

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2822270

Бромсодержащие пространственно-затрудненные фенолы, обладающие противоопухолевой активностью

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр Российской академии наук" (RU)*

Авторы: *Бурилов Александр Романович (RU), Гибадуллина Эльмира Мингалеевна (RU), Волошина Александра Дмитриевна (RU), Любина Анна Павловна (RU), Сапунова Анастасия Сергеевна (RU), Чугунова Елена Александровна (RU), Нгуен Хоанг Бао Чан (RU), Алабугин Игорь Владимирович (RU), Шакиров Адель Маратович (RU)*

Заявка № 2023134586

Приоритет изобретения **22 декабря 2023 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **03 июля 2024 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **22 декабря 2043 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат 429b6a0fe3853164baf96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов





(51) МПК
C07C 39/06 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 39/06 (2024.01); A61K 31/05 (2024.01); A61K 31/167 (2024.01); A61K 31/662 (2024.01); A61P 35/00 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2023134586, 22.12.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 22.12.2023

Дата регистрации:
 03.07.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.12.2023

(45) Опубликовано: 03.07.2024 Бюл. № 19

Адрес для переписки:

420088, Респ. Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова,
 8, Калачев Алексей Алексеевич

(72) Автор(ы):

Бурилов Александр Романович (RU),
 Гибадуллина Эльмира Мингалеевна (RU),
 Волошина Александра Дмитриевна (RU),
 Любина Анна Павловна (RU),
 Сапунова Анастасия Сергеевна (RU),
 Чугунова Елена Александровна (RU),
 Нгуен Хоанг Бао Чан (RU),
 Алабугин Игорь Владимирович (RU),
 Шакиров Адель Маратович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 учреждение науки "Федеральный
 исследовательский центр "Казанский
 научный центр Российской академии наук"
 (RU)

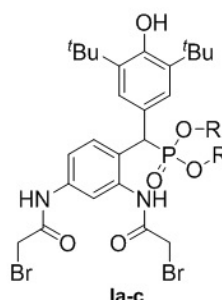
(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: GIBADULLINA, E. et al. New 2,6-
 diaminopyridines containing a sterically hindered
 benzyolphosphonate moiety in the aromatic core
 as potential antioxidant and anti-cancer drugs.
 European Journal of Medicinal Chemistry. 2019,
 184, 111735. GIBADULLINA, E. et al. Hybrids
 of Sterically Hindered Phenols and Diaryl Ureas:
 Synthesis, Switch from (см. прод.)

(54) Бромсодержащие пространственно-затрудненные фенолы, обладающие противоопухолевой активностью

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии и фармацевтике, а именно к бромсодержащим пространственно-затрудненным фенолам формулы Ia, Ib и Ic, где R выбран из (a) Me, (b) Et и (c) Ph. Также изобретение относится к применению соединения формулы I в качестве средства, обладающего противоопухолевой активностью. Технический результат - противоопухолевые соединения формулы I, способные эффективно приводить к апоптозу по внутреннему митохондриальному

пути, тем самым подавляя рост раковых клеток.
 2 н.п. ф-лы, 4 ил., 1 табл., 3 пр.



(56) (продолжение):

Antioxidant Activity to ROS Generation and Induction of Apoptosis. International Journal of Molecular Sciences. 10.08.2023, 24(16), 12637. CHUGUNOVA, E. et al. Diverse Biological Activity of Benzofuroxan/Sterically Hindered Phenols Hybrids. Pharmaceuticals. 28.03.2023, 16(4), 499. RU 2796810 C1, 29.05.2023.

R U 2 8 2 2 2 7 0 C 1

R U 2 8 2 2 2 7 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 39/06 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 39/06 (2024.01); *A61K 31/05* (2024.01); *A61K 31/167* (2024.01); *A61K 31/662* (2024.01); *A61P 35/00* (2024.01)

(21)(22) Application: **2023134586, 22.12.2023**(24) Effective date for property rights:
22.12.2023Registration date:
03.07.2024

Priority:

(22) Date of filing: **22.12.2023**(45) Date of publication: **03.07.2024** Bull. № 19

Mail address:

**420088, Resp.Tatarstan, g. Kazan, ul. Arbuzova, 8,
Kalachev Aleksey Alekseevich**

(72) Inventor(s):

**Burilov Aleksandr Romanovich (RU),
Gibadullina Elmira Mingaleevna (RU),
Voloshina Aleksandra Dmitrievna (RU),
Liubina Anna Pavlovna (RU),
Sapunova Anastasiia Sergeevna (RU),
Chugunova Elena Aleksandrovna (RU),
Nguyen Khoang Bao Chan (RU),
Alabugin Igor Vladimirovich (RU),
Shakirov Adel Maratovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**"Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethoe
uchrezhdenie nauki "Federalnyi issledovatel'skii
tsentr "Kazanskii nauchnyi tsentr Rossiiskoi
akademii nauk" (RU)**

(54) **BROMINE-CONTAINING STERICALLY HINDERED PHENOLS WITH ANTICANCER ACTIVITY**

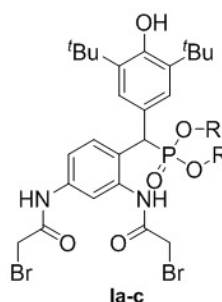
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to bromine-containing sterically hindered phenols of formula Ia, Ib and Ic, where R is selected from (a) Me, (b) Et and (c) Ph. Invention also relates to the use of a compound of formula I as an agent having anticancer activity.

EFFECT: anticancer compounds of formula I, capable of effectively leading to apoptosis along the internal mitochondrial pathway, thereby inhibiting the growth of cancer cells.

2 cl, 4 dwg, 1 tbl, 3 ex



Группа изобретений относится к области органической химии и фармацевтике, в частности, к новым бромсодержащим пространственно-затрудненным фенолам, которые могут найти применение в качестве противоопухолевых средств в фармацевтике, медицине и ветеринарии.

5 Рак продолжает оставаться одной из наиболее серьезных проблем, стоящих перед современной наукой и медициной. Онкологические заболевания стабильно занимают второе место в списке причин смертности человека. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году от данного заболевания в мире ежегодно будут умирать 15 миллионов человек [Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer
10 Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer]. Задача разработки противоопухолевых препаратов заключается в достижении избирательной гибели опухолевых клеток без токсического воздействия на нормальные ткани.

