



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/30 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08); C07F 1/08 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020107238, 17.02.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.02.2020

Дата регистрации:
22.12.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.02.2020

(45) Опубликовано: 22.12.2020 Бюл. № 36

Адрес для переписки:

450075, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр-кт
Октября, 141, ИНСТИТУТ НЕФТЕХИМИИ
И КАТАЛИЗА УФИЦ РАН

(72) Автор(ы):

Ахметова Внира Рахимовна (RU),
Бикбулатова Эльмира Минуровна (RU),
Ахмадиев Наиль Салаватович (RU),
Дьяконов Владимир Анатольевич (RU),
Джемилева Лиля Усеиновна (RU),
Ибрагимов Асхат Габдрахманович (RU),
Джемилев Усеин Меметович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

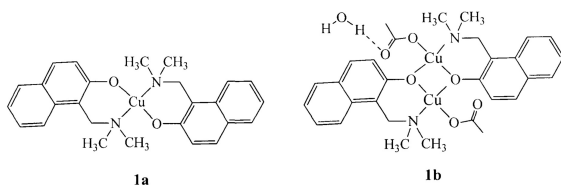
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: HUSSAIN A. et al. Copper(II)
complexes as potential anticancer and
Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro
and in vivo studies, Scientific Reports, 2019, v. 9,
no. 1, p. 5237, DOI: 10.1038/s41598-019-41063-x.
RU 2714320 C1, 14.02.2020. MD 3890 G2,
31.12.2009. CN 0102807576 A, 05.12.2012. CN
103265452 A, 28.08.2013.

(54) МОНО- И БИЯДЕРНЫЕ N,O- КОМПЛЕКСЫ ДИАЦЕТАТА МЕДИ(II) С 1-[
(ДИМЕТИЛАМИНО)МЕТИЛ]-2-НАФТОЛОМ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым химическим
соединениям, а именно к моно- и биядерным N,O-
комплексам диацетата меди(II) с 1-[
(диметиламино)метил]-2-нафтолом следующих
формул (1a, 1b):

Технический результат заключается в
получении новых биологически активных
химических веществ, обладающих
противоопухолевой активностью. 2 табл., 2 пр.,
2 ил.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/30 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08); C07F 1/08 (2020.08)(21)(22) Application: **2020107238, 17.02.2020**(24) Effective date for property rights:
17.02.2020Registration date:
22.12.2020

Priority:

(22) Date of filing: **17.02.2020**(45) Date of publication: **22.12.2020 Bull. № 36**

Mail address:

**450075, Resp. Bashkortostan, g. Ufa, pr-kt
Oktyabrya, 141, INSTITUT NEFTEKHIMII I
KATALIZA UFITS RAN**

(72) Inventor(s):

**Akhmetova Vnira Rakhimovna (RU),
Bikbulatova Elmira Minurovna (RU),
Akhmadiev Nail Salavatovich (RU),
Dyakonov Vladimir Anatolevich (RU),
Dzhemileva Lilya Useinovna (RU),
Ibragimov Askhat Gabdrakhmanovich (RU),
Dzhemilev Usein Memetovich (RU)**

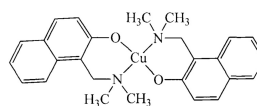
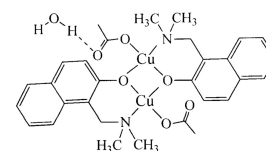
(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY
AKADEMII NAUK (RU)**(54) **MONO- AND BINUCLEAR N,O-COMPLEXES OF COPPER (II) DIACETATE WITH 1-[(DIMETHYLAMINO) METHYL]-2-NAPHTHOL, HAVING ANTI-TUMOUR ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel chemical compounds, specifically mono- and binuclear N, O-complexes of copper (II) diacetate with 1-[(dimethylamino)methyl]-2-naphthol of following formulas (1a, 1b):

**1a****1b**

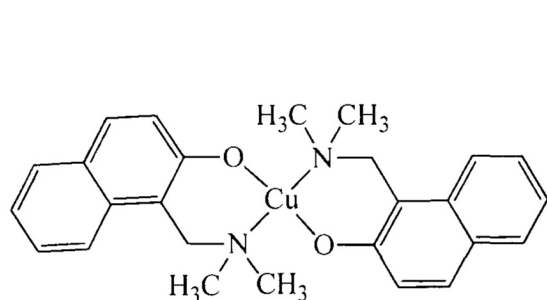
EFFECT: technical result consists in obtaining new biologically active chemicals with anti-tumour activity.

