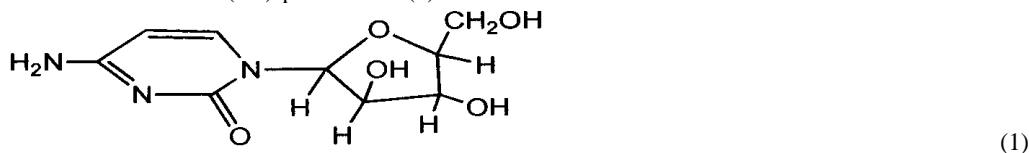


Invenția se referă la chimia organică, și anume la sinteza compușilor biologic activi din grupa hidrazincarbotoamidelor cu nuclee heterociclice, care pot fi utilizați pentru profilaxia și tratamentul leucemiei mieloid umane.

În practica medicală pentru tratarea și profilaxia leucozelor se aplică pe larg citarabinul (cytarabinum) - 4-amino-1-β-D-arabinofuranozil-2-(1N)-pirimidinon (1) cu următoarea structură:

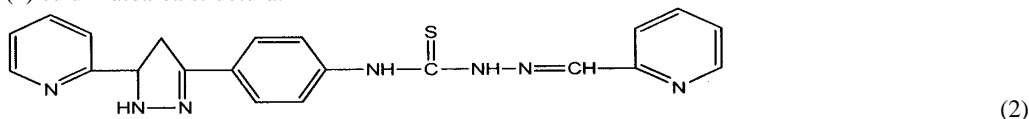


La concentrația de 10-5 mol/l acest compus inhibă creșterea și multiplicarea a 100% de celule HL-60 ale leucemiei mieloid umane, iar la concentrația de 10-6 numai 25% [1].

Dezavantajul utilizării acestui preparat citostatic constă în provocarea unor efecte secundare cum sunt: grețuri, vomă, inapetență, stomatită etc.

Problema pe care o soluționează invenția propusă constă în majorarea numărului de inhibitori ai leucemiei mieloid umane cu activitate biologică înaltă la concentrații mai mici ale preparatului.

Esența invenției constă în aceea că în calitate de inhibitor al leucemiei mieloid umane (celule HL-60) se propune un compus nou N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotoamida (2) cu următoarea structură:

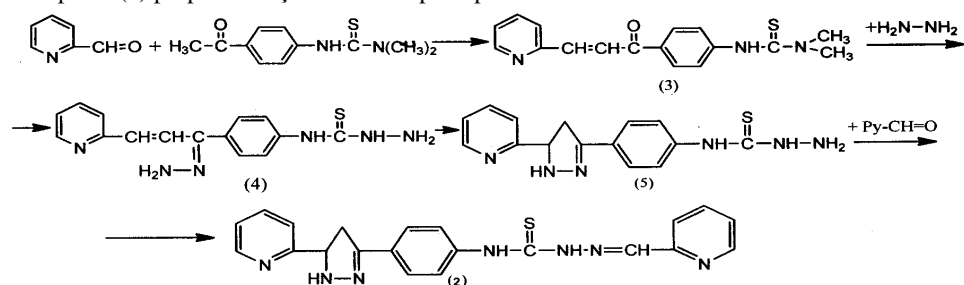


Proprietățile și procedeul de obținere a acestui compus nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul (2) menționat a activității anticancerigene care depășește de 2.5 ori la concentrația de 10-6 mol/l și de aproximativ 58 ori la concentrația de 10-7 mol/l caracteristicile analoage ale 4-amino-1-β-D-arabinofuranozil-2-(1N)-pirimidinonului (1).

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor al celulelor HL-60 ale leucemiei mieloid umane se propune N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotoamida (2), care conține o combinație nouă de legături chimice și nuclee heterociclice deja cunoscute.

