



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015123580/04, 19.06.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.06.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.06.2015

(45) Опубликовано: 27.12.2016 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: SU 738307 A1, 23.04.1993. SU 1453661
A1, 30.10.1989. US 3790616 A, 05.02.1974.

Адрес для переписки:

142432, Московская обл., г. Черноголовка, пр-кт
Академика Семенова, 1, ФГБУН ИПХФ РАН,
директору ИПХФ РАН академику С.М.
Алдошину

(72) Автор(ы):

Якущенко Игорь Константинович (RU),
Гончарова Светлана Александровна (RU),
Раевская Татьяна Анатольевна (RU),
Якущенко Татьяна Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

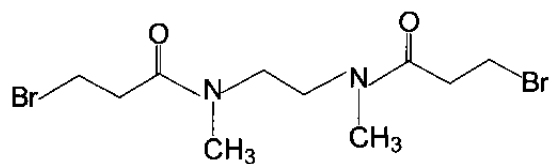
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт проблем
химической физики Российской Академии
наук (ИПХФ РАН) (RU)

(54) N,N'-БИС(3-БРОМПРОПИОНИЛ)-N,N'-ДИМЕТИЛ-1,2-ЭТИЛЕНДИАМИН, СПОСОБ ЕГО
ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ЕГО В КАЧЕСТВЕ ВОДОРАСТВОРИМОГО РЕАГЕНТА,
ПРОЯВЛЯЮЩЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к N,N'-бис(3-бромпропионил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамину формулы 1. Соединение по изобретению получают путем обработки производных 3-бромпропионовой кислоты N,N'-диметил-1,2-этилендиамином в присутствии бикарбонатов щелочных металлов. Технический результат - N,N'-бис(3-бромпропионил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамин в качестве водорастворимого

противоопухолевого реагента. 2 н.п. ф-лы, 5 табл.,
8 пр.



Формула 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 233/04 (2006.01)*A61K 31/16* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2015123580/04, 19.06.2015**(24) Effective date for property rights:
19.06.2015

Priority:

(22) Date of filing: **19.06.2015**(45) Date of publication: **27.12.2016** Bull. № **36**

Mail address:

142432, Moskovskaja obl., g. CHernogolovka, pr-kt
Akademika Semenova, 1, FGBUN IPKHF RAN,
direktoru IPKHF RAN akademiku S.M. Aldoshinu

(72) Inventor(s):

**JAKushchenko Igor Konstantinovich (RU),
Goncharova Svetlana Aleksandrovna (RU),
Raevskaja Tatjana Anatolevna (RU),
JAKushchenko Tatjana Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Institut problem
khimicheskoy fiziki Rossijskoj Akademii nauk
(IPKHF RAN) (RU)**

(54) **N,N'-BIS(3-BROMOPROPIONYL)-N,N'-DIMETHYL-1,2-ETHYLENEDIAMINE, METHOD FOR PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS WATER-SOLUBLE REAGENT, HAVING ANTI-TUMOUR PROPERTIES**

(57) Abstract:

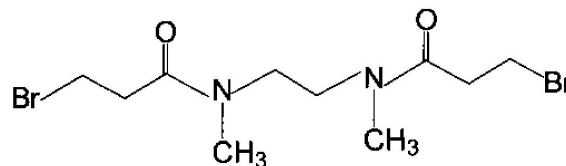
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to N,N'-bis(3-bromopropionyl)-N,N'-dimethyl-1,2-ethylenediamine of formula 1. Disclosed compound is obtained by treatment of derivatives of 3-bromopropionic acid with N,N'-dimethyl-1,2-ethylenediamine in presence of bicarbonates of alkali metals.

EFFECT: technical result is N,N'-bis(3-bromopropionyl)-N,N'-dimethyl-1,2-ethylenediamine

as water-soluble anticancer agent.

2 cl, 5 tbl, 8 ex



Formula 1

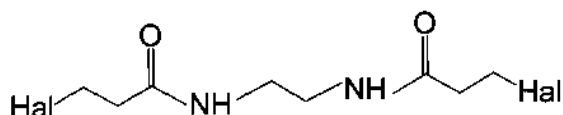
Изобретение относится к медицине и фармакологии, а именно к препаратам, обладающим противоопухолевым действием.

