



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48983 (13) C2

(51) 6 C07D451/00, A61K31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ АЗА-АНТРАЦИКЛІНОНУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 98031098

(22) 23 07 1996

(24) 16 09 2002

(86) PCT/EP96/03237, 23 07 1996

(31) 9516349 9

(32) 09 08 1995

(33) GB

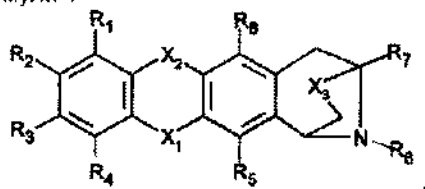
(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р

(72) Карузо Мікеле, ІТ, Фьяді Даніела, ІТ, Бандьєра Тіціано, ІТ, Лансен Жаклін, ІТ, Суарато Антоніно, ІТ

(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН С П А, ІТ

(56) J Med Chem, vol 31(2), pp 433-444, Grunewald, 1988

(57) 1 Похідні аза-антрациклінону загальної формули 1



де

X₁ та X₂ вибрано незалежно з-поміж

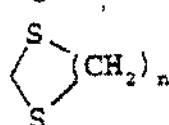
C=O,

C=NH та

CH₂,X₃ вибрано з-поміжCH₂,

C=O,

CHOH,



де n = 2 або 3, та

C=N(R₉), де R₉ являє собою гідрокси- або аміно-арильну групу,R₁, R₂, R₃ і R₄ вибрані незалежно з-поміж

водню,

гідроксиду,

C₁₋₁₆ алкілу,C₁₋₁₆ алкоксиду,C₃₋₈ циклоалкоксиду,

галогену,

аміногрупи, яка може записатися незамщеною або бути моно- чи ди- замщеною ацильною, трифторацильною, арапкільною або арильною групою, і OSO₂(R₁₀), де R₁₀ являє собою алкіл або арил, R₅ та R₈ вибрано незалежно з-поміж

водню,

гідроксиду,

C₁₋₁₆ алкоксиду,

галогену,

аміногрупи, яка може записатись незамщеною або бути моно- чи ди- замщеною ацильною, трифторацильною, арапкільною або арильною групою та

OSO₂(R₁₀), де R₁₀ має наведені вище значення,R₆ вибрано з-поміж

водню,

R_B-CH₂-, де R_B являє собою арильну або гетероциклічну групу, чи групу з формулою R_C-CH=CH-, де R_C являє собою водень або C₁₋₅ алкіл,C₁₋₁₆ алкілу,C₂₋₈ алкену,C₃₋₈ циклоалкілу,ацилу формули -C(R₁₁)=O, де R₁₁ вибрано з-поміж водню,C₁₋₁₆ алкілу,C₃₋₈ циклоалкілу,

гідроксиділу, гетероциклілу, арилу, арапксиділу,

ацилоксиділу і

залишку природної чи синтетичної амінокислоти

або залишку ди- чи трипептиду, та

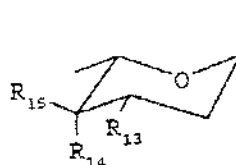
R₇ вибрано з групи

водень,

метил,

CH₂OH,CH₂O-R₁₂, де R₁₂ являє собою групу тет-

рагідропіранілу (ТГП) або сахарид формули

у якій R₁₃ являє собою аміно- або аміноацильну

(13) C2

(11) 48983

(19) UA

групу, R_{14} та R_{15} обидва є воднями, або один з R_{14} чи R_{15} являє собою водень, а інший з R_{14} або R_{15} являє собою гідроксиль- чи алкокси-, або галоген, чи групу $OSO_2(R_{10})$, як вказувалося вище, CH_2-O-Ph -(аміно), де аміногрупа може бути незаміщеною або моно- чи дизаміщеною алкільною, ацильною, трифторацильною, арапкільною або арильною групою, та

CH_2 -аміно, де аміногрупа є моно- або дизаміщеною алкільною, ацильною, трифторацильною, арапкільною або арильною групою, або аміногрупа входить до складу гетероциклу, можливо заміщеного C_{1-18} алкілом чи C_{1-18} алкілокси-, або арилокси-групою,