1 cl, 2 tbl, 2 ex, 2 dwg

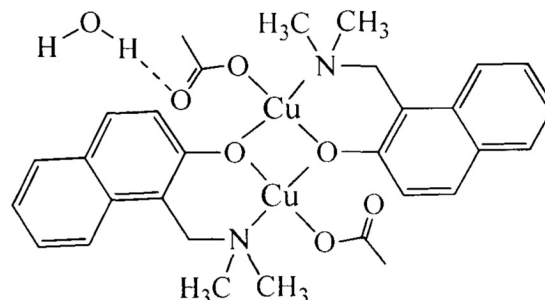
Предлагаемое изобретение относится к области координационной и медицинской химии, в частности, к новым химическим соединениям, проявляющим противоопухолевую активность, конкретно, моно- и биядерным N,O-комплексам диацетата меди(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом общей формулы (1a, b)

5

10



1a



1b

15 N,O-Комплексы диацетата меди(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом формулы (1a, b) проявляют противоопухолевую активность и могут найти применение в области ветеринарии и медицины в качестве лекарственных средств.

Известны комплексы меди(II) [A. Hussain, M. FahadAlAjmi, Md. T. Rehman, S. Amir, F. M. Husain, A. Alsalmeh, M.A. Siddiqui, A.A. AlKhedhairi, R.A. Khan. Copper(II) complexes as
20 potential anticancer and nonsteroidal antiinflammatory agents: in vitro and in vivo studies // Scientific Reports, 2019, 9, 5237], проявляющие противораковую активность в отношении клеточных линий рака молочной железы и противовоспалительную активность. Недостатками известных комплексов меди являются: 1) низкий суммарный выход; 2) дороговизна исходных реагентов.

25 Известны медные комплексы, проявляющие противораковую активность в отношении линии раковых клеток аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7) и карциномы предстательной железы человека (DU145) [Z. Ude, K. Kavanagh, B. Twamley, M. Pour, N. Gathergood, A. Kellett, C.J. Marmion. A new class of prophylactic metallo-antibiotic possessing potent anti-cancer and anti-microbial properties // Dalton Trans., 2019, 48, 8578-8593].
30 Недостатками известных комплексов меди являются: 1) низкий суммарный выход; 2) дороговизна исходных реагентов.

Известны комплексы $\text{Cu}(\text{bpy})_2(5,9\text{-eicd})$ и $\text{Cu}(\text{bpy})_2(\text{arach})$, проявляющие
цитотоксическую активность в отношении линии раковых клеток Jurkat, HL-60, K562, U937, A2780cis, A2780 [L.U. Dzhemileva, V.A. D'yakov, L.K. DiPmukhametova, U.M.
35 Dzhemilev. Synthesis of new Cu complex based on natural 5Z,9Z-eicosadienoic acid: effective topoisomerase I inhibitor and cytotoxin against the cisplatin-resistant cell line // ACS Omega, 2019, 4 (17), 17581-17587]. Недостатком известных комплексов меди является низкий суммарный выход.