Compusul (2) propus se obține în trei etape după următoarea schemă:



La început prin condensarea 2-formilpiridinei cu 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree în mediu bazic la temperatura camerei se obține 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridil-2-il)acriloi)fenil)tiouree (3) cu un randament de 89%. În continuare compusul (3) se tratează cu hidrazină la un raport molar de 1:2 în soluție de piridină timp de 24 ore, apoi temperatura se ridică la 90...95°C și se încălzește 2 ore. În acest timp intermediarul (4) se transformă în N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-hidrazincarbotoamidă (5) cu un randament de 77%. Produsul final N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotoamida (2) se obține prin condensarea 2-formilpiridinei cu compusul (5) în etanol la temperatura de 70...80°C timp de 2 ore, randamentul constituie 62%. Individualitatea compușilor (2, 3, 5) a fost determinată utilizând cromatografia în strat subțire pe plăci de silufol, iar structura lor a fost confirmată prin analiză elementală și spectrală (1H- și 13C-RMN).

Exemplu de obținere a N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotoamidei (2) în trei etape (a,b,c)

a) Sinteza 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridil-2-il)acriloi)fenil)tioureei (3). La soluția formată din 2.22 g (0.01 mol) 3-(4-acetilfenil)-1,1-dimetiltiouree și 6 ml dimetilformamidă se adaugă sub agitare 1 g (0.018 mol) hidroxid de potasiu dizolvat în 4 ml etanol de 95%, apoi se picură 1.28 g (0.012 mol) 2-formilpiridină, dizolvată în 4 ml etanol de 95%, la temperatura de 5...10°C. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de 12 ore, apoi soluția se filtrează de impurități și se neutralizează la pH~8. Se obțin 2.78 g (89%) tiouree (3) cu p.t. 182...183°C.

Analiza elementală și spectrală RMN. Calculat pentru C₁₇H₁₇N₃O₃S (3), %: C-65.57, H-5.50, N-13.49, S-10.30. Găsit, %: C-65.62, H-5.52, N-13.48, S-10.31. ¹H-RMN (DMSO-d₆), ppm: 3.30 (s, 6H, N(CH₃)₂), 7.43-8.19 (m, 10H=CH, Ar-H, Py-H), 9.36 (s, 1H, NH). ¹³C RMN (DMSO-d₆), ppm: 179.70 (C=S), 187.82 (C=O), 181.39 (C=S), 144.47 (C-N), 144.73 (-CH=CH), 126.97 (-CH=CH), 154.79, 136.82, 131.37, 131.11, 128.84, 40.44, 40.23.

b) Sinteza N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-hidrazincarbotoamidei (5). Amestecul format din 0.62 g (0.002 mol) 1,1-dimetil-3-(4-(3-(piridin-2-il)acriloi)fenil)tiouree (3), 0.22 g (0.0044 mol) hidrat de hidrazină și 5 ml de piridină se lasă la temperatura camerei timp de 24 ore, apoi se încălzește la temperatura de 90...95°C timp de 2 ore. Cristalele obținute se filtrează și se recrystalizează din metanol de 98%. Se obțin 0.48 g (77%) de tioamidă (5) cu p.t. 199...201°C.

Analiza elementală și spectrală RMN. Calculat pentru C₁₅H₁₆N₆S (5), %: C-57.67, H-5.16, N-26.90, S-10.26. Găsit, %: C-57.62, H-5.20, N-26.91, S-10.25. ¹H-RMN (DMSO-d₆), ppm: 4.95 (m, 2H, NH₂), 7.27-8.58 (m, 8H, =CH, Ar-H, Py-H), 3.42 (m, 2H, CH₂), 9.19 (s, NH-CS), 8.53 (s, NH-NH₂). ¹³C RMN (DMSO-d₆), ppm: 179.70 (C=S), 162.16 (Py-CH-NH=N), 150.05 (Py-CH(CH₂)NH-N=), 139.74 (-C₆H₄-NH), 64.89 (-CH₂-C(-C₆H₄)-N), 149.44, 129.28, 125.85, 122.49, 64.89.

c) Sinteza N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotoamidei (2). La soluția formată din 0.62 g (0.002 mol) N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-hidrazincarbotoamidă (5) și 8 ml dimetilformamidă se adaugă sub agitare 0.22 g (0.002 mol) de 2-formilpiridină, dizolvată în 1 ml de etanol de 95%. Amestecul reactant se încălzește la temperatura de 70...80°C timp de 2 ore, apoi se diluează cu puțină apă și se răcește. Produsul cristalin se filtrează și se recrystalizează din etanol de 95%. Se obțin 0.48 g (63%) produs final (2) cu p.t. 140...142°C.