15 Пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ) представляют собой класс известных фенольных антиоксидантов, обладающих в то же время высокой противораковой активностью [Shatokhin, S.S.; Tuskaev, V.A.; Gagieva, S.Ch.; Markova, A.A.; Pozdnyakov, D.I.; Denisov, G.L.; Melnikova, E.K.; Bulychev, B.M.; Oganessian, E.T. Synthesis, Cytotoxicity and Antioxidant Activity of New 1,3-Dimethyl-8-(Chromon-3-Yl)-Xanthine Derivatives Containing 2,6-Di-Tert-Butylphenol Fragments. *New Journal of Chemistry* 2022, 46, 621-631, doi:10.1039/
20 D1NJ03726A; Burger, A.M.; Kaur, G.; Alley, M.C.; Supko, J.G.; Malspeis, L.; Grever, M.R.; Sausville, E.A. Tyrphostin AG17, [(3,5-Di-Tert-Butyl-4-Hydroxybenzylidene)-Malononitrile],
25 Inhibits Cell Growth by Disrupting Mitochondria. *Cancer Res* 1995, 55; Kotieva, I.M.; Dodokhova, M.A.; Safronenko, A.V.; Alkhuseyn-Kulyaginova, M.S.; Milaeva, E.R.; Nikitin, E.A.; Shpakovsky, D.B.; Kotieva, E.M.; Kotieva, V.M.; Starostin, S.I. Antitumor Effectiveness of Combination
30 Therapy with Platinum and Hybrid Organotin Compound on the Lewis Epidermoid Carcinoma Model with Metronomic Administration. *Journal of Clinical Oncology* 2022, 40, doi:10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e15080; Jiang, X.; Hu, C.; Ferchen, K.; Nie, J.; Cui, X.; Chen, C.H.; Cheng, L.; Zuo, Z.; Seibel, W.; He, C.; et al. Targeted Inhibition of STAT/TET1 Axis as a Therapeutic Strategy for Acute Myeloid Leukemia. *Nat Commun* 2017, 8, doi:10.1038/s41467-017-02290-
35 w], а также активностью против других заболеваний, связанных с окислительным стрессом [Gnanaguru, G.; Mackey, A.; Choi, E.Y.; Arta, A.; Rossato, F.A.; Gero, T.W.; Urquhart, A.J.; Scott, D.A.; D'Amore, P.A.; Ng, Y.S.E. Discovery of Sterically-Hindered Phenol Compounds with Potent Cytoprotective Activities against Ox-LDL-Induced Retinal Pigment Epithelial Cell Death as a Potential Pharmacotherapy. *Free Radic Biol Med* 2022, 178, 360-368, doi:https://
40 doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.026]. Такие соединения имеют двойственный характер: в нормальных условиях они эффективно защищают клеточные мембраны от повреждающего действия активных форм кислорода (АФК) и способны снижать токсический эффект лекарственной терапии. Ситуация меняется в состоянии окислительного стресса, наблюдаемого в опухолевых клетках, когда образуются
45 многочисленные АФК и различные металлы, главным образом железо и медь, которые накапливаются в несвязанном состоянии [Gonzalez, F.J. Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat. Res.* 2005, 569, 101-110; Halliwell, B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem. J.* 2007, 401, 1-11; Policastro, L.L.; Ibañez, I.L.; Notcovich, C.; Duran, H.A.; Podhajcer, O.L. The Tumor
Microenvironment: Characterization, Redox Considerations, and Novel Approaches for Reactive Oxygen Species-Targeted Gene Therapy. *Antioxid. Redox Signal.* 2013, 19, 854-895; Sotgia, F.; Martinez-Outschoorn, U.E.; Lisanti, M.P. Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention?

BMC Med. 2011, 9, 62; Popovici, V.; Musuc, A.M.; Matei, E.; Karampelas, O.; Ozon, E.A.; Cozaru, G.C.; Schröder, V.; Bucur, L.; Aricov, L.; Anastasescu, M.; и др. ROS-Induced DNA-Damage and Autophagy in Oral Squamous Cell Carcinoma by Usnea barbata Oil Extract-An In Vitro Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23]. В этих условиях фенолы трансформируются в высокореактивные метиленхиноны, которые оказывают разрушительное действие на липиды, белки и ДНК, тем самым приводя к гибели опухолевых клеток [Kupfer, R.; Dwyer-Nield, L.D.; Malkinson, A.M.; Thompson, J.A. Lung Toxicity and Tumor Promotion by Hydroxylated Derivatives of 2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol (BHT) and 2-Tert-Butyl-4-Methyl-6-Iso-Propylphenol: Correlation with Quinone Methide Reactivity. *Chem Res Toxicol* 2002, 15, 1106-1112; Catalano, A.; Iacopetta, D.; Sinicropi, M.S.; Franchini, C. Diarylureas as Antitumor Agents. *Applied Sciences (Switzerland)* 2021, 11, 1-17; Lalitha Naishima, N.; Faizan, S.; Raju, R.M.; Satya, A.; Sruthi, V.L.; Ng, V.; Kumar Sharma, G.; Vasanth, K.S.; Kumar Shivaraju, V.; Ramu, R.; et al. Design, Synthesis, Analysis, Evaluation of Cytotoxicity Against MCF-7 Breast Cancer Cells, 3D QSAR Studies and EGFR, HER2 Inhibition Studies on Novel Biginelli 1,4-Dihydropyrimidines. *J Mol Struct* 2023, 1277, 84-92]. Двойственность ПЗФ кажется идеальной для разработки новых биологически активных соединений, но, чтобы использовать высокую реакционную способность метиленхинонов и избежать нежелательного воздействия на здоровые клетки, необходимо добиться пространственно-временного контроля их локализации и активации.

Показано, что такая фенол-опосредованная редокс-переориентация перспективна для разработки таргетных противоопухолевых средств, инициирующих митохондриальный путь апоптоза раковых клеток. Спектр биологической противоопухолевой активности ПЗФ включает: ингибирование метастазирования меланомы и рака легкого Lewis [Milaeva, E.R.; Shpakovsky, D.B.; Gracheva, Y.A.; Antonenko, T.A.; Osolodkin, D.I.; Palyulin, V.A.; Shevtsov, P.N.; Neganova, M.E.; Vinogradova, D.V.; Shevtsova, E.F. Some insight into the mode of cytotoxic action of organotin compounds with protective 2,6-di-tert-butylphenol fragments. *J. Organomet. Chem.* 2015, 782, 96-102, doi:10.1016/j.jorganchem.2014.12.013; RU2762730, опубл. 22.12.2021; RU 2765955, опубл. 07.02.2022], лейкемии, рака толстой кишки, печени, яичников, молочной железы [Edwards, C.M.; Mueller, G.; Roelofs, A.J.; et al. Apomine™, an inhibitor of HMG-CoA-reductase, promotes apoptosis of myeloma cells in vitro and is associated with a modulation of myeloma in vivo. *Int. J. Cancer.* 2007, 120, 1657], саркомы 37, карциномы [Миль, Е.М.; Ерохин, В.Н.; Бинюков, В.И.; Албантова, А.А.; Володькин, А.А.; Голощяпов, А.Н. Апоптотическое действие антиоксиданта анфена натрия в сочетании с H₂O₂ на опухолевые клетки карциномы Льюис. *Известия Академии наук. Серия химическая* 2019, №12, 2359].