Известен ряд соединений, проявляющих противоопухолевую активность, молекулы которых содержат фрагменты амидов 3-галогенпропионовой кислоты, причем часть из этих веществ является действующими лекарственными препаратами.

К соединениям такого рода относится, например, дихлорид N,N'''-ди(3-бромпропионил)-N,N''-диспиротрипиперазиния («спиробромин») [Т.С. Сафонова, В.А. Чернов, С.М. Минакова, М.И. Дорохова, Л.Г. Левковская, Н.И. Травень, Т.А. Андреянова, Л.А. Серочкина, И.Е. Мамаева. Химико-фармацевтический журнал, 1983, т. 17, №5, стр. 626-629; М.Д. Машковский. Лекарственные средства, М. «Новая волна», 2005 г., стр. 973], 1,4-бис(3-бромпропионил)пиперазин («Pipobroman», «Vercyte») [Патент США №3293253 (C1. 260-268) от 11.07.1960; Патент ФРГ №1138781 (C1. 12p) от 11.07.1960; R. Oteleanu, M. Retezeanu. Farmacia (Bucharest), 1968, v. 16, N5, p. 279-288; S. Groszkowski, Roczniki Chem. (1960), v. 34, p. 707-708], производные N',N''-бис(2-бромпропионил)гексагидродиазепина [Т.А. Сафонова, К.В. Левшина, В.А. Чернов, Т.А. Андреянова, Н.А. Гринева, С.М. Минакова. Авторское свидетельство СССР №286870 (Кл. C07D 243/06, C07D 243/12, от 28.02.1979; Т.А. Андреянова, А.С. Соколова, Т.С. Сафонова. Химико-фармацевтический журнал, 1998, т. 32, №7, стр. 10-13; Т.С. Safonova, K.W. Lewschina, W.A. Tschernov, T.S. Andrianova, N.A. Grinewa, S.M. Minakowa. Патент ФРГ №2328870, (C1. C07d) 02.01.1975].

К этому же классу соединений относится N,N'-бис(3-бромпропионил)-1,2-этилендиамин («продимин») [Д.А. Казлаускас, Э.Б. Рамошкене. Журнал органической химии, 1974, т. 10, вып. 11, стр. 2301-2303; Т.А. Андреянова, А.С. Соколова, Т.С. Сафонова. Химико-фармацевтический журнал, 1998, т. 32, №7, стр. 10-13; Т.С. Сафонова, В.А. Чернов, С.М. Минакова, К.В. Левшина, Т.А. Андреянова, Н.А. Гринева. Авторское свидетельство СССР №145661, М. Кл⁴ A61K 31/00 13.10.1989 г.].

Продимин (формула 1a, Hal=Br) является действующим противоопухолевым препаратом алкилирующего действия и обладает противолейкозной активностью.



Формула 1

где 1a: (Hal=Br; Ib: Hal=Cl; Iv: Hal=I)

Особенно сильно подавляет миелопролиферативные процессы. Применяется при хроническом миелолейкозе, эритремии, хроническом лимфолейкозе, а также идиопатическом миелофиброзе и миелопролиферативном синдроме с тромбоцитозом. В ряде случаев эффективен при резистентности штамма к другим противолейкозным препаратам [М.Д. Машковский, Лекарственные средства, М. «Новая Волна», 2005 г., стр. 978].

Вещество 1a обладает невысокой токсичностью: LD₅₀=544 мг/кг при однократном введении мышам [Т.А. Андреянова, А.С. Соколова, Т.С. Сафонова. Химико-фармацевтический журнал, 1998, т. 32, №7, стр. 10-13]. Продимин (1a) разрешен также к лечению детских лейкозов [Министерство здравоохранения СССР. Приказ 24 мая 1988 г. №409 «О разрешении к медицинскому применению»].

