html>
3. Buss E. C., Ho A. D. Leukemia stem cells // Int. J. Cancer. – 2011. – V. 129. – P. 2328–2336. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26318>
4. Свєжєнцева І. О. Роль лейкозної стовбурової клітини у патогенезі хронічної мієлоїдної лейкемії // Annals of Mechnikov Institute. – 2016. – № 3. – С. 15–21. Режим доступу: www.imiamn.org.ua/journal.htm
5. Лікарські засоби для лікування лейкемії. Режим доступу: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=7461>
6. Іматиніб. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Іматиніб>
7. Інтерферони. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Інтерферони>
8. Летрозол (Letrozolum). Режим доступу: <https://compendium.com.ua/akt/76/55/letrozolum/>
9. [4-(4¹-Хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін, який має протипухлинну активність щодо ракових клітинних ліній лейкемії / Патент України на корисну модель № 136968, МПК : C07D 487/00, A61P 35/00. Заявка № u 2019 01414. Демченко С. А., Суховєєв В. В., Шви́ко О. В., Демченко А. М. – Заявл. 12. 02. 2019; Опубл. 25. 09. 2019, Бюл. № 18.
10. Rohlmann R., Stopka T., Richter H. et al. Iron-catalyzed oxidative tandem reactions with TEMPO oxoammonium salts: Synthesis of dihydroquinazolines and quinolines // J. Organic Chem. – 2013. – V. 78, N 12. – P. 6050–6064. <https://doi.org/10.1021/jo4007199>
11. Bonacorso H., Pittaluga E., Alves S. et al. Regioselective synthesis and antimicrobial evaluation of new 1-aryloxyacetyl-, 1-thiophenoxyacetyl- and 1-phenylaminoacetylsubstituted 3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles // Arkivoc. – 2012. – V. 2012, N 8. – P. 62–75.
12. Граник В. Г., Жидкова А. М., Курятов Н. С. и др. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом // ХГС. – 1973. – № 11. – С. 1532–1535.
13. Демченко С. А., Єрьоміна Г. О., Перехода Л. О. та ін. Синтез та аналізуючі властивості похідних (3-алліл-4-арил-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н[1,2,4]тріазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амінів // Фармац. журн. – 2017. – № 1. – С. 67–73. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.17.09>
14. Teicher Beverly A., Andrews Paul A. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical // Medical. – 2004. – V. 1. – 450 p. <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-59259-739-0>

References

1. Hostri leukemia. Rezhyim dostupu: <http://www.all-blood.ru/ua/gostri-leikemiyi.html>
2. Hemoblastozy. Rezhyim dostupu: <http://www.all-blood.ru/ua/gemoblastozi.html>
3. Buss E. C., Ho A. D. Leukemia stem cells // Int. J. Cancer. – 2011. – V. 129. – P. 2328–2336. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26318>

4. *Sviezhentseva I. O.* Rol leukoznoi stovburovoi klityny u patohenezi khronichnoi mieloidnoi leukemii // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2016. – N 3. – S. 15–21. Rezhym dostupu: www.imiamn.org.ua/journal.htm
5. Likarski zasobi dlya likuvannya lejkemiyi. Rezhym dostupu: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=7461>
6. Imatinib. Rezhym dostupu: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Іматиніб>
7. Interferony. Rezhym dostupu: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Інтерферони>
8. Letrozol (Letrozolum). Rezhym dostupu: <https://compendium.com.ua/akt/76/55/letrozolum/>
9. [4-(4'-Khlorfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,2a,8a-triazatsyklopenta[с,d]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламін, yakii maie protypukhlynnu aktyvnist shchodo rakovykh klitynnnykh liniy leukemii / Patent Ukrainy na korysnu model №136968, MPK : S07D 487/00, A61P 35/00. zaiavka № u 2019 01414. *Demchenko S. A., Sukhovieiev V. V., Shvydko O. V., Demchenko A. M.* – Zaiavl. 12. 02. 2019; Opubl. 25. 09. 2019, Biul. № 18.
10. *Rohlmann R., Stopka T., Richter H. et al.* Iron-catalyzed oxidative tandem reactions with TEMPO oxoammonium salts: Synthesis of dihydroquinazolines and quinolines // *J. Organic Chem.* – 2013. – V. 78, N 12. – P. 6050–6064. <https://doi.org/10.1021/jo4007199>
11. *Bonacorso H., Pittaluga E., Alves S. et al.* Regioselective synthesis and antimicrobial evaluation of new 1-aryloxyacetyl-, 1-thiophenoxyacetyl- and 1-phenylaminoacetylsubstituted 3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles // *Arkivoc.* – 2012. – V. 2012, N 8. – P. 62–75.
12. *Granik V. G., ZHidkova A. M., Kuryatov N. S.* i dr. Acetali laktamov. VII. Issledovanie alkilirovaniya N-metilaktamov i laktimnyh efrov dimetilsul'fatom // *HGS.* – 1973. – № 11. – S. 1532–1535.
13. *Demchenko S. A., Cr'omina G. O., Perekhoda L. O. ta in.* Sintez ta anal'gezuyuchi vlastivosti pohidnih (3-allil-4-aril-3N-tiazol-2-iliden)-[4-(6,7,8,9-tetragidro-5N[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-il)fenil]aminiv // *Farmac. zh.* – 2017. – N 1. – S. 67–73. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.17.09>
14. *Beverly A. Teicher, Paul A. Andrews.* Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical // *Medical.* – 2004. – V. 1. – 450 p.

