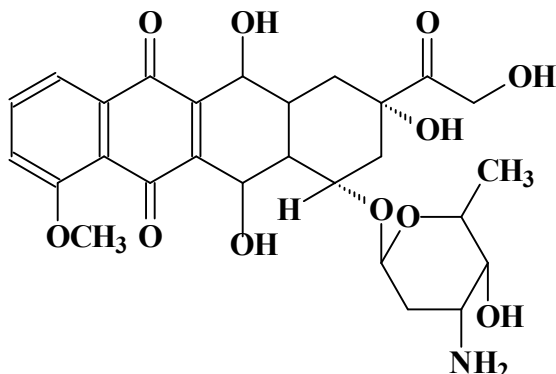


Invenția se referă la chimia organică, și anume la sinteza compușilor biologic activi din clasa tiosemicarbazonelor și poate găsi aplicare în medicină la profilaxia și tratarea cancerului prostatei.

Din toți compușii chimici, care inhibă creșterea și multiplicarea celulelor LNCaP ale cancerului prostatei, cel mai înalt efect cancerostatic a fost obținut în cazul doxorubicinei (*doxorubicinum*) – unul din antibioticii din grupa antracilinelor (analogul proxim) [1], care are următoarea formulă :



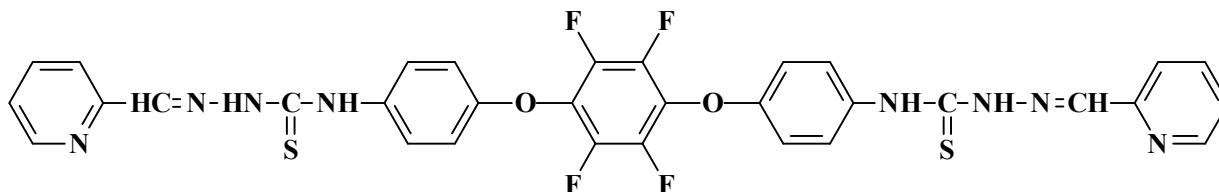
Mecanismul acțiunii doxorubicinei este apropiat de cel al ribomicinei și este bazat pe intercalarea celulelor ADN. Ea se aplică în cazul cancerului glandei mamare, prostatei, sarcomei țesăturilor moi, sarcomei osteogene, tumorii lui Young, cancerului pulmonar, limfosarcomei, cancerului ovarului, cancerului pavimentos de diversă localizare, cancerului vezicii urinare, tumorii lui Williams, cancerului glandei tiroide, diverselor leuozes și limfogranulematizei.

La concentrația de  $10^{-6}$  mol/L doxorubicina inhibă creșterea și multiplicarea a 45% din celulele LNCaP ale cancerului prostatei.

Dezavantajele acestui compus sunt întrebuințarea limitată, deoarece el nu posedă o activitate anticancer înaltă, precum și efectele secundare, pe care le cauzează: în procesul tratării cu acest preparat se pot dezvolta cardiomiopatia, dureri în regiunea cardiacă, dereglarea ritmului inimii, insuficiența cardiacă, hipotensiune.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai proliferării celulelor LNCaP ale cancerului prostatei cu activitate citostatică înaltă.

Esența invenției constă în aceea că a fost sintetizat un compus nou pornind de la 4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)dianilină, care a fost supusă următorului șir de transformări: trecerea în bis-tiouree la interacțiunea cu dimetiltiouram; dezaminarea cu acid sulfuric în bis-izotiocianat; transformarea la hidrazinoliză în bis-tiosemicarbazida respectivă, care a fost în continuare condensată cu 2-formilpiridină. În final se obține N,N'-[4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)-bis(4,1-fenilen)]-bis[2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotoamidă] cu formula:

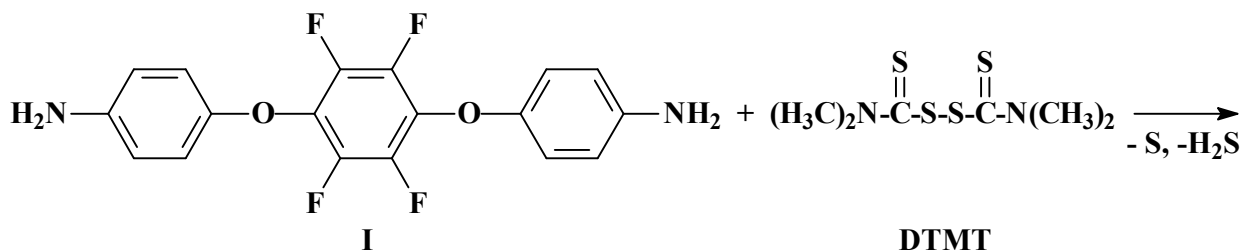


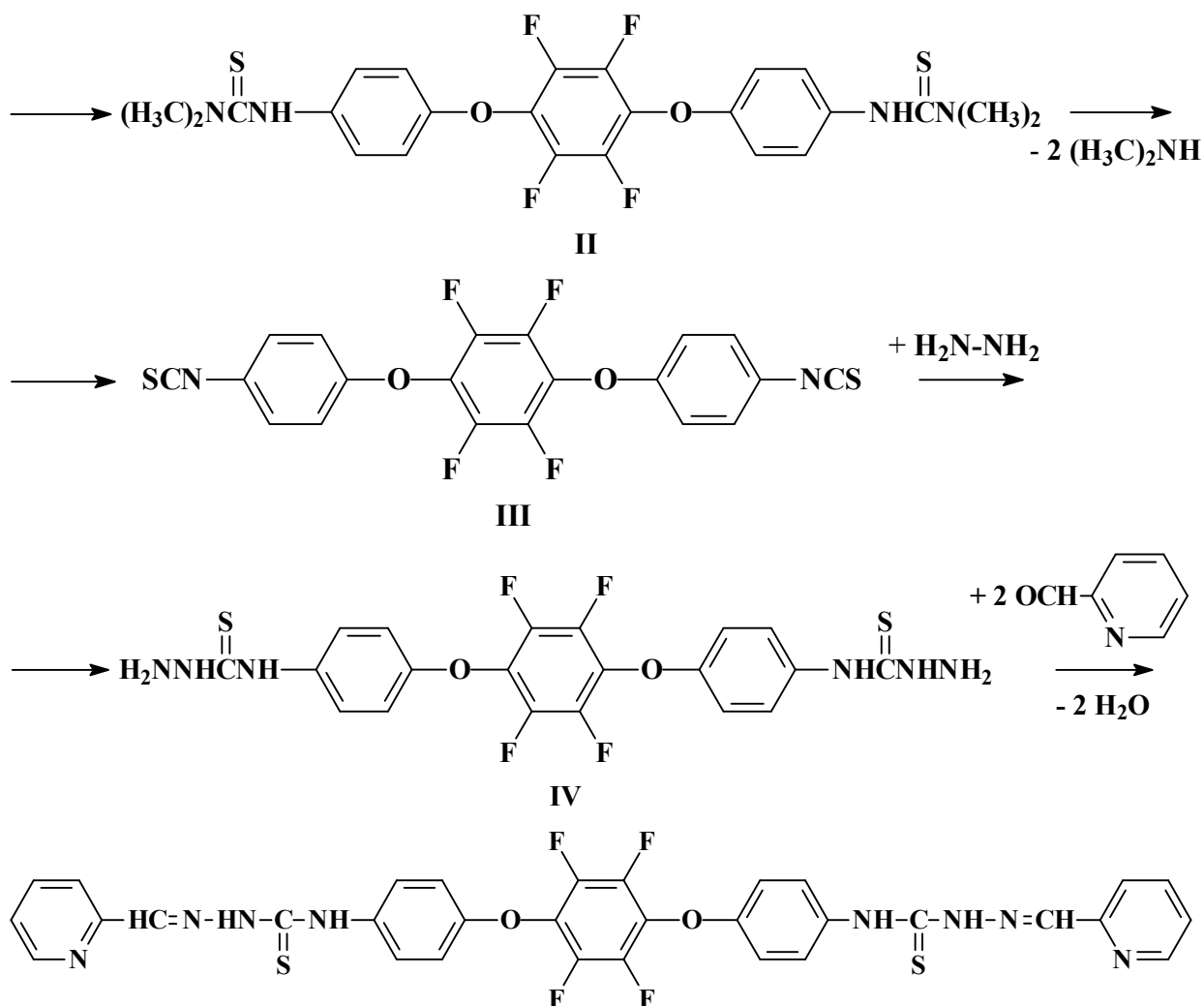
Compusul dat, proprietățile lui și procedeul de obținere nu sunt descrise în stadiul anterior.

Rezultatul tehnic al invenției constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai proliferării celulelor LNCaP ale cancerului prostatei. Bis-tiosemicarbazona obținută posedă o activitate anticancerigenă, care depășește de 1,5 ori activitatea doxorubicinei.

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că în calitate de inhibitor al celulelor LNCaP ale cancerului prostatei se propune un compus nou N,N'-[4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)-bis(4,1-fenilen)]-bis[2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotoamidă], care conține o combinație nouă de fragmente de grupări biologice active.