Из уровня техники известны соединения, расширяющие арсенал противоопухолевых средств - новые фосфорсодержащие пространственно-затрудненные фенолы с фрагментами бензофуороксана [RU 2796810, опубл. 29.05.2023]. Предложенные соединения не обладают гемолитической активностью, менее токсичны в отношении линии нормальных клеток эмбриона легкого человека WI38, проявляют селективность против линий раковых клеток различного генеза и превосходят по селективности препараты сравнения Доксорубин и Сорафениб.

Таким образом, предшествующий уровень техники показывает, что соединения, содержащие в своей структуре бромсодержащие пространственно-затрудненные фенолы, являются перспективными в качестве противоопухолевых средств, инициирующих митохондриальный путь апоптоза раковых клеток.

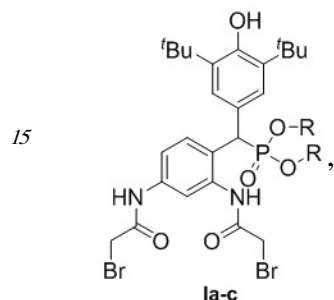
Соединения, содержащие в своей структуре атомы брома и фрагмент фосфорсодержащего пространственно-затрудненного фенола, обладающие

противоопухолевой активностью, не известны заявителю из уровня техники.

Техническая проблема, на решение которой направлена заявляемая группа изобретений, состоит в расширении ассортимента противоопухолевых средств, инициирующих и реализующих апоптоз по митохондриальному пути.

5 Техническим результатом являются новые противоопухолевые соединения, расширяющие арсенал средств указанного назначения, способные эффективно приводить к апоптозу по внутреннему митохондриальному пути, тем самым подавляя рост раковых клеток.

10 Указанная техническая проблема решается, и технический результат достигается новыми соединениями - заявляемыми бромсодержащими пространственно-затрудненными фенолами общей формулы I

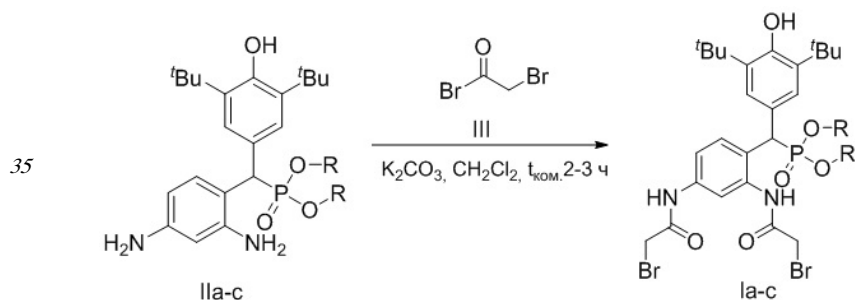


20 где R=Me (a), Et (b), Ph (c).

Техническая проблема также решается, и технический результат достигается применением заявляемых бромсодержащих пространственно-затрудненных фенолов общей формулы I в качестве соединений, обладающих противоопухолевой активностью.

25 Заявляемые соединения общей формулы I получают по методике, аналогичной описанной в диссертации [Синтез и свойства функциональнозамещенных фосфорилированных пространственно-затрудненных фенолов / Нгуен Тхи Тху. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. Казань, 2021 г.], взаимодействием пространственно-затрудненного фенола (IIa-c) с восьмикратным избытком бромацетамида бромуксусной кислоты (III) и K_2CO_3 в хлористом метиле

30 при комнатной температуре при постоянном перемешивании по схеме:



40 a) R = Me; b) R = Et; c) R = Ph

45 Далее продукт выделяют способом, описанным в работе [Синтез и свойства функциональнозамещенных фосфорилированных пространственно-затрудненных фенолов / Нгуен Тхи Тху. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. Казань, 2021 г.]. Получают продукт в виде порошка белого цвета с выходом 68-73%. Контроль прохождения реакции проверяют методом тонкослойной хроматографии, элюент толуол-этилацетат, 2:1.

Характеристики новых соединений формулы I приведены в соответствующих примерах, иллюстрирующих группу изобретений.

Исходные производные пространственно-затрудненного фенола (IIa-c) получают по методике [E. Gibadullina, T.T. Nguyen, A. Strel'nik, A. Sapunova, A. Voloshina, I. Sudakov, A. Vyshtakalyuk, J. Voronina, M. Pudovik, A. Buri'lov, New 2,6-diaminopyridines containing a sterically hindered benzylphosphonate moiety in the aromatic core as potential antioxidant and anti-cancer drugs, Eur. J. Med. Chem. 184 (2019) 1117352].

При получении и выделении заявляемых соединений используют коммерчески доступные растворители: хлористый метилен (База №1 ООО «Химреактив», Москва, Россия, чистота >99,5%), K₂CO₃ (Sigma-Aldrich, Saint Louis, США, чистота >97%), бромацетамид бромуксусной кислоты (Acros Organics, Бельгия, чистота 98%), P₂O₅ (АО «Вектон», Санкт-Петербург, Россия, чистота >97%), дистиллированная вода (полученная методом дистилляции на дистилляторе ДЭ-10, модель 789, соответствующая ФС 42-2619-97 «Вода очищенная» и ГОСТ 6709-72 «Вода дистиллированная»).

Заявленные соединения исследованы на цитотоксичность в отношении нормальных клеток линии печени человека (Chang liver) и в отношении раковых клеточных линий (Таблица).

Предлагаемые соединения проявляют активность в отношении раковых линий:

М-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa, клон М-HeLa);

Т 98G - глиобластома человека;

PANC-1 - карцинома поджелудочной железы человека;

HuTu 80 - аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека;

MCF7 - аденокарцинома молочной железы человека (плевральная жидкость);

A549 - карцинома легкого человека;

PC3 - клеточная линия аденокарцинома предстательной железы;

Du-145 - клеточная линия рака простаты человека;

Нер G2 - клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека.