Известны медные комплексы с иминометилнафтольными лигандами, [I. Castillo, J.M. Fernandez-Gonzalez, J.L. Garate-Morales. Synthesis and solid state structures of copper(II) complexes of Schiff bases derived from cyclopropyl and cyclobutylamine // J. Mol. Struct, 2003, V. 657, 25-35; H. Barfeie, G. Grivani, V. Eigner, M. Dusek, A. D. Khalaji Copper(II), nickel(II), zinc(II) and vanadium(IV) Schiff base complexes: Synthesis, characterization, crystal structure determination, and thermal studies // Polyhedron, 2018, 146, 19; Y.-X. Sun, Z.-L. You. Syntheses and crystal structures of two novel dinuclear copper(II) and zinc(II) complexes derived from flexible Schiff bases // Z. Anorg. Allg. Chem. 2006, 632, 1566-1569; G. Rajsekhar, A.K. Sah, C.P. Rao, P. Guionneau, M. Bharathy, T.N. GuruRow. Bis-(μ -saccharide-C-2-oxo) dinuclear Cu (II) complexes of 4,6-O-butylidene/ethylidene-N-(α -hydroxynaphthylidene/o-hydroxybenzylidene/

5-bromo-o-hydroxybenzylidene)- β -D-glucopyranosylamine: structural aspects and data correlations // Dalton Trans., 2003, 3126-3135] наиболее близкие по структуре к предлагаемому изобретению, для которых изучение противоопухолевой активности не проводилось.

В качестве препарата сравнения взят эталонный противораковый препарат цисплатин - комплекс хлорид-аммиаката платины(II), противораковая активность которого описана в многочисленных источниках [E.R. Jamieson, S.J. Lippard. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts // Chem. Rev., 1999, 99, 2467-2498; S. Dasari, P.B. Tchounwou Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action // Eur. J. Pharmacol, 2014, 740, 364-378; Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд. - М.: Новая Волна, 2005. - 989 с.].

Цисплатин оказывает ряд побочных действий на пищеварительную, кроветворную, сердечнососудистую и центрально-нервную системы.

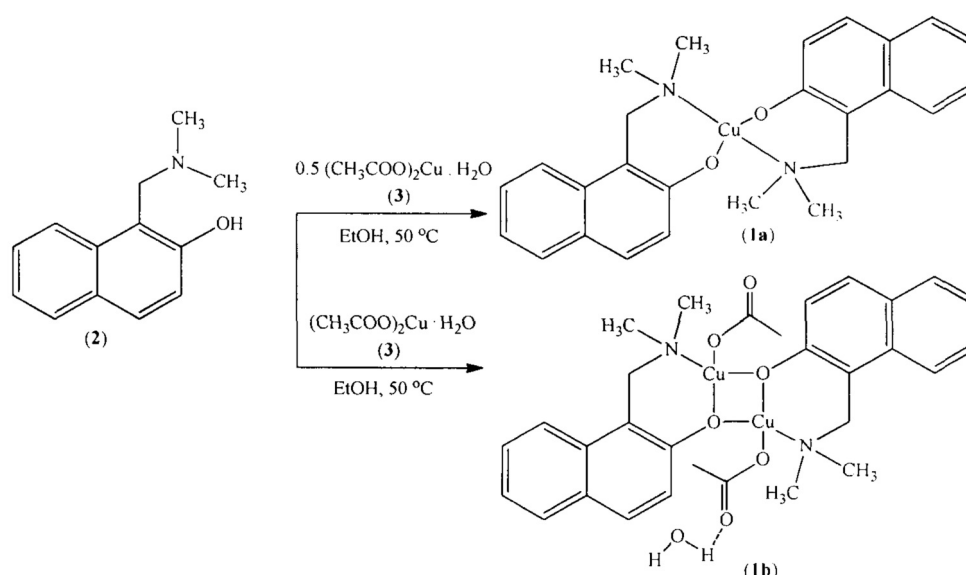
Задачей изобретения является расширение арсенала биологически активных веществ, обладающих противоопухолевой активностью.

Решение задачи достигается тем, что в качестве средства с противораковой активностью используются моно- и биядерные N,O-комплексы диацетата меди(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом общей формулы (1a,b).

Указанные соединения и их свойства в литературе не описаны.