чи їх фармацевтично придатні солі

2. Сполука за п. 1, у якій

X_1 та X_2 вибрано незалежно з-поміж

$C=O$ та

$C=NH$,

X_3 вибрано з-поміж

CH_2 ,

$C=O$

$CHON$ і

$C=N(R_9)$, де R_9 являє собою гідрокси або аміно-арильну групу,

R_1 , R_2 , R_3 та R_4 вибрано незалежно з-поміж

водню,

гідроксиду,

C_{1-4} алкоксиду,

C_{3-8} циклоалкоксиду,

О-мезилу ($O-SO_2CH_3$),

аміногрупи та

амінобензилу,

R_5 і R_8 вибрано незалежно з-поміж

водню,

гідроксиду,

C_{1-4} алкоксиду,

галогену,

аміногрупи,

амінобензилу,

R_5 і R_8 вибрано незалежно з-поміж

водню,

гідроксиду,

C_{1-4} алкоксиду,

галогену,

аміногрупи,

амінобензилу та

амінотрифторацетилу,

R_6 вибрано з-поміж

водню,

R_B-CH_2- , де R_B являє собою групи, зазначені в п. 1,

C_1-C_{10} алкілу,

C_{2-6} алкенілу,

ацилу формули $C(R_{11})=O$, де R_{11} вибрано з групи, яка складається з

C_{1-10} алкілу,

гідроксалькілу, гетероциклілу, арилу, ара-

локсалькілу,

ацилоксалькілу та

залишку природної або синтетичної амінокислоти

чи залишку ди- або трипептиду, та

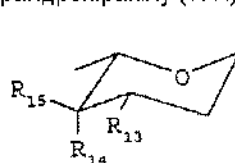
R_7 вибрано з-поміж

водню,

метилу,

CH_2OH ,

CH_2O-R_{12} , де R_{12} являє собою групу тетрагідропіранілу (ТГП) чи сахарид формули



в якій R_{13} являє собою аміно- або амінотрифторацетильну чи аміноацетильну групи, R_{15} є воднем, та R_{14} являє собою гідроксиль чи йод, або О-мезил, $CH_2O-Ph-NH-COR$, де R являє собою алкіл, арапкіл чи арип, CH_2 -аміно, де аміногрупа входить до складу гетероциклу, можливо заміщеного C_{1-10} алкілом або C_{1-5} алкілокси- або арилоксигрупою, або її фармацевтично прийнятна сіль

3. Сполука за п. 1, у якій

X_1 та X_2 вибрано незалежно з-поміж

$C=O$ та

$C=NH$,

X_3 вибрано з-поміж

CH_2 ,

$C=O$ та

$CHON$,

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 вибрано незалежно з-поміж

водню,

гідроксиду,

метилу,

метоксигрупи,

О-мезилату,

аміногрупи,

амінобензилу,

фтору та

хлору,

R_5 і R_8 вибрано незалежно з-поміж

водню,

гідроксиду,

метоксигрупи,

етоксигрупи,

аміногрупи та

амінотрифторацетилу,

R_6 вибрано з-поміж

водню,

бензилу,

алілу,

3,4-диметоксibenзилу,

пiридинметилу,

(N-метилдигідропіридин)метилу,

нікотилу,

гліцилу і

ізопейцилу, та

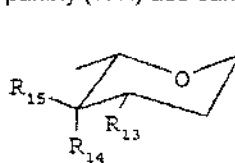
R_7 вибрано з-поміж

водню,

метилу,

CH_2OH ,

CH_2O-R_{12} , де R_{12} являє собою групу тетрагідропіранілу (ТГП) або сахарид формули



в якій R_{13} являє собою аміно або амінотрифторацетильну, чи аміноацетильну групи, R_{15} є воднем,

та R_{14} являє собою йод і CH_2 -аміно, де аміногрупа входить до складу морфолінового кільця, або її фармацевтично прийнятна сіль

4 Сполука за п. 1, в якій

X_1 та X_2 обидва є $\text{C}=\text{O}$,

X_3 є $\text{C}=\text{O}$,

R_1, R_2, R_3 кожен являє собою водень, а R_4 є воднем, гідрокси- або метоксигрупою,

R_5 і R_8 вибрано незалежно з-поміж водню, гідроксилу, метоксигрупи та аміногрупи,

R_6 вибрано з-поміж водню, піридинметилу, (N-метилпіридин)метилу, нікотилу, гліцилу й ізолейцилу, та

R_7 є метилом,

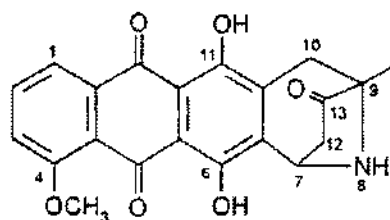
або її фармацевтично прийнятна сіль

Цей винахід стосується нових похідних азаантрациклінону, їх застосування для лікування амілоїдозу, способів їх одержання та фармацевтичних композицій, що їх містять