Цитотоксическое действие заявляемых соединений в отношении раковых и нормальных клеточных линий оценивают в сравнении с действием известных, применяемых в настоящее время, противоопухолевых препаратов Доксорубин и Сорафениб по значению IC₅₀ - концентрации полумаксимального ингибирования исследуемого соединения, которая вызывает гибель 50% клеток в тестируемой популяции [Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Yakhshilikova L.J., Bekrenev D.D., Buri'lov A.R., Pudovik M.A., Lyubina A.P., Amerhanova S. K. and Voloshina A.D. Synthesis and Biological Evaluation of Taurine-Derived Diarylmethane and Dibenzoxanthene Derivatives as Possible Cytotoxic and Antimicrobial Agents. // Chem. Biodiversity. 2022. Vol. 19. e202100970. 10.1002/cbdv.202100970]. Расчет IC₅₀, концентрации тестируемого соединения, вызывающей подавление роста клеток на 50%, производился с помощью программы: MLA «Quest Graph™ IC50 Calculator». AAT Bioquest, Inc, 23 December, 2022, <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>, дата обращения 20.03.2023. Данные по цитотоксической активности (IC₅₀) и селективности (SI) заявляемых средств и препаратов сравнения представлены в таблице.

Цитотоксическая активность заявляемых соединений продемонстрирована на культурах опухолевых и условно нормальных клеток, полученных из Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт цитологии Российской академии наук»:

М-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa, клон М-HeLa);

T 98G - глиобластома человека;

PANC-1 - карцинома поджелудочной железы человека;

HuTu 80 - аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека;

MCF7 - аденокарцинома молочной железы человека (плевральная жидкость);

5 A549 - карцинома легкого человека;

Hep G2 - клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека;

PC3 - клеточная линия аденокарцинома предстательной железы из ATCC (American Type Cell Collection, USA; CRL 1435);

10 Du-145 - клеточная линия рака простаты человека из клеточного репозитория CLS Cell Lines Service, Германия;

Chang liver - линия гепатоцит-подобных клеток печени человека из коллекции и НИИ вирусологии РАМН (Москва).

15 Значения таблицы свидетельствуют, что заявленные соединения проявляют цитотоксичность в отношении всех вышеуказанных опухолевых и условно нормальных клеток.

Так, значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) составили в отношении:

20 - аденокарциномы двенадцатиперстной кишки HuTu-80 для Ia - 4,5 μ M, Ib - 5,8 μ M, Ic - 4,3 μ M; для препаратов сравнения Доксорубина (DOX) и Сорафениба (SF) - 0,2 и 6,2 μ M соответственно,

- клеточной линии аденокарциномы предстательной железы человека PC3 для Ia - 2,3 μ M, Ib - 2,6 μ M, Ic - 3,6 μ M, для DOX и SF - 1,4 и 11,3 μ M соответственно,

- клеточной линии рака поджелудочной железы человека PANC-1 для Ia - 1,8 μ M, для Ib - 1,8 μ M, для Ic - 2,1 μ M, для DOX и SF - 2,2 μ M и 12,0 μ M соответственно,

25 - культуры клеток линии аденокарциномы молочной железы MCF-7 для Ia - 1,4 μ M, для Ib - 1,2 μ M, для Ic - 2,0 μ M, для DOX и SF - 0,4 μ M и 27,5 μ M соответственно,

- карциномы шейки матки M-HeLa для Ia - 0,9 μ M, для Ib - 1,9 μ M, для Ic - 2,3 μ M, для DOX и SF - 2,1 μ M и 25,0 μ M соответственно,

30 - клеточной линии глиобластомы T98G для Ia - 3,1 μ M, для Ib - 4,5 μ M, для Ic - 3,8 μ M, для DOX и SF - 2,0 μ M и 8,6 μ M соответственно,

- аденокарциномы клеточной линии альвеолярного базального эпителия человека A549 для Ia - 5,6 μ M, для Ib - 5,1 μ M, для Ic - 7,8 μ M, для DOX и SF - 0,7 μ M и 25,2 μ M соответственно,

35 - клеточной линии рака простаты человека Du-145 для Ia - 3,4 μ M, для Ib - 2,4 μ M, для Ic - 2,7 μ M, для DOX и SF - 0,3 μ M, и 14,9 μ M соответственно,

- клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека Hep G2 для Ia - 2,7 μ M, для Ib - 3,7 μ M, для Ic - 5,1 μ M, для DOX и SF - 0,2 μ M, и 14,7 μ M соответственно.

Данные таблицы свидетельствуют, что все заявляемые соединения обладают цитотоксичностью, значительно превосходящей препарат сравнения Сорафениб.

40 Среди заявляемых соединений выявлено соединение Ia - соединение-лидер, продемонстрировавшее в отношении ряда линий клеток - рака поджелудочной железы человека (PANC-1) и карциномы шейки матки человека (M-HeLa) - активность на уровне и превосходящую препараты сравнения Доксорубин и Сорафениб.

45 Селективность соединений в отношении раковых клеток является важным критерием оценки цитотоксического действия. Для ее оценки рассчитывают индекс селективности (SI) как отношение между значением IC_{50} для нормальных клеток и значением IC_{50} для раковых клеток. Соединения с $SI \geq 3$ можно считать селективными [M. Ayoub, Y. Wahby, H. Abdel-Hamid, E. Ramadan, M. Teleb, M. Abu-Serie, A. Noby, Design, synthesis and biological

evaluation of novel α -acyloxy carboxamides via Passerini reaction as caspase 3/7 activators, Eur. J. Med. Chem. 168 (2019) 340-356. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.051].

Значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) нормальных клеток печени человека Chang liver составили для Ia - 5,2 μ M, для Ib - 4,5 μ M, для Ic - 2,8 μ M, для препаратов сравнения DOX и SF - 0,5 μ M, и 21,7 μ M соответственно.

Значения селективности (SI) для заявленных соединений составили в отношении:

- аденокарциномы двенадцатиперстной кишки (HuTu-80) для Ia - 1,2, для DOX и SF - 2,5, и 3,5 соответственно, для остальных - ниже единицы (<1),

- клеточной линии аденокарциномы предстательной железы человека (PC3) для Ia - 2,3, для Ib - 1,7, для SF - 1,9, для остальных - ниже единицы (<1),

- клеточной линии рака поджелудочной железы человека (PANC-1) для Ia - 2,9, для Ib - 2,5, для Ic - 1,3, для DOX - ниже единицы (<1), для SF - 1,8,

- аденокарциномы молочной железы (MCF-7) для Ia - 3,7, для Ib - 3,8, для Ic - 1,4, для DOX - 1,3, для SF - ниже единицы (<1),

- карциномы шейки матки (M-HeLa) для Ia - 5,8, для Ib - 2,4, для Ic - 1,2, для остальных - ниже единицы (<1),

- культуры клеток линии глиобластомы (T98G) для Ia - 1,7, для Ib - 1,0, для SF - 2,5, для остальных - ниже единицы (<1),

- аденокарциномы клеточной линии альвеолярного базального эпителия человека (A549) для всех - ниже единицы (<1),

- культуры клеток линии рака простаты человека (Du-145) для Ia - 1,5, для Ib - 1,9, для Ic - 1,0, для DOX - 1,7, для SF - 1,5,

- культуры клеток линии гепатоцеллюлярной карциномы человека (Hep G2) для Ia - 1,9, для Ib - 1,2, для Ic - ниже единицы (<1), для DOX - 2,5, для SF - 1,5.