Заявляемые соединения формулы (1a, b), синтезируют взаимодействием 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола (2) с ацетатом меди моногидратом (3) при мольном соотношении 1:0.5 для 1a и 1:1 для 1b, в этаноле при температуре 50°C и атмосферном давлении в течение 1-3 ч, предпочтительно 2 ч. Выход N,O-комплексов 1a, b составляет 75-97%.

Реакции протекают по схеме:



N,O-Комплексы меди(II) общей формулы (1a) образуются только с участием 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола (2) и ацетата меди моногидрата (3), взятыми в мольном соотношении 1:0.5.

N,O-Комплексы меди(II) общей формулы (1b) образуются только с участием 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола (2) и ацетата меди моногидрата (3), взятыми в мольном соотношении 1:1.

Методика получения моно- и биядерных N,O-комплексов диацетата меди(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом формулы (1a, b).

Пример 1. В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, загружают

0.2 г (1 ммоль) 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола и 5 мл этанола, затем добавляют 0.1 г (0.5 ммоль) моногидрата ацетата меди(II) и перемешивают при 50°C в течение 2 ч, растворитель упаривают, полученный порошок промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси CHCl_3 -EtOH (1:1) при -15°C, выделяют -кристаллы

моноядерного N,O-комплекса {1-[(диметиламино)метил]нафтол-2} меди(II) (1a).
Пример 2. В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, загружают 0.2 г (1 ммоль) 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола и 5 мл этанола, затем добавляют 0.2 г (1 ммоль) моногидрата ацетата меди(II) и перемешивают при 50°C в течение 2 ч, растворитель упаривают, полученный порошок промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси CHCl_3 -EtOH (1:1) при -15°C, выделяют кристаллы биядерного N,O-комплекса {1-[(диметиламино)метил]нафтол-2} диацетат меди(II) моногидрат (1b).

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Зависимость выходов моно- и биядерных N,O-комплексов диацетата меди(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом (1a,b) от условий реакций

№ п/п	Соль меди(II)	Время реакции, ч	Выход 1, %
1	Диацетат меди (II) моногидрат	2	(1a), 94
2	Диацетат меди (II) моногидрат	2	(1b), 96
3	Диацетат меди (II) моногидрат	1	(1a), 84
4	Диацетат меди (II) моногидрат	1	(1b), 75
5	Диацетат меди (II) моногидрат	3	(1a), 95
6	Диацетат меди (II) моногидрат	3	(1b), 97

Все опыты проводили в этаноле при 50°C при мольном соотношении 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол (2): ацетат меди моногидрат (3), равном 1:0.5 для 1a и 1:1 для 1b.

Спектральные характеристики соединений (1a, b).

N,O-Комплекс {1-[(диметиламино)метил]нафтол-2} меди(II) (1a).

Черные кристаллы, Т. пл. 208-210°C. Структура соединения доказана методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 588, 747, 818, 844, 979, 1024, 1246, 1590, 1615. УФ-спектр (CHCl_3 , λ_{max} , нм): 280.92, 291.56, 321.29, 406.22. Найдено (%): C, 67.25; H, 6.12; N, 6.13. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{CuN}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 67.29; H, 6.08; Cu, 13.69; N, 6.04; O 6.90.

Биядерный N,O-Комплекс {1-[(диметиламино)метил]нафтол-2} диацетат меди(II) моногидрат (1b).

Зеленые кристаллы призматической формы, Т. пл. 150-152°C. Структура соединения доказана методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 304, 340, 483, 610, 733, 843, 1011, 1270, 1377, 1462, 1568. УФ-спектр (CHCl_3 , λ_{max} , нм): 279.64, 292.94,

320.11, 644.52. Найдено (%): C, 54.25; H, 5.51; N, 4.25. $C_{30}H_{36}Cu_2N_2O_7$. Вычислено (%): C, 54.29; H, 5.47; Cu, 19.15; N, 4.22; O 16.87.