Взаємозв'язок між амілоїдозом, клітинною смертю та втратою тканинних функцій, очевидно, має місце у випадку різних типів порушень, включаючи нейродегенеративні. У цьому зв'язку запобігання утворенню амілоїду та/або індукція його дегенерації може мати важливе терапевтичне значення для всіх патологічних порушень, пов'язаних з амілоїдозом, включаючи AL амілоїдоз та нейродегенеративні захворювання типу хвороби Альцгеймера

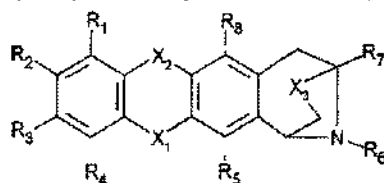
Цей винахід пропонує нові аза-антрациклінони та їх застосування для лікування амілоїдозу. Нові сполуки характеризуються присутністю гетероциклічного кільця з внутрішнім містком, приєднаного до антрахінонової системи

Новий клас молекул названо антразалиноном, і родоначальна сполука, позначена як антразалон, може розглядатись як така, що належить до 8-аза-антрациклінонам



Антразалон

Більш конкретно, цей винахід пропонує похідну антразалинону відповідно до формули 1



1

Де

X_1 та X_2 вибрано незалежно з-поміж

$\text{C}=\text{O}$,

5 Сполука формули 1, як зазначається в будь-якому з пунктів від 1 до 4, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні амілоїдозу

6 Сполука формули 1, як зазначається в будь-якому з пунктів від 1 до 4, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні AL амілоїдозу, хвороби Альцгеймера або синдрому Дауна

7 Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить як активний компонент ефективну кількість сполуки формули 1, як зазначається в будь-якому з пунктів від 1 до 4, або її фармацевтично прийнятну сіль, у суміші з фармацевтично прийнятним носієм чи розріджувачем

$\text{C}=\text{NH}$ та

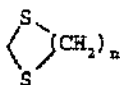
CH_2 ,

X_3 вибрано з-поміж

CH_2 ,

$\text{C}=\text{O}$,

CHON ,



де $n = 2$ або 3 , та

$\text{C}=\text{N}(\text{R}_9)$, де R_9 являє собою гідрокси- або аміноарильну групу,

R_1, R_2, R_3 і R_4 вибрані незалежно з-поміж водню,

гідроксилу,

C_{1-16} алкілу,

C_{1-16} алкоксилу,

C_{3-8} циклоалкоксилу,

галогену,

аміногрупи, яка може залишатися незаміщеною або бути моно- або ди-заміщеною ацильною, трифторацильною, араalkильною або арильною групою

$\text{OSO}_2(\text{R}_{10})$, де R_{10} являє собою алкіл або арил,

R_5 та R_8 вибрано незалежно з-поміж

водню,

гідроксилу,

C_{1-16} алкоксилу,

галогену,

аміногрупи, яка може залишатися незаміщеною або бути моно- чи ди-заміщеною ацильною, трифторацильною, араalkильною або арильною групою та

$\text{OSO}_2(\text{R}_{10})$, де R_{10} має наведені вище значення,

R_{10} вибрано з-поміж

водню,

$\text{R}_6\text{-CH}_2$, де R_6 являє собою арильну або гетероциклічну групу, чи групу з формулою $\text{R}_C\text{-CH=CH-}$, де R_C являє собою водень або C_{1-5} алкіл,

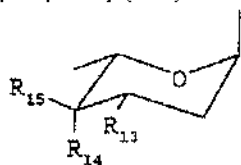
C_{1-16} алкілу,
 C_{2-8} алкенілу,
 C_{3-8} циклоалкілу,
 ацилу формули $-C(R_{11})=O$, де R_{11} вибрано з-

поміж

водню,
 C_{1-16} алкілу,
 C_{3-8} циклоалкілу,
 гідроксильної, гетероциклі, арилу
 ароматичної,
 ацилоксильної

залишку природної амінокислоти, напри-
 клад, гліцину, цистеїну, фенілаланіну або лейцину,
 чи синтетичної амінокислоти, або залишку ди- або
 трипептиду, наприклад, Gly-Gly, Gly-Phe, Gly-Leu
 чи Gly-Phe-Leu, Gly-Leu-Phe, та