Значения таблицы свидетельствуют, что заявляемые соединения проявляют селективность и в отношении некоторых опухолевых линий превосходят препараты сравнения Доксорубин и Сорафениб. Соединение-лидер Ia показал наилучшую селективность по отношению к клеточным линиям PC3, PANC-1, MCF-7 и M-HeLa.

Значения SI для этих линий составили (2-6). Препараты сравнения Доксорубин и Сорафениб значительно уступают по селективности ведущему соединению в отношении клеточной линии M-HeLa.

Заявляемые соединения вызывают апоптоз опухолевых клеток, что подтверждено методом проточной цитометрии с использованием протокола окрашивания аннексином V-Alexa Fluor 647. На фигуре 1 на примере клеток линии M-HeLa показано распределение живых, мертвых, а также клеток в раннем и позднем апоптозе после 48-часовой инкубации с соединением Ic (в концентрациях 0,45 μ M (средняя гистограмма) и в концентрации 0,9 μ M (правая гистограмма) в сравнении с контролем - опухолевые клетки без обработки (левая гистограмма). Значения представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($n=3$), L - живые клетки; D - мертвые клетки; Ea - клетки в раннем апоптозе; La - клетки в позднем апоптозе [Voloshina AD, Sapunova AS, Kulik NV, Belenok MG, Strobykina IYu, Lyubina A, et al. Antimicrobial and cytotoxic effects of ammonium derivatives of diterpenoids steviol and isosteviol // Bioorg. Med. Chem. 2021. 32. 115974. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115974].

На фигуре 1 проиллюстрировано, что после контакта соединения Ia с клетками линии M-HeLa, увеличивается доля мертвых клеток (L - 93,47%, D - 4,34% в контроле, L - 71,73%, D - 16,77% для концентрации 0,45 μ M и L - 48,97%, D - 21,23% для концентрации 0,9 μ M), а также апоптотических клеток (Ea - 1,26%, La - 0,93 0,94% в контроле, Ea - 5,21%, La - 6,30% для концентрации 0,45 μ M, Ea - 9,46%, La - 20,34% для концентрации

0,9 μM).

Механизм апоптоза заявляемых соединений протекает по внутреннему митохондриальному пути, что подтверждается данными проточной цитометрии с использованием флуоресцентного красителя JC-10 (в наборе Mitochondria Membrane Potential Kit) (SIGMA). Цитометрию осуществляют на цитометре (Guava easy Cyte, MERCK, USA). В нормальных клетках JC-10 накапливается в митохондриальном матриксе, где образует агрегаты с красной флуоресценцией, в апоптотических клетках JC-10 диффундирует из митохондрий, превращается в мономерную форму и испускает зеленую флуоресценцию, которую регистрирует прибор.

На фигуре 2 на примере клеток линии M-HeLa показан митохондриальный мембранный потенциал опухолевых клеток после 48-часовой инкубации с соединением Ia (в концентрациях 0,45 μM (средняя гистограмма) и в концентрации 0,9 μM (правая гистограмма) в сравнении с контролем - опухолевые клетки без обработки (левая гистограмма). Как видно на фигуре 2, взаимодействие раковых клеток с соединением Ia приводит к снижению митохондриального мембранного потенциала клеток M-HeLa, количество красных агрегатов в контроле составляет 68,42% (левая гистограмма), для клеток M-HeLa, обработанных соединением Ia в концентрации 0,45 μM - 60,77%, (средняя гистограмма) в концентрации 0,9 μM - 29,43% (правая гистограмма). При этом количество зеленых мономеров составляет 39,23% (при 0,45 μM) и 70,57% (при 0,9 μM), по сравнению с контролем 31,58%.

Увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) является одним из основных проявлений митохондриальных дисфункций. Таким образом, оценка продукции АФК соединением Ia может дополнить данные по его воздействию на мембранный потенциал митохондрий и также характеризует индукцию апоптоза по митохондриальному пути. Поэтому было исследовано влияние соединения Ia в концентрациях IC50/2 и IC50 на продукцию АФК в клетках M-HeLa, для чего клетки M-HeLa обрабатывали соединением Ia соответствующей концентрации в течение 48 часов, с использованием анализа проточной цитометрии и набора для проточной цитометрии CellROX® Deep Red. Данные, представленные на фигуре 3, показывают увеличение интенсивности флуоресценции CellROX® Deep Red после обработки тестируемым соединением в концентрациях IC50/2 - 0,45 μM и IC50 - 0,9 μM по сравнению с контролем (неокрашенные клетки). Видно, что клетки M-HeLa начинают активно продуцировать АФК в присутствии соединения Ia.

Соединения, продуцирующие АФК и индуцирующие митохондриальный апоптоз в раковых клетках, могут вызывать нарушение прохождения фаз клеточного цикла и приводить к замедлению пролиферации популяции быстро размножающихся клеток [Mamedov V.A., Zhukova N.A., Voloshina A.D., Syakaev V.V., Beschastnova T.N., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Buzyurova D.N., Rizvanov I.Kh. and Sinyashin O.G. Synthesis of Morpholine-, Piperidine-, and N-Substituted Piperazine-Coupled 2-(Benzimidazol-2-yl)-3-arylquinoxalines as Novel Potent Antitumor Agents. // ACS Pharmacol. Transl. Sci. - <https://doi.org/202210.1021/acspsci.2c00118>; A.S. Agarkov, A.A. Nefedova, E.R. Gabitova, D.O. Mingazhetdinova, A.S. Ovsyannikov, D.R. Islamov, S.K. Amerhanova, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, I.A. Litvinov, S.E. Solovieva and I.S. Antipin (2-Hydroxy-3-Methoxybenzylidene)thiazolo[3,2-a]pyrimidines: Synthesis, Self-Assembly in the Crystalline Phase and Cytotoxic Activity // Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 2084. <https://doi.org/10.3390/ijms24032084>]. Поэтому было исследовано влияние соединения Ia нахождение клетками M-HeLa клеточного цикла стандартным флуоресцентным методом, позволяющим определить на какой фазе клеточный цикл был остановлен. Исследования