Надійшла до редакції 26 червня 2020 р.
Прийнято до друку 8 липня 2020 р.

С. А. Демченко ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),
В. В. Суховєєв ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),
О. В. Москаленко ³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>),
Ю. А. Федченкова ³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),
Г. П. Потебня ³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>),
А. М. Демченко ³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

² Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, м. Київ

³ Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ [4-(4'-ХЛОРОФЕНІЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2a,8a-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[с,d] АЗУЛЕН-1-ІЛ-МЕТИЛ]-ПАРА-ТОЛІЛАМІНУ
Ключові слова: похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну, протиупухлинні властивості, лейко́мія, 5-флуорурацил
А Н О Т А Ц І Я

Лейке́мія, як складова гемобластозів, є злоякісним захворюванням системи крові, що характеризується ураженням кісткового мозку лейкозними стовбуровими клітинами, які виникають у результаті порушення процесів самооновлення та диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин та клітин-попередників. У свою чергу, за походженням гемобластози поділяють на дві групи: кістково-мозкового (гострі лейко́мії, хронічні лейко́мії, парапротейінемічні гемобластози) та поза-кістково-мозкового походження (лімфогранулематоз, чи лімфома Годжкіна, та негоджкінські зло-якісні лімфоми).

На сьогодні в Україні різні види лейко́мії лікують різними лікарськими препаратами, які мають численні побічні дії. Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби в першу чергу пов'язане зі створенням нових протиупухлинних препаратів селективної дії. Тому перспективним напрямом в галузі створення нових препаратів є пошук біологічно активних речовин із протиупухлинною активністю.

Метою цієї роботи був синтез речовин із потенційно протиупухлинними властивостями в ряду похідних [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]-азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну.

Об'єктами нашого дослідження було обрано похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]-азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (**8** та **10 а, б**). [4-(4'-Хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламін (**8**) одержано кип'ятінням еквімолярних кількостей 3-(4'-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну (**5**) та α-бром-4-хлорацетофенону в етилацетаті. Тіоаміди (**10 а, б**) одержано взаємодією аміну (**8**) із відповідними арилізотіоціанатами (**9 а, б**) в середовищі сухого бензену.

Протиупухлинну активність [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (**8**) вивчено у Національному інституті рака США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

В умовах експерименту [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін (8) виявив здатність пригнічувати ріст ракових клітин лейкемії ліній CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR вище стандарту – 5-флуорурацилу. По відношенню до клітин HL-60(TB) [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d] азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін ефективніший за стандарт на 64,68%. Для клітин K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR ці дані становлять: 85,88%, 84,95%, 42,10% та 36,82% відповідно. Щодо клітин CCRF-CEM зазначена сполука не тільки зупиняє ріст і поділ ракових клітин, а й знищує їх на 20,34%.

Таким чином, дослідження підтверджують перспективність пошуку сполук із протипухлинною дією на основі похідних [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну.

С. А. Демченко ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),

В. В. Суховєєв ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),

О. В. Москаленко ³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>),

Ю. А. Федченкова ³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),

Г. П. Потебня ³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>),

А. М. Демченко ³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», г. Київ

² Інститут біоорганічної хімії та нафтехімії ім. В. П. Кухаря НАН України, г. Київ

³ Нежинський державний університет імені Ніколая Гоголя

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ [4-(4'-ХЛОРОФЕНИЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[с, d]-АЗУЛЕН-1-ИЛ-МЕТИЛ]-ПАРА-ТОЛИЛАМИНА

Ключевые слова: производные [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d] азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна, протипухлинні властивості, лейкемія, 5-фторурацил

АННОТАЦИЯ

Лейкемия, как составляющая гемобластозов, является злокачественным заболеванием системы крови, характеризуется поражением костного мозга лейкозными стволовыми клетками, которые возникают в результате нарушения процессов самообновления и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. В свою очередь, по происхождению гемобластозы разделяют на две группы: костно-мозгового (острые лейкемии, хронические лейкемии, паранепротеинемические гемобластозы) и внескостно-мозгового происхождения (лимфогранулематоз или лимфома Ходжкина и неходжкинские злокачественные лимфомы).