R_7 вибрано з-поміж
 водню,
 метилу,
 CH_2OH ,
 CH_2O-R_{12} , де R_{12} являє собою групу тетрагі-
 дропіранілу (ТГП) або сахарид формули



у якій R_{13} являє собою аміно- або аміноациль-
 нугрупу, R_{14} та R_{15} обидва є воднями, або один з
 R_{14} чи R_{15} являє собою водень, а інший з R_{14} або
 R_{15} являє собою гідрокси- чи алкокси-, або галоген,
 чи групу $OSO_2(R_{10})$, як вказувалося вище,

CH_2O-Ph -(аміно), де аміногрупа може бути
 незаміщеною або моно- чи дизаміщеною алкіль-
 ною, ацильною, трифторацильною, ароматичною
 або арильною групою, та

CH_2 -аміно, де аміногрупа є моно- або дизамі-
 щеною алкільною, ацильною, трифторацильною,
 ароматичною або арильною групою, або аміногрупа
 входить до складу гетероциклу, наприклад, піпери-
 динового, піролідинового чи морфолінового кільця,
 необов'язково заміщеного C_{1-16} алкілом чи C_{1-16}
 алкокси-, або арилокси-групою,

чи його фармацевтичне придатною сіллю
 Більш прийнятними сполуками формули 1 є ті,
 в яких

X_1 та X_2 вибрано незалежно з-поміж
 $C=O$ та
 $C=NH$,
 X_3 вибрано з-поміж CH_2 , $C=O$, $CHON$ і
 $C=N(R_9)$, де R_9 являє собою гідрокси або амі-
 ноарильну групу,

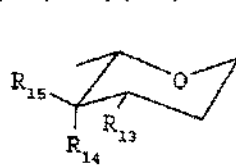
R_1 , R_2 , R_3 та R_4 вибрано незалежно з-поміж
 водню,
 гідроксилу,
 C_{1-4} алкоксилу,
 C_{3-8} циклоалкоксилу,
 О-мезилу ($O-SO_2CH_3$),
 аміногрупи та
 амінобензилу,
 R_5 і R_8 вибрано незалежно з-поміж
 водню,
 гідроксилу,
 C_{1-4} алкоксилу,

галогену,
 аміногрупи,
 амінобензилу та
 амінотрифторацетилу,
 R_6 вибрано з-поміж
 водню,
 R_8-CH_2- , де R_8 являє собою групу, названі ви-
 ще,

C_{1-10} алкілу,
 C_{2-6} алкенілу,
 ацилу формули $-C(R_{12})=O$, де R_{12} вибрано з-
 поміж

C_{1-10} алкілу,
 гідроксильної, гетероциклі, арилу
 ароматичної,
 ацилоксильної та
 залишку природної амінокислоти, напри-
 клад, гліцину, цистеїну, фенілаланіну, лейцину, або
 синтетичної амінокислоти, чи залишку ди- або
 трипептиду, наприклад, Gly-Gly, Gly-Phe, Gly-Leu,
 Gly-Phe-Leu, Gly-Leu-Phe, та

R_7 вибрано з-поміж
 водню,
 метилу,
 CH_2OH ,
 CH_2O-R_{12} , де R_{12} являє собою групу тетрагі-
 дропіранілу (ТГП) чи сахарид формули

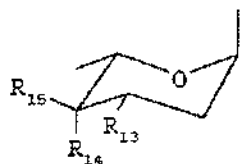


в якій R_{13} являє собою аміно або амінотриф-
 торацетильну чи аміноацетильну групу, R_{15} є вод-
 нем, та R_{14} являє собою гідрокси чи йод, або О-
 мезил, $CH_2O-Ph-NH-COR$, де R являє собою ал-
 кіл, ароматичний чи арил, CH_2 -аміно, де аміногрупа
 входить до складу гетероциклу, наприклад, піпери-
 динового, піролідинового, морфолінового або ди-
 гідропіридинового кільця, можливо заміщеного C_{1-16}
 алкілом або C_{1-5} алкокси- або арилокси-групою

Ще більш прийнятними сполуками формули 1
 є ті, в яких

X_1 та X_2 вибрано незалежно з-поміж
 $C=O$ та
 $C=NH$,
 X_3 вибрано з-поміж
 CH_2 ,
 $C=O$ та
 $CHON$,
 R_1 , R_2 , R_3 і R_4 вибрано незалежно з-поміж
 водню,
 гідроксилу,
 метилу,
 метоксигрупи,
 О-мезилату,
 аміногрупи,
 амінобензилу,
 фтору та
 хлору,
 R_5 і R_8 вибрано незалежно з-поміж
 водню,
 гідроксилу,

метоксигрупи,
етоксигрупи,
аміногрупи та
амінотрифторацетилю,
 R_6 вибрано з-поміж
водню,
бензилу,
алілу,
3,4-диметоксибензилу,
піридинметилу,
(N-метил-дигідропіридин)-метилу,
нікотилу,
гліцилу і
ізолейцилу, та
 R_7 вибрано з-поміж
водню,
метилу,
 CH_2OH ,
 $\text{CH}_2\text{O}-R_{12}$, де R_{12} являє собою групу тетрагідропіранілу (ТГП) або сахарид формули



в якій R_{14} являє собою аміно- або амінотрифторацетилю, чи аміно ацетилюгрупи, R_{15} є воднем, та R_{14} являє собою йод та CH_2 -аміно, де аміногрупа входить до складу морфолінового кільця

Ще більш прийнятними сполуками формули 1 є ті, в яких

X_1 та X_2 обидва є $\text{C}=\text{O}$,

X_3 є $\text{C}=\text{O}$,

R_1 , R_2 , R_3 кожен являють собою водень, а R_4 є воднем, гідрокси- або метоксигрупою,

R_5 і R_8 вибрано незалежно з-поміж водню, гідроксилу, метоксигрупи та аміногрупи,

R_6 вибрано з-поміж водню, піридинметилу, (N-метил-дигідропіридин)-метилу, нікотилу, гліцилу й ізолейцилу, та
 R_7 є метилом

"Алкільна" група являє собою C_1 - C_{16} алкільну групу. C_1 - C_{16} алкільна група включає алкільні групи як лінійного, так і розгалуженого ланцюга. Більш прийнятним є те, щоб C_1 - C_{16} алкільна група являла собою C_1 - C_{12} алкільну групу, таку як гексил, ізогексил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил та додецилгрупу чи їх розгалужені ізомери.

Більш прийнятним є те, щоб C_1 - C_{12} алкільна група являла собою C_1 - C_6 алкільну групу або C_1 - C_5 алкільну групу, таку як метил, етил, пропил, ізопропил, бутіл, т-бутіл, ізобутіл або пентилгрупу або їх розгалужені ізомери. Алкільні групи, які описано вище, можуть мати замісники в одній чи двох позиціях, наприклад, галогенний замісник, такий як фтор, хлор, бром або йод, CF_3 , замісники у вигляді алкокси-, арил-, алкіл-арил-, галоарил-, циклоалкіл- або алкілциклоалкіл-груп.

Термін "алкенил", що вживається тут, включає радикали як прямого, так і розгалуженого ланцюга з 8 вуглецевих атомів, наприклад, аліл, бутеніл, гексеніл, октеніл.

Термін "циклоалкіл", що вживається тут, озна-

чає циклоалкільну групу, яка має від 3 до 8 вуглецевих атомів, більш прийнятне від 3 до 5 вуглецевих атомів. Приклади включають циклопропіл, циклопентил, циклопентилметил, циклогептил, циклооктил.

Гетероцикли є від 3 до 6-членними, наприклад, 3, 4, 5 або 6-ти членними насиченими чи ненасиченими гетероциклами, які містять принаймні один гетероатом, що його вибрано з-поміж O, S та N, які можуть бути приєднані до другої від 5- до 6-ти членної, насиченої чи ненасиченої гетероцикільної групи або до названої циклоалкільної групи, чи до арильної групи, як описується нижче в цій роботі. Прикладами гетероцикільних груп є піроліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, тiazоліл, тiazодiazоліл, тієніл, піридиніл, дигідропіридиніл, піперидиніл, піперазиніл, пiразиніл, піримідиніл, піраніл, піридазиніл, фураніл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоазоліл, морфолініл, тіопіраніл, бензотієніл, бензотіазоліл або бензоксазоліл.

Такі групи можуть заміщатися гідрокси-, первинними, вторинними аміно або четвертинними аміногрупами, радикалами, приєднаними до вторинних чи четвертинних аміногруп, наприклад, C_1 - C_{12} прямої або розгалуженої алкільної групи, феніл-, бензил-, алкокси-, фенокси- або бензилокси-групами чи атомами галогенів.

Термін "арил", що вживається тут, включає як моноциклічні, так і біциклічні ароматичні групи, які містять від 6 до 10 вуглецевих атомів в циклічній структурі, такі як феніл, нафтил, заміщений феніл чи заміщений нафтил, в яких заступником як фенілу, так і нафтилу може бути, наприклад, C_1 -алкіл, галоген чи C_1 -алкоксигрупа.

Термін "галоген", що вживається тут, означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "аралкіл", що вживається тут, стосується алкільних груп, які мають, як обговорювалося раніше, арильний замісник, як вказувалося вище, наприклад, бензил, 3,4-диметоксибензил, фенетил, дифенілметил та трифенілметил.

Термін "арил", що вживається тут, стосується групи з формулою - COAr , де Ar означає "арильну" групу, як вказувалося раніше.

Термін "алкокси" або "арилокси", що вживається тут, включає будь-яку з описаних вище алкільних чи аралкільних груп, з приєднаним атомом кисню.

Термін "алкоксил", що вживається тут, означає будь-який алкіл з описаних вище, зв'язаний з будь-якою з названих вище алкоксигруп, наприклад, з етоксипропильною групою.

Термін "арилоксил", що вживається тут, означає будь-який алкіл з описаних вище, зв'язаний з арилом, як обговорювалося вище, через атом кисню, наприклад, феноксетил.

Термін "аралоксил", що вживається тут, означає аралкіл, що обговорювався вище, приєднаний до алкілу, як описувалося вище, через атом кисню, наприклад, бензилоксетил.

Термін "ацилоксил", що вживається тут, означає C_1 - C_{10} ацильну групу, приєднану до алкільної групи, як зазначалося вище, через атом кисню, наприклад, ацетоксиметил.

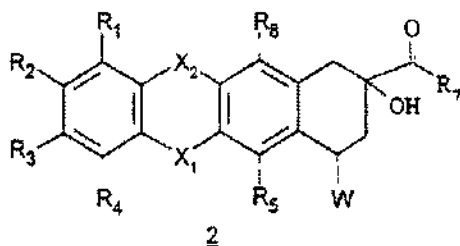
Термін "гідроксил", що вживається тут,

означає ацильнугрупу, як обговорювалося вище, приєднану догідроксильногрупи, наприклад, гідроксietил. Ацильнагрупа як правило являє собою C_{1-10} ацильнугрупу, наприклад, C_{1-6} ацильнугрупу, таку як метаноіл, етаноіл, н-пропаноіл, і-пропаноіл, н-бутаноіл, t-бутаноіл, вторбутаноіл, пентаноіл абогексаноілгрупи.

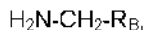
Цей винахід включає також всі можливі ізомери сполук формули (1) та їх суміші, наприклад, діастереоізомерні суміші та рацемічні суміші. Таким чином, стереоцентри в 7-й та 9-й позиції можуть бути в R чи S конфігурації (або в обох конфігураціях, тобто бути присутніми як суміш стереоізомерів). Як правилоглікозидний зв'язок сахаридів може бути в α або β конфігурації (чи в обох, тобто являти собою суміш стереоізомерів). В цьому винаході пропонуються також солі тих сполук формули 1, які маютьгрупи, придатні для утворення солей, особливо солі сполук, що мають карбоксильнугрупу чи основнугрупу (тобто аміногрупу).

Цей винахід включає солі похідних антразалинону формули 1. Солі як правило являють собою фізіологічне допустимі або фармацевтичне прийнятні солі, наприклад, солі лужних металів та солі лужноземельних металів (тобто солі натрію, калію, літію, кальцію та магнію), солі амонію й солі придатних органічних амінів або амінокислот (тобто солі аргініну, прокану), та адитивні солі, які утворюються з прийнятних органічних чи неорганічних кислот, наприклад, соляної кислоти, сірчаної кислоти, карбонової кислоти, та органічних сульфокислот (тобто оцтової, трифтороцтової, р-толуосульфокислоти).

Сполуки формули 1, в яких R_6 представлено R_6-CH_2 групою, можна одержати (а) взаємодією сполуки формули 2



де X_1 , X_2 та R_1-R_7 , як описано вище, та W являє собоюгрупу, що вилучається, з аміном формули



Де R_B , як вказано вище, даючи сполуку формули 1, де R_6 являє собою R_B-CH_2 ,

(b) за бажанням, перетворенням отриманої сполуки формули (1) на іншу сполуку формули (1), та/або

(c) за бажанням, шляхом перетворення сполуки формули (1) на її фармацевтичне прийнятну сіль