проводили при помощи флуоресцентного красителя пропидия иодида, который связывается пропорционально количеству ДНК, присутствующей в клетке. Диаграмма на фигуре 4 показывает количество клеток на каждой фазе клеточного цикла, а именно количественное распределения клеток в (%) в фазах G0/G1, S и G2/M клеточного цикла М-HeLa; данные представлены как среднее \pm SD трех независимых экспериментов. Результаты анализа клеточного цикла с использованием соединения-лидера Ia против клеточной линии М-HeLa методом проточной цитометрии показали достоверную остановку фазы G2/M, достигающую пика через 48 часов. Установлено, что Ia вызывает дозозависимое увеличение количества клеток (%) в фазе G2/M, составляющее в концентрации IC₅₀/2 (0.45 мкМ) - 13.4%; в концентрации IC₅₀ (0.9 мкМ) - 25% по сравнению с контролем (8.7%). Анализ клеточного цикла линии М-HeLa после обработки Ia в концентрациях IC₅₀/2 и IC₅₀ в течение 48 часов выявил полную достоверную задержку клеток в фазе G2/M, по сравнению с контролем (необработанные клетки), что приводит к ингибированию пролиферации клеток М-HeLa и индукции апоптоза.

Изобретение иллюстрируется примерами получения заявляемых соединений Ia-с.

Пример 1. Синтез диметил[(2,4-бис(2-бромоацетида)фенил)(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната (Ia).

К раствору 1 ммоль соответствующего диалкил/дифенил[(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)(2,4-фенил)метил]фосфоната в 5 мл CH₂Cl₂ добавляют медленно (8 ммоль) бромацетида бромуксусной кислоты в 1 мл CH₂Cl₂ и 8 ммоль K₂CO₃.

Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2-3 часов.

Отфильтровывают выпавшую неорганическую соль. Удаляют растворитель из маточника.

В полученный маслообразный продукт добавляют дистиллированную воду

и перемешивают при комнатной температуре в течение 1-2 суток до образования осадка.

Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакуумном эксикаторе над P₂O₅ (4 ч, 20°C, 20 мм рт.ст.). Выход продукта Ia 70%. Порошок белого цвета, Т.пл. 146-167°C.

ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 565 (C-Br), 768 (P-C), 1035, 1055 (P-O-C_{alk}), 1212 (P=O), 1608

(C=C_{arom}), 1684 (C=O), 3268 (NH), 3632 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, CDCl₃, δ , м.д.,

JГц): 1.41 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.59 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.7), 3.69 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.8),

3.86(с, 2H, CH₂Br), 3.96 (с, 2H, CH₂Br), 4.61 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 26.6), 4.78 (с, 1H, OH), 7.19

[с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.34 (д, 1H, CH_{arom}, ³J_{HH} 8.5), 7.67 (с, 1H, CH_{arom}), 7.72 (д, 1H, CH_{arom},

³J_{HH} 8.5), 8.50 (с, 1H, NH), 9.70 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, CDCl₃, δ , м.д.,

JГц): 29.7 (CH₂Br), 29.8 (CH₂Br), 30.8 [C(CH₃)₃], 34.9 [C(CH₃)₃], 42.2 (д, CHP, ¹J_{PC} 140.4),

54.3 (д, OCH₃, ²J_{PC} 9.1), 54.4 (д, OCH₃, ²J_{PC} 9.1), 117.8 (CH_{arom}), 118.4 (CH_{arom}), 125.3 (CCHP),

126.2 (C_{arom}), 126.6 [д, CHCC(CH₃)₃, ³J_{PC} 6.8], 132.1 (д, CH_{arom}, ³J_{PC} 2.0), 136.2 (д, C_{arom},

³J_{PC} 8.1), 136.8 [CC(CH₃)₃], 137.7 (C_{arom}), 153.7 (COH), 164.8 (C=O), 165.6 (C=O). Спектр

ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., JГц): 29.2. Найдено (%): C, 47.95; H, 5.50; Br,

23.64; N, 4.17; P, 4.60. C₂₇H₃₇Br₂N₂O₆P. Вычислено (%): C, 47.95; H, 5.51; Br, 23.63; N, 4.14;

P, 4.58. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 677.2 [M+H]⁺, 699.5 [M+Na]⁺.

Пример 2. Синтез диэтил[(2,4-бис(2-бромоацетида)фенил)(3,5-ди-трет-бутил-4-

гидроксифенил)метил]фосфоната (Ib).

Аналогично примеру 1 из 1 ммоль диэтил-((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил)фосфоната, 8 ммоль бромацетамида бромуксусной кислоты и 8 ммоль K_2CO_3 получают соединение Ib, порошок белого цвета с выходом 73%. Т.пл.

5 110-111°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 562 (C-Br), 771 (P-C), 1025, 1049 (P-O-C_{alk}), 1210 (P=O), 1607 (C=C_{arom}), 1680 (C=O), 3409 (NH), 3627 (OH). Спектр ЯМР 1H (600.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., //Гц): 1.02 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{HH}$ 7.0), 1.03 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{HH}$ 7.0),
 10 1.32 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.73 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.80 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.85 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.02(с, 2H, CH₂Br), 4.05 (кв, 2H, CH₂Br, $^2J_{PH}$ 26.1), 4.76 (д, 1H, CHP, $^2J_{PH}$ 26.3),
 6.82 (с, 1H, OH), 7.19 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.46 (дд, 1H, CH_{arom}, $^3J_{HH}$ 9.0, 1.9), 7.68 (с, 1H, CH_{arom}), 7.73 (д, 1H, CH_{arom}, $^3J_{HH}$ 8.0), 9.84 (с, 1H, NH), 10.42 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР
 15 ^{13}C (100.57 МГц, CDCl₃, δ , м.д., //Гц): 16.7 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{PC}$ 5.1), 16.8 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{PC}$ 6.1), 29.7 (CH₂Br), 29.88 (CH₂Br), 30.8 [C(CH₃)₃], 34.9 [C(CH₃)₃], 46.8 (д, CHP, $^1J_{PC}$ 138.4),
 63.9 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{PC}$ 6.1), 64.0 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{PC}$ 7.1), 117.8 (CH_{arom}), 118.4 (CH_{arom}),
 20 125.5 (д, C_{arom}, $^3J_{PC}$ 4.0), 126.5 (д, CCHP, $^2J_{PC}$ 6.1), 126.7 [CHCC(CH₃)₃], 126.8 [CHCC(CH₃)₃],
 131.9 (д, CH_{arom}, $^3J_{PC}$ 8.1), 136.0 (д, C_{arom}, $^3J_{PC}$ 7.2), 136.7 [CC(CH₃)₃], 137.6 (C_{arom}), 153.7 (COH), 164.9 (C=O), 165.9 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., //Гц):
 25 26.3. Найдено (%): C, 55.75; H, 6.64; Br, 12.78; N, 4.50; P, 4.97. C₂₉H₄₁Br₂N₂O₆P. Вычислено (%): C, 55.77; H, 6.62; Br, 12.79; N, 4.49; P, 4.96. Масс-спектр (ESI), m/z : 705.2 [M+H]⁺.