Compusul revendicat se obține conform următoarei scheme:





Sinteza compusului revendicat include următoarele etape: la prima treaptă de sinteză 4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)dianilina (I) reacționează cu dimetiltiouram (DTMT) în raport molar 1:1 la încălzire în solvenți polari (etanol, dimetilformamidă sau dimetilsulfoxid). La următoarea treaptă, bis-tiourea obținută II se supune procesului dezaminării prin încălzirea compusului II în dioxan cu  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (raportul molar al reagenților 1:1). Bis-tiosemicarbazida IV se obține prin picurarea soluției de bis-izotiocianat III cu exces de hidrat de hidrazină în dioxan. Astfel se exclude adăptia la izotiocianatul inițial a bis-tiosemicarbazidei IV formate. Tiosemicarbazona finală se sintetizează prin condensarea bis-tiosemicarbazidei IV cu 2-formilpiridină la încălzire într-un amestec de dimetilformamidă-etanol (1:3). Sinteza compuşilor inițiali I-IV a fost efectuată după metodele descrise în literatura de specialitate. Purițateea lor a fost confirmată cromatografic, prin analiza elementală și spectrală (IR,  $^1\text{H}$  și  $^{13}\text{C}$ -RMN).

Exemplu de obținere a  $\text{N,N}'$ -[4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)-bis(4,1-fenilen)]-bis[2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotoamidei]

La soluția obținută din 0,22 g (0,002 mol) 2-formilpiridină și 0,5 mL etanol se adaugă 0,51 g (0,001 mol) 2,2'-[4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)-bis(4,1-fenilen)]-bis(hidrazincarbotoamidă) (bis-tiosemicarbazida IV), dizolvată în 2 mL dimetilformamidă, apoi amestecul se încălzește la baia de apă 1 oră. Sfârșitul reacției se verifică după consumul aldehidei. După răcire produsul final se filtrează, se spală pe filtru cu etanol și se usucă. Se obțin 0,58 g (84%) de produs final. Compoziția substanței a fost stabilită în baza rezultatelor analizei elementelor.

Determinat, %: C - 55,49; H - 3,29; N - 16,01; S - 9,14.

Calculat pentru  $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$ , %: C - 55,65; H - 3,21; N - 16,22; S - 9,28. P. t. = 251...253°C.

Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO,  $\text{D}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 7,25 (d, 4H, J = 8,15;  $-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,53 (d, 4H, J = 8,15;  $-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,39 (m, 2H, J = 4,7;  $-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 7,65 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 8,44 (d, 2H, J = 8,02;  $-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 8,58 (d, 2H, J = 4,7;  $-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 8,19 (s, 2H, CH=), 10,26 (s, 2H, NH), 12,06 (s, 2H, NH-N).

Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO,  $\text{D}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 171,14 (C=S), 153,50 (HC=N), 149,8; 143,27; 135,27; 124,8 și 121,19 ( $-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 143,27; 137,03; 128,52; 115,29 ( $-\text{C}_6\text{H}_4$ ); 154,87; 143,60; 141,21 ( $-\text{C}_6\text{F}_4$ ).

Rezultatul tehnic al invenției a fost confirmat prin studierea după metoda descrisă în [2] a proprietăților anticancer ale  $\text{N,N}'$ -[4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)-bis(4,1-fenilen)]-bis[2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotoamidei].

Datele experimentale obținute sunt prezentate în tabel, din care se observă că compusul revendicat inhibă proliferarea celulelor LNCaP ale cancerului prostatei în limitele concentrațiilor  $10^{-5}$  ...  $10^{-6}$  mol/L. La concentrația

$10^{-5}$  M se inhibă 100%, la  $10^{-6}$  M – 65,3% de celule LNCaP ale cancerului prostatei, iar la concentrația  $10^{-7}$  M – compusul nu manifestă proprietăți cancerostatice. Datele obținute indică (v. tabelul) că compusul revendicat, după activitatea anticancerigenă, depășește aproximativ de 1,5 ori caracteristicile cancerostatice ale doxorubicinei (analogului proxim).

Tabel

Partea de celule LNCaP inhibitate ale cancerului prostatei, %

Compusul	Concentrație, mol/L	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$
Doxorubicina (analogul proxim)		100	45	0
N,N'-[4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)-bis(4,1-fenilen)]-bis[2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotoamidă]		100	65,3	0

Proprietățile depistate ale N,N'-[4,4'-(perfluoro-1,4-fenilendioxi)-bis(4,1-fenilen)]-bis[2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazincarbotoamidei] prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai proliferării celulelor LNCaP ale cancerului prostatei.