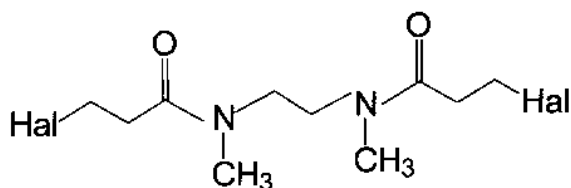
Следует отметить, что в литературе описаны аналоги продимина, содержащие другие атомы галогенов: 1б [Y. Iwakura, T. Hori, K. Suzuki, T. Wakasugi, G. Kobayashi, Kagaku Zasshi, 1956, v. 59, p. 564-567; Патент ФРГ №743466 (C1 12o 21) от 18.11.1952.] и 1в

[Патент ФРГ №2060551 C1: C07c, 143/68 от 22.06.1972], однако эти соединения не испытывались на их возможную противоопухолевую активность.

К недостаткам продимина (1a) можно отнести его нерастворимость в воде и водных растворах. Это значительно ограничивает способы введения препарата в организм и допускает только пероральное его применение.

Целью настоящего изобретения является создание водорастворимого аналога соединения 1a с теми же или лучшими противоопухолевыми характеристиками. Плохая растворимость соединения 1a в воде, по-видимому, связана с прочностью кристаллической решетки этого соединения. Это, в свою очередь, обусловлено наличием прочных межмолекулярных водородных связей амидных групп, присутствующих в молекулах 1a.

Решение поставленной задачи достигается тем, что в качестве противоопухолевого средства были синтезированы соединения 2a и 2б (формула 2):



Формула 2

где 2a: (Hal=Br; 2б: Hal=Cl; 2в: Hal=I)

Соединение 2a синтезировано впервые.

Соединение 2б и 2в в литературе описаны, но не исследовались на наличие у них противоопухолевых свойств [T. Rodopoulos, K. Ishihara, M. Rodopoulos, M.J. Zavorotko, M. Maeder, A. Mc Auley. Canadian Journal of Chemistry, 2005, v. 83, N 6-7, p. 894-902; Патент ФРГ №2060551 C1. C07c, 143/68 от 22.06.1972].

Выбор структур синтезированных соединений был обусловлен тем, что 2a и 2б не образуют межмолекулярных водородных связей, поскольку в их амидных группах атомы водорода заменены алкильными заместителями. Это существенно уменьшает прочность их молекулярных кристаллических решеток и тем самым увеличивает растворимость 2a и 2б в воде. В качестве алкильных были выбраны только металльные группы, т.к. группы, содержащие большее число атомов углерода, будут увеличивать гидрофобность соответствующих молекул и, тем самым, уменьшать их растворимость в воде.

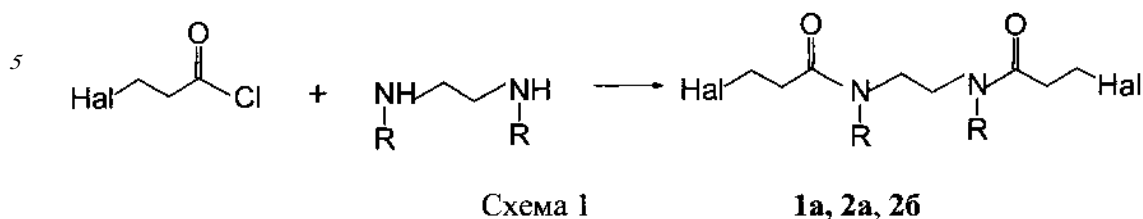
Соединение N,N'-бис(3-бромпропионил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамин 2a растворимо в воде. Вещество стабильно при хранении. Так, в виде водного раствора оно устойчиво не менее четырех недель при хранении такого раствора при комнатной температуре (рН раствора не меняется и остается нейтральным). При хранении в тех же условиях твердого вещества 2a в течение не менее шести месяцев его температура плавления не менялась и вещество плавилось в узком температурном диапазоне (т. пл. 77,0-77,4°C в начале хранения и 77,0-77,5°C в конце хранения).