Analiza elementală și spectrală RMN. Calculat pentru C₂₁H₁₉N₇S (2), %: C-62.82, H-4.77, N-24.42, S-7.99. Găsit, %: C-62.85, H-4.75, N-24.41, S-7.98. ¹H-RMN (DMSO-d₆), ppm: 6.10-8.67 (m, 13H, =CH, Ar-H, Py-H), 3.33 (m, 2H, CH₂), 10.42 (s, NH-CS), 12.22 (s, NH-N=CH). ¹³C RMN (DMSO-d₆), ppm: 176.66 (C=S), 158.18 (Py-CH-NH=N), 152.16 (-NH-N=CH-Py), 152.07 (Py-CH(CH₂)NH-N=), 139.30 (-C₆H₄-NH), 64.95 (-CH₂-C(-C₆H₄)-N), 129.28, 143.98, 138.89, 127.79.

Procedul de obținere a N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotoamidei (2) cuprinde trei etape, dar este simplu în executare și se utilizează substanțe inițiale accesibile. Produsul revendicat este stabil, puțin solubil în apă, mai bine solubil în etanol, bine solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubil în hexan sau eter.

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale compusului (2) denotă că acesta inhibă creșterea celulelor HL-60 ale leucemiei mieloidă umane în limitele concentrațiilor 10⁻⁵...10⁻⁷mol/l. La concentrația de 10⁻⁶mol/l inhibă 62.6%, iar la concentrația de 10⁻⁷ -58% de celule HL-60 ale leucemiei meiloide umane. Datele incluse în tabel indică, că compusul (2) revendicat după activitatea anticancerogenă depășește de 2.5 ori la concentrația de 10⁻⁶mol/l și de 58 ori la concentrația de 10⁻⁷mol/l caracteristice analoage pentru cea mai apropiată soluție [1].

Tabel

Partea celulelor inhibitate ale leucemiei meiloide umane HL-60, %

Compusul	Concentrația, mol/l		
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
Citarabinul (1)	100	25	0
N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotoamida (2)	-	62.6	58

Proprietățile biologice la compusul (2) propus prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai leucemiei mieloidă umane la concentrații mai mici ale preparatului și diminuării efectelor negative: grețuri, vomă, inapetență, stomatită, leucopenie, anemie și flebite în locurile infectării, caracteristice pentru cea mai apropiată soluție.

N-(4-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilen)-hidrazincarbotoamida (2) aparține clasei compușilor pirazolici, la care au fost depistate activități antibacteriene, antifungice, anestezice locale, inclusiv activități sedative și antituberculoase (Mohamed Ashraf Ali, Mohammad Shaharyar*, Anees Ahamed Siddiqui, Synthesis, structural activity relationship and anti-tubercular activity of novel pyrazoline derivatives Faculty of Pharmacy, Jamia Hamdard University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Hamdard Nagar, New Delhi 110062, India, Received 22 February 2006; received in revised form 22 July 2006; accepted 11 August 2006, Available online 26 September 2006, European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (2007), 268-276, Elsevier). Unii derivați pirazolinici 1,3,5-trisubstituiți au proprietăți anticonvulsive și antidepresive (Ozan Ruhoglu, Zuhul Özdemira, Ünsal Çalis a, Bülent Gümüşelb, and Abdullah Altan Bilgina, Synthesis of and Pharmacological Studies on The Antidepressant and Anticonvulsant Activities of Some 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 55, No. 8, 431-436 (2005), Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)).