Пример 3. Синтез дифенил[(2,4-бис(2бромацетамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната (Ic).

30 Аналогично примеру 1, из 1 ммоль дифенил-((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил)-фосфоната, 8 ммоль бромацетамида бромуксусной кислоты и 8 ммоль K_2CO_3 получают соединение Ic, порошок белого цвета с выходом 68%. Т.пл. 93-94°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 584 (C-Br), 764 (P-C), 938 (P-O-C_{arom}), 1239
 35 (P=O), 1598 (C=C_{arom}), 1679 (C=O), 3269 (NH), 3628 (OH). Спектр ЯМР 1H (600.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., //Гц): 1.29 [с, 18H, C(CH₃)₃], 4.01 (с, 2H, CH₂Br), 4.10 (кв, 2H, CH₂Br, $^2J_{PH}$ 26.1), 5.25 (д, 1H, CHP, $^2J_{PH}$ 27.3), 6.59 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 8.1), 6.96 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 6.9), 7.08 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 7.4), 7.15 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 7.4), 7.18 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 7.5), 7.30 [м, 4H, OC₆H₅ и CHCC(CH₃)₃], 7.50 (д, 1H, CH_{arom}, $^3J_{HH}$ 10.0), 7.72 (с, 1H, CH_{arom}), 7.90 (д, 1H, CH_{arom}, $^3J_{HH}$ 8.9), 9.97 (с, 1H, NH), 10.47 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР
 40 ^{13}C (101.57 МГц, CDCl₃, δ , м.д., //Гц): 29.8 (CH₂Br), 29.9 (CH₂Br), 30.8 [C(CH₃)₃], 34.9 [C(CH₃)₃], 46.4 (д, CHP, $^1J_{PC}$ 138.4), 117.9 (CH_{arom}), 118.7 (CH_{arom}), 120.9 (д, OC₆H₅, $^3J_{PC}$ 4.0),
 45 121.1 (д, OC₆H₅, $^3J_{PC}$ 4.0), 124.5 (д, C_{arom}, $^3J_{PC}$ 5.1), 125.8 (д, CCHP, $^3J_{PC}$ 5.1), 125.9 (OC₆H₅),

126.0 (OC₆H₅), 127.3 [СНСС(СН₃)₃], 127.4 [СНСС(СН₃)₃], 130.2 (OC₆H₅), 131.7 (д, СH_{аром}, ³J_{PC} 5.1), 135.9 (д, С_{аром}, ³J_{PC} 8.1), 137.1 [СС(СН₃)₃], 138.1 (С_{аром}), 150.5 (д, OC₆H₅, ²J_{PC} 9.1), 150.8 (д, OC₆H₅, ²J_{PC} 9.1), 154.1 (СОН), 164.9 (С=О), 165.6 (С=О). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆ δ, м.д., J/Гц): 19.87. Найдено (%): С, 55.52; Н, 5.14; Br, 19.98; N, 3.51; P, 3.89. С₃₇Н₄₁Br₂N₂O₆P. Вычислено (%): С, 55.51; Н, 5.16; Br, 19.96; N, 3.50; P, 3.87.

Масс-спектр (ESI), *m/z*: 801.4 [M+H]⁺.

Таким образом, предложены соединения, расширяющие арсенал противоопухолевых средств - новые бромсодержащие пространственно-затрудненные фенолы. Соединения проявляют селективность и в отношении некоторых опухолевых линий превосходят препараты сравнения Доксорубин и Сорафениб. Соединение-лидер - бромсодержащий пространственно-затрудненный фенол с метильным заместителем Ia по противоопухолевой активности по отношению к клеточной линии M-HeLa превосходит препарат сравнения Доксорубин в 2,3 раза и Сорафениб в 27,8 раз, при этом является более селективным в отношении раковой клеточной линии M-HeLa (IS= 5,8), по сравнению с нормальной клеточной линией Chang liver. Механизм действия протестированных соединений может быть связан с индукцией апоптоза, протекающего по внутреннему митохондриальному пути. Все вышесказанное делает их перспективными в качестве противоопухолевых агентов нового поколения.

Таблица

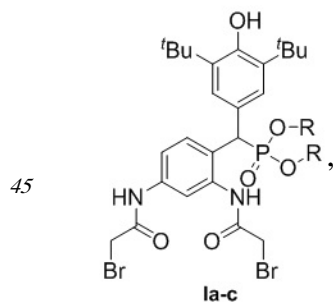
Цитотоксическая активность и селективность заявляемых соединений

Со-едине-ния	Опухолевые линии																		Нормаль-ные клеточ-ные линии
	^a HuTu 80		^b PC3		^c PANC-1		^d MCF-7		^e M-HeLa		^f T98G		^g A549		^h Du-145		ⁱ Hep G2		^j Chang liver IC ₅₀ , μM
	IC ₅₀ , μM	SI	IC ₅₀ , μM	SI	IC ₅₀ , μM	SI	IC ₅₀ , μM	SI	IC ₅₀ , μM	SI	IC ₅₀ , μM	SI	IC ₅₀ , μM	SI	IC ₅₀ , μM	SI	IC ₅₀ , μM	SI	
Ia	4.5±0.4	1.2	2.3±0.1	2.3	1.8±0.1	2.9	1.4±0.1	3.7	0.9±0.08	5.8	3.1±0.2	1.7	5.6±0.4	-	3.4±0.3	1.5	2.7±0.2	1.9	5.2±0.4
Ib	5.8±0.5	-	2.6±0.2	1.7	1.8±0.1	2.5	1.2±0.1	3.8	1.9±0.1	2.4	4.5±0.4	1.0	5.1±0.4	-	2.4±0.2	1.9	3.7±0.3	1.2	4.5±0.4
Ic	4.3±0.4	-	3.6±0.3	-	2.1±0.1	1.3	2.0±0.2	1.4	2.3±0.2	1.2	3.8±0.3	-	7.8±0.7	-	2.7±0.2	1.0	5.1±0.4	-	2.8±0.3
DOX	0.2±0.01	2.5	1.4±0.1	-	2.2±0.1	-	0.4±0.03	1.3	2.1±0.1	-	2.0±0.1	-	0.7±0.05	-	0.3±0.02	1.7	0.2±0.01	2.5	0.5±0.04
SF	6.2±0.5	3.5	11.3±0.9	1.9	12.0±1.1	1.8	27.5±2.3	-	25.0±1.9	-	8.6±0.7	2.5	25.2±2.2	-	14.9±0.7	1.5	14.7±9.0	1.5	21.7±1.7

^aHuTu-80 - аденокарцинома двенадцатиперстной кишки; ^bPC3 - аденокарцинома предстательной железы человека; ^cPANC-1 - клеточная линия рака поджелудочной железы человека; ^dMCF-7 - аденокарцинома молочной железы человека (плевральная жидкость); ^eM-HeLa - эпителиоидная карцинома шейки матки человека; ^fT98G - клеточная линия глиобластомы; ^gA549 - аденокарциномная клеточная линия альвеолярного базального эпителия человека; ^hDu-145 - клеточная линия рака простаты человека; ⁱHep G2 - клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека; ^jChang liver - клеточная линия печени человека; DOX - доксорубин, SF - сорафениб.