Вещество 2a по токсичности сопоставимо с прототипом («продимином»):

LD₅₀ при однократном введении мышам для 2a - 501 мг/кг, для продимина (1a) 544 мг/кг (данные по токсичности продимина см. [Т.А. Андреянова, А.С. Соколова, Т.С. Сафонова. Химико-фармацевтический журнал, 1998, т. 32, №7, стр. 10-13]).

Соединение N,N'-бис-(3-хлорпропионил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамин 2б растворимо в воде, обладает невысокой токсичностью: LD₅₀=840 мг/кг.

Препарат 1а, а также соединения 2а и 2б были синтезированы аналогично методике, описанной в литературе [Т.А. Андреянова, А.С. Соколова, Т.С. Сафонова. Химико-фармацевтический журнал, 1998, т. 32, №7, стр. 10-13] по общей схеме 1:



10 где: 1а: (Hal=Br; R=H)

2а: (Hal=Br; R=CH₃)

2б: (Hal=Cl; R=CH₃)

Подробные методики синтеза и физико-химические характеристики полученных веществ приведены в примерах 1-3.

15 Нами в качестве прототипа был выбран лекарственный препарат противоопухолевого (противолейкозного) действия - «Продимин» (соединение 1а). Ранее уже отмечалось, что он эффективен и в тех случаях, когда у опухолей пациентов возникала резистентность при их лечении другими противолейкозными препаратами [М.Д. Машковский. Лекарственные средства. М. «Новая Волна», 2005 г, стр. 973]. В связи с этим, для
20 биологических испытаний соединений 2а и 2б был выбран штамм Р388 (асцитный лимфолейкоз, перевиваемый внутрибрюшинно мышам-гибридам линии BDF₁), а также штаммы Р388, резистентные к рубомицину (Р388/руб), винкристину (Р388/ver), циклофосфану (Р388/цф) и цисплатину (Р388/cPt). На каждом из штаммов испытывали действие препарата 1а (взятого как прототип) и синтезированных соединений 2а и 2б
25 в сравнении с контрольной группой мышей. Все соединения тестировали на каждом из штаммов одновременно и в одинаковых условиях. Введение веществ осуществляли в варьируемых режимах. Критерием эффективности исследуемых соединений служила средняя продолжительность жизни каждой группы мышей при лечении их данным веществом в различных режимах его введения. Подробности биологических испытаний
30 приведены в примерах 4-8 (таблицы 1-5 соответственно).

Результаты исследований показали, что на лекарственно-чувствительном штамме Р388 (пример 4, таблица 1) соединение 2а проявило сопоставимую с прототипом 1а эффективность и показало значительно более высокое значение средней продолжительности жизни соответствующей группы мышей по сравнению с
35 контрольной.

На штамме Р388, устойчивом к рубомицину (пример 5, таблица 2), соединение 2а по эффективности несколько превосходило прототип 1а. По сравнению с контролем оно также проявляло явный лечебный эффект.

40 На штамме Р388, устойчивом к винкристину (пример 6, таблица 3), соединение 2а также превосходило по эффективности прототип 1а и средняя продолжительность жизни группы мышей, получающих 2а, была значительно большей по сравнению с контрольной группой.

45 На штамме Р388, устойчивом к циклофосфану (пример 7, таблица 4), соединение 2а проявляло эффективность, сопоставимую с прототипным препаратом 1а, а средняя продолжительность жизни группы мышей при лечении их соединением 2а ненамного превосходила аналогичную характеристику контрольной группы.

На штамме Р388, устойчивом к цисплатину (пример 8, таблица 5), соединения 2а и 1а проявляли практически одинаковую и невысокую эффективность. Средняя

продолжительность жизни мышей, получающих вещество 2а, была сопоставима с аналогичным параметром контрольной группы.

Как видно из примеров 4-8 (таблицы 1 -5 соответственно), соединение 26 оказалось неэффективным по отношению ко всем перечисленным штаммам.

5 Изобретение иллюстрируется следующими примерами:

ИК-спектры регистрировали на приборе "Perkin Elmer Spectrum 100".

ПМР-спектры регистрировали на приборе "Bruker DRX500" с рабочей частотой 500,13 MHz при температуре 298 К и использовании в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилана.

10 Масс-спектры регистрировали на приборе "Finnigan MAT, INCOS 50" с вводом вещества в область локализации при энергии ионизирующих электронов 70 eV.

Элементный анализ проводили на CHNS/O элементном анализаторе "Vario Micro cube", температуры плавления - исправленные, измерены на нагревательном столе "БОЭЦИУС РНМК 05" с наблюдательным устройством.

15 3-бромпропионовая кислота, 3-хлорпропионовая кислота, 1,2-этилендиамин, N,N'-1,2-этилендиамин - коммерчески доступны и получены от компании "Aldrich".

Пример 1. N,N'-бис-(3-бромпропионил)-1,2-этилендиамин (1а, "продимин")

а) 3-бромпропионилхлорид

Синтез проводили по методике [J. Kumar, C.S. Purohit, S. Varma. Chemical
20 Communications, 2008, N 22, p. 2526-2528].

Смесь 40,0 г (0,26 моль) 3-бромпропионовой кислоты и 80 мл тионилхлорида нагревали при перемешивании до кипения и выдерживали при этой температуре 8 часов. Избыток тионилхлорида отгоняли при пониженном (500-600 мм рт. ст.) давлении, остаток фракционировали в вакууме. Собирали фракцию, кипящую при 75-78°C/40 мм
25 рт. ст. Получили 38,74 г соединения. Выход 87,4% от теоретического.

б) N,N'-бис-(3-бромпропионил)-1,2-этилендиамин 1а ("продимин")

К суспензии, состоящей из 3,0 г (0,05 моль) 1,2-этилендиамина, 33,6 г (0,4 моль) натрия бикарбоната и 50 мл метиленхлорида и охлажденной до 0°C, прибавляли по каплям при перемешивании раствор 25,72 г (0,15 моль) хлорангидрида 3-бромпропионовой
30 кислоты в 40 мл метиленхлорида. Время прибавления - 30 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при 8-10°C 5 часов, после чего обрабатывали 120 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, последовательно промывали его на фильтре водой, 5%-ным водным раствором соляной кислоты, водой. После сушки в вакууме над пентаоксидом фосфора получили 12,86 г целевого соединения 1а. Выход 77,8% от
35 теоретического, т. пл. 182-183°C. Литературные данные: т. пл. 182-184°C [Т.А. Андреевна, А.С. Соколова, Т.С. Сафонова. Химико-фармацевтический журнал, 1998, т. 32, №7, стр. 10-13.].

Элементный анализ. Найдено, %: С 29,12; Н 4,26; N 8,30. Брутто формула $C_8H_{14}Br_2N_2O_2$.

40 Вычислено, %: С 29,12; Н 4,28; Br 48,42; N 8,49; O 9,7.

ПМР-спектр (δ м.д.): 2,67-2,68 (4Н, м, $-COCH_2-$); 3,10-3,12 (4Н, м, $-N-CH_2-$); 3,60-3,64 (4Н, м, CH_2Br); 8,00 (2Н, с, NH).

Масс-спектр m/e (I_{max} , %): 223 (2), 179 (98), 177 (100), 167 (25), 165 (25), 109 (35), 107
45 (40), 86 (60).

ИК-спектр (cm^{-1}): 3277 (N-H), 1636 (C=O), 1556, 1419, 1377, 1279, 1261, 1240, 1189, 1137, 980, 921, 880, 758, 687.