Сегодня в Украине различные виды лейкемии лечат различными лекарственными препаратами, которые имеют многочисленные побочные действия. Повышение эффективности химиотерапии опухолевой болезни в первую очередь связано с созданием новых противоопухолевых препаратов селективного действия. Поэтому перспективным направлением в области создания новых препаратов является поиск биологически активных веществ с противоопухолевой активностью.

Целью этой работы был синтез веществ с потенциально противоопухолевыми свойствами в ряду производных [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна.

Объектами нашего исследования были выбраны производные [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна (8 и 10 а, б). [4-(4'-Хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін (8) получен кипячением 3-(4'-метилфеніл)аминометил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепина (5) и α-бром-4-хлорацетофенона в этилацетате. Тиаомиды (10 а, б) получены взаимодействием амина (8) с соответствующими ариллизотиоцианатами (9 а, б) в среде сухого бензола.

Противоопухолевая активность [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна (8) изучена в Национальном институте рака США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

В условиях эксперимента [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d] азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін (8) обнаружил способность подавлять рост раковых клеток лейкемии линий CCRF-CEM, HL-60 (TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 и SR выше стандарта. По отношению к клеткам HL-60 (TB) [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін является более эффективным, чем стандарт, на 64,68%. Для клеток K-562, MOLT-4, RPMI-8226 и SR эти данные составляют: 85,88%, 84,95%, 42,10% и 36,82% соответственно. По отношению к клеткам CCRF-CEM это соединение не только останавливает рост и деление раковых клеток, но и уничтожает их на 20,34%.

Таким образом, исследования подтверждают перспективность поиска соединений с противоопухолевым действием на основе производных [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна.

S. A. Demchenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),
V. V. Sukhoveev ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),
O. V. Moskalenko ³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>),
Yu. A. Fedchenkova ³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),
G. P. Potebnia ³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>),
A. M. Demchenko ³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ *SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv*

² *Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

³ *Nizhyn Mykola Gogol State University*

SYNTHESIS AND ANTITUMOR PROPERTIES OF DERIVATIVES [4-(4¹-CHLOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2a,8a-TRIAZACYCLOPENTA [c,d]AZULEN-1-YL-METIL]-*PARA*-TOLYLAMINE

Key words: derivatives of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta-[c,d]azulen-1-yl-metil]-*para*-tolylamine, antitumor properties, leukemia, 5-fluorouracil

A B S T R A C T

Leukemia, as a part of hemoblastoses, is a malignant blood system disease, which is characterized by bone marrow damage, caused by leukemic stem cells, which appear due to disruption of self-renewal and differentiation of hemopoietic stem cells and predecessor cells. In their turn, hemoblastoses are divided into two groups: bone marrow (acute leukemia, chronic leukemia, paraproteinemic hemoblastoses) and outside bone marrow (lymphogranulomatosis, or Hodgkin lymphoma, and non-Hodgkin malignant lymphomas).

Nowadays in Ukraine, different kinds of leukemia are cured by various drugs, which have many side effects. Increase in effectivity of chemotherapy of tumor disease is primarily related to creation of new antitumor drugs of selective action. Which is why search for biologically active compounds with antitumor activity is a perspective direction in creation of new drugs.

Aim of this work was synthesis of compounds with potential antitumor properties in a variety of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]-azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine derivatives.

As the objects of our studies, we have picked the derivatives of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]-azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine (**8** and **10 a, b**). [4-(4¹-Chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine (**8**) was obtained by boiling of equimolar quantities of 3-(4¹-methylphenyl)aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin (**5**) and α -brom-4-chloroacetophenon in ethylacetate. Thioamides (**10 a, b**) were obtained by interaction of amin (**8**) with corresponding arylisothiocyanates (**9 a, b**) in dry benzene.

Antitumor activity of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine (**8**) was studied in National Cancer Institute of Health, USA within Development Therapeutic Program.

In experimental conditions [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine (**8**) showed ability to inhibit growth of cancerous leukemia cells of CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 and SR lines, higher than standard – 5-fluorouracil. Towards HL-60(TB) cells [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine exceeds standard in effectivity by 64.68%. For K-562, MOLT-4, RPMI-8226 and SR cells, those numbers are equal to: 85.88%, 84.95%, 42.10% and 36.82% correspondingly. Towards CCRF-CEM cells, this compound not only inhibits cell growth and division, but also destroys them by 20.34%.

Thus conducted studies confirm perceptivity of search for compounds with antitumor action on the basis of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-ylmethyl]-*para*-tolylamine.

Електронна адреса для листування з авторами: detch7758@ukr.net
(Демченко С. А.)