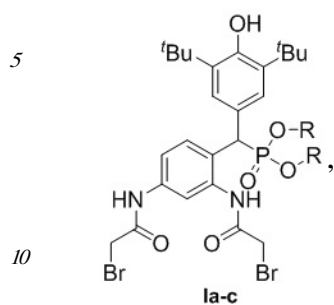
(57) Формула изобретения

1. Бромсодержащий пространственно-затрудненный фенол общей формулы I



где R = Me (a), Et (b), Ph (c).

2. Применение бромсодержащего пространственно-затрудненного фенола общей формулы I



где R = Me (a), Et (b), Ph (c),

в качестве средства, обладающего противоопухолевой активностью.

15

20

25

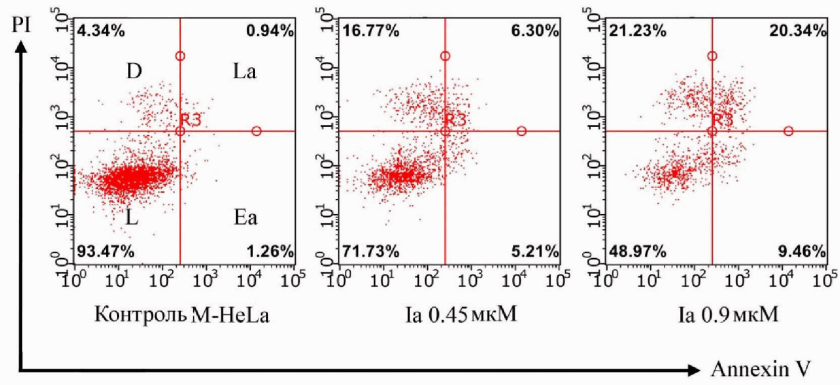
30

35

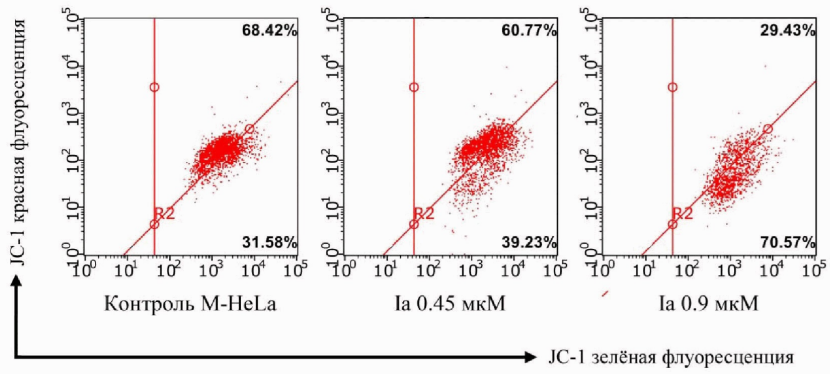
40

45

1

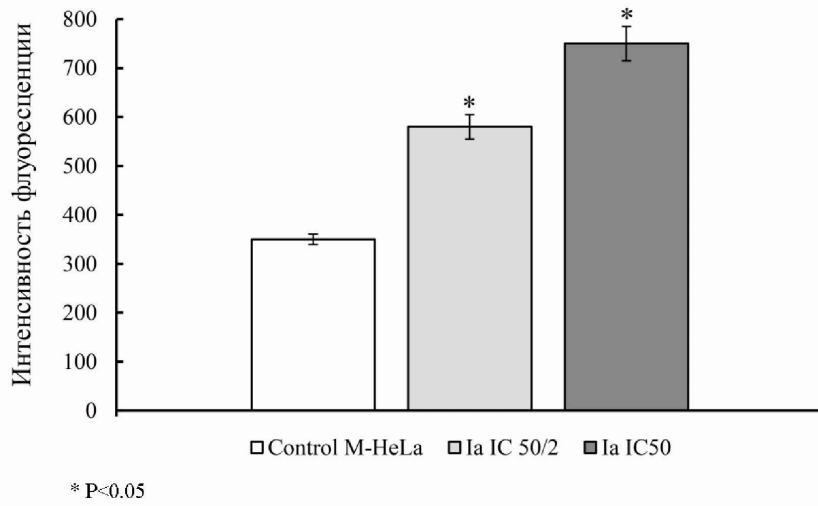


Фиг.1

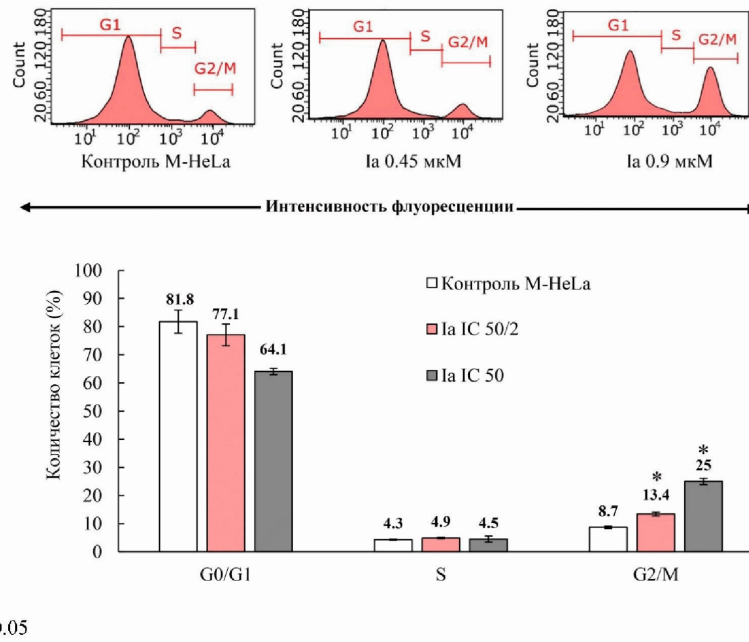


Фиг.2

2



Фиг.3



Фиг.4