Пример 2. N,N'-бис-С3-бромпропионил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамин (2а)

К охлаждаемой до 0°C суспензии, состоящей из 4,4 г (0,05 моль) N,N'-диметил-1,2-этилендиамина, 33,6 г (0,40 моль) натрия бикарбоната и 50 мл метиленхлорида, прибавляли при перемешивании раствор 25,72 г (0,15 моль) 2-бромпропионилхлорида [получен по методике в части а) примера 1], в 40 мл метиленхлорида. Температуру реакции поддерживали в пределах 0-5°C, время прибавления 40 мин. Смесь перемешивали при той же температуре еще 4 часа. Затем к реакционной смеси прибавляли 100 мл воды и 30 мл метиленхлорида, отфильтровывали образовавшийся осадок. Последний промыли на фильтре 30 мл воды и 30 мл метиленхлорида. От фильтрата отделили водный слой и экстрагировали его 50 мл метиленхлорида. Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 30 мл гексана и отфильтровывали твердый продукт, который затем перекристаллизовывали из эфира. Получили 13,25 г чистого соединения 2а. Выход 74,0% от теоретического, т. пл. 77,0-77,4°C.

Элементный анализ. Найдено, %: С 33,56; Н 5,03; N 7,60. Брутто формула

$C_{10}H_{18}Br_2N_2O_2$.

Вычислено, %: С 33,54; Н 5,07; Br 44,63; N 7,82; О 8,94.

ПМР-спектр (δ м.д.): 2,85-2,95 (4Н, м, $-NCH_2CH_2N$); 3,00-3,10 (6Н, м, NCH_3); 3,49-3,71 (8Н, м, $COCH_2CH_2-$).

Масс-спектр m/e (I/I_{max} , %): 358 (М, 1), 193 (50), 191 (50), 178 (10), 137 (5), 135 (5), 107 (20), 44 (100).

ИК-спектр (cm^{-1}): 1630 (C=O), 1486, 1427, 1410, 1331, 1290, 1215, 1176, 1109, 818, 770.

Пример 3. N,N'-бис-(3-хлорпропионил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамин (2б)

а) 3-хлорпропионилхлорид

К смеси 54,25 г (0,5 моль) 3-хлорпропионовой кислоты и 180 мл бензола, нагретой до 50-60°C, прибавляли по каплям в течение 1 часа 119 г (1,0 моль) тионилхлорида. Реакционную смесь нагревали при 75-80°C 2 часа. Отгоняли растворитель и избыток тионилхлорида, а остаток фракционировали при атмосферном давлении. Собрали 42,46 г фракции, кипящей при 140-143°C. Выход количественный. Литературные данные: т. кип. 143-145°C [М.В. Рубцов, А.Г. Байчиков, Синтетические химико-фармацевтические препараты. М., Медицина, 1971, стр. 276].

б) N,N'-бис-(3-хлорпропионил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамин (2б)

К охлажденной до 0°C суспензии, состоящей из 8,8 г (0,1 моль) N,N'-диметил-1,2-этилендиамина, 67,2 г (0,8 моль) натрия бикарбоната и 100 мл метиленхлорида, прибавляли при перемешивании раствор 38,1 г (0,3 М) 3-хлорпропионилхлорида в 80 мл метиленхлорида. Время прибавления реагента - 2 часа, после чего смесь перемешивали при той же температуре еще 3 часа. Реакционную массу обрабатывали затем 100 мл воды, отфильтровывали осадок, промывали его 20 мл воды и 20 мл метиленхлорида. Фильтрат разделяли, водную его часть экстрагировали метиленхлоридом (2x20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, отгоняли растворитель при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из метил-трет.-бутилового эфира. Получили 20,34 г целевого продукта. Выход 75,6% от теоретического, т. пл. 62-63°C.

Элементный анализ. Найдено, %: С 44,74; Н 6,60; N 10,23. Брутто формула

$C_{10}H_{18}Cl_2N_2O_2$.

Вычислено, %: С 44,62; Н 6,74; Cl 26,34; N 10,41; О 11,89.

ПМР-спектр (δ м.д.): 2,72-2,82 (4Н, м, $-NCH_2CH_2N$); 2,98-3,07 (6Н, м, NCH_3); 3,50-3,59

(4H, м, COCH₂); 3,77-3,88 (4H, м, CH₂Cl).

Масс-спектр m/e (I/I_{max}, %): 268 (М, 1), 177 (1), 149 (30), 147 (85), 136 (11), 134 (28), 112 (15), 100 (12), 91 (12), 63 (30), 57 (35), 44 (100), 40 (48).

ИК-спектр (см⁻¹): 1626 (C=O), 1490, 1439, 1416, 1404, 1284, 1194, 1177, 1108, 1061, 830, 824, 711, 718.

Биологические испытания

Изучение противоопухолевой активности синтезированных препаратов 2а и 2б проводили в сравнении с известным лекарственным средством 1а (продимином) и с контролем на следующих штаммах:

P388 - исходный лекарственно-чувствительный штамм (асцитный лимфолейкоз, перевиваемый внутрибрюшинно мышам-гибридам линии BDF₁);

P388/руб - штамм P388, устойчивый к рубомицину;

P388/ver - штамм P388, устойчивый к винкристину;

P388/цф - штамм P388, устойчивый к циклофосфану;

P388/cPt - штамм P388, устойчивый к цисплатину.

СПЖ - средняя продолжительность жизни животных в сутках.

ILS (%) - увеличение средней продолжительности жизни животных (количественная оценка чувствительности к терапии):

$$ILS(\%) = \frac{СПЖ_{\text{опыт}} - СПЖ_{\text{контр.}}}{СПЖ_{\text{контр.}}} \times 100$$

где СПЖ_{опыт.} и СПЖ_{контр.} - средняя продолжительность жизни в опытной и контрольной группах животных соответственно.

Пример 4

Табл. 1. Эффективность препаратов 1а, 2а и 2б на исходном штамме лейкоза P388.

Препарат	Число мышей в группе	Доза (мг/кг)	Режим введения препарата (сутки после перевивки опухоли)	СПЖ (сутки)	ILS (%)
2а	6	167	1 – 9	21,2	138
2а	6	167	1, 3, 5, 7, 9	18,3	106
2а	6	167	1, 4, 7, 10	18,0	102
2а	6	167	1, 5, 9	18,2	105
контроль	8	-	-	8,9	-
2б	6	280	1 – 9	9,5	6
2б	6	280	1, 3, 5, 7, 9	9,5	6
2б	6	280	1, 4, 7, 10	9,7	8
2б	6	280	1, 5, 9	9,3	3
контроль	8	-	-	9,0	-
1а	6	181	1 - 9	24,5	209
1а	6	181	1, 3, 5, 7, 9	16,2	140
1а	6	181	1, 4, 7, 10	13,3	125
1а	6	181	1, 5, 9	-	-
контроль	8	-	-	8,9	-

Пример 5

Табл.2. Эффективность препаратов 1а, 2а и 2б на штамме Р388/руб, устойчивом к рубомицину.

Препарат	Число мышей в группе	Доза (мг/кг)	Режим введения препарата (сутки после перевивки опухоли)	СПЖ (сутки)	ILS (%)
2а	6	167	1 – 9	23,2	161
2а	6	167	1,3,5,7,9	27,3	207
2а	6	167	1,4,7,9	29,7	234
2а	6	167	1,5,9	15,7	76
контроль	8	-	-	8,9	-
2б	6	280	1 – 9	9,3	0
2б	6	280	1,3,5,7,9	9,0	0
2б	6	280	1,4,7,10	9,3	0
2б	6	280	1,5,9	10,3	3
контроль	8	-	-	10,0	-
1а	6	181	1 – 9	24,5	175
1а	6	181	1,3,5,7,9	16,2	82
1а	6	181	1,4,7,10	13,3	49
1а	6	181	1,5,9	12,5	40
контроль	8	-	-	8,9	-

Пример 6

Табл.3. Эффективность препаратов 1а, 2а и 2б на штамме Р388/ver, устойчивом к винкристину.

Препарат	Число мышей в группе	Доза (мг/кг)	Режим введения препарата (сутки после перевивки опухоли)	СПЖ (сутки)	ILS(%)
2а	6	167	1 – 9	27,8	142
2а	6	167	1,3,5,7,9	21,6	88
2а	6	167	1,4,7,9	27,7	141
2а	6	167	1,5,9	23,5	104
контроль	8	-	-	11,5	-
2б	6	280	1 – 9	15,3	1
2б	6	280	1,3,5,7,9	15,3	1
2б	6	280	1,4,7,10	15,3	1
2б	6	280	1,5,9	15,3	1
контроль	8	-	-	15,1	-
1а	6	181	1 – 9	13,2	15
1а	6	181	1,3,5,7,9	25,3	120
1а	6	181	1,4,7,10	25,0	117
1а	6	181	1,5,9	15,0	30
контроль	8	-	-	11,5	-

Пример 7

Табл.4. Эффективность препаратов 1а, 2а и 2б на штамме Р388/цф, устойчивом к циклофосфану.

Препарат	Число мышей в группе	Доза (мг/кг)	Режим введения препарата (сутки после перевивки опухоли)	СПЖ (сутки)	ILS(%)
2а	6	167	1 – 9	15,8	76
2а	6	167	1,3,5,7,9	15,8	76
2а	6	167	1,4,7,9	15,8	76
2а	6	167	1,5,9	14,3	61
контроль	8	-	-	8,9	-
2б	6	280	1 – 9	15,3	1
2б	6	280	1,3,5,7,9	15,3	1
2б	6	280	1,4,7,10	15,3	1
2б	6	280	1,5,9	15,3	1
контроль	8	-	-	15,1	-
1а	6	181	1 – 9	24,5	175
1а	6	181	1,3,5,7,9	16,2	82
1а	6	181	1,4,7,10	13,3	49
1а	6	181	1,5,9	12,5	41
контроль	8	-	-	8,9	-

Пример 8

Табл.5. Эффективность препаратов 1а, 2а и 2б на штамме Р388/сРt, устойчивом к цисплатину.

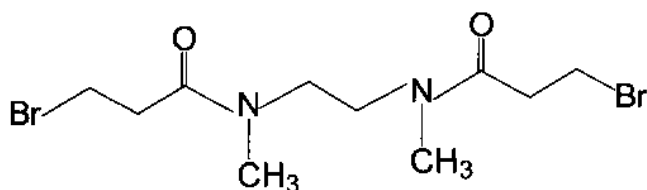
Препарат	Число мышей в группе	Доза (мг/кг)	Режим введения препарата (сутки после перевивки опухоли)	СПЖ (сутки)	ILS(%)
2а	6	167	1 – 9	14,3	43
2а	6	167	1,3,5,7,9	11,8	18
2а	6	167	1,4,7,9	12,7	27
2а	6	167	1,5,9	11,2	12
контроль	8	-	-	10,0	-
2б	6	280	1 – 9	10,7	0
2б	6	280	1,3,5,7,9	11,3	0
2б	6	280	1,4,7,10	10,8	0
2б	6	280	1,5,9	10,7	0
контроль	8	-	-	11,5	-
1а	6	181	1 – 9	12,8	28
1а	6	181	1,3,5,7,9	12,3	23
1а	6	181	1,4,7,10	11,7	17
1а	6	181	1,5,9	9,8	0
контроль	8	-	-	10,0	-

Таким образом, заявляемое новое соединение - N,N'-бис(3-бромпропионил)-N,N'-

диметил-1,2-этилендиамин (2a) содержит явные признаки новизны. Оно обладает полезным преимуществом перед лекарственным препаратом 1a, взятым в качестве прототипа, заключающимся в том, что вещество 2a является водорастворимым. Это расширяет способы его введения в организм (перорально, внутривенно, внутримышечно и т.д.), в отличие от только перорального способа для препарата 1a. Соединение 2a по токсичности сравнимо с прототипом 1a, а по биологической активности сопоставимо, либо превосходит лекарственный препарат «Продимин» (1a).

Формула изобретения

1. N,N'-бис (3-бромпропионил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамин формулы 1



Формула 1

в качестве водорастворимого противоопухолевого реагента.

2. Способ получения соединения по п. 1, отличающийся тем, что производные 3-бромпропионовой кислоты обрабатывают N,N'-диметил-1,2-этилендиамином в присутствии бикарбонатов щелочных металлов.