Оценка противоопухолевой активности соединений формулы (1a, b) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии, по отношению к трем клеточным линиям: Jurkat, K562 и U937. В качестве препарата сравнения использовали цисплатин.

В целом, значение ингибирующей концентрации IC_{50} для соединения (1a, b), полученное в результате экспозиции на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD, варьируется в зависимости от клеточной культуры. Наименьшее значение для культуры Jurkat IC_{50} 0.029 мкМ демонстрирует соединение 1b. Активность соединения (1b) превышает более, чем в десять раз препарат сравнения Цисплатин в отношении клеточной линии Jurkat и U937, и в семь раз в отношении клеточной линии K562 (Таблица 2).

Таким образом, соединения (1a, b) являются более активными цитостатиками, чем цисплатин, причем биядерный комплекс меди 1b проявляет большую цитотоксическую активность.

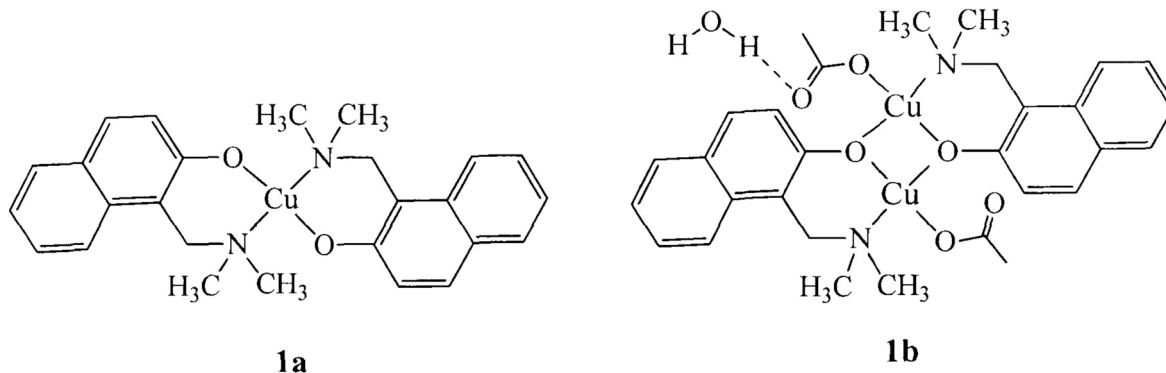
Таблица 2.

Противоопухолевая активность N, O-комплексов (1a,b), изученная на культурах опухолевых клеток, (IC_{50} , мкМ)

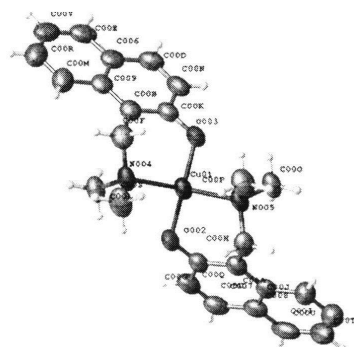
	Jurkat	K562	U937
(1a)	0.081±0.008	0.169±0.023	0.147±0.018
(1b)	0.029±0.005	0.077±0.010	0.086±0.007
Цисплатин	0.69±0.023	0.54±0.065	0.96±0.076

(57) Формула изобретения

Моно- и биядерные N,O-комплексы диацетата меди(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом общей формулы (1a, b)



проявляющие противоопухолевую активность.



2

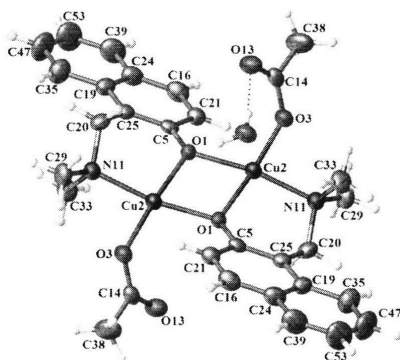


Рис.2 Молекулярная структура кристаллогидрата биядерного *N,O*-комплекса {1-[(диметиламино)метил]нафтол-2}диацетат меди(II) моногидрат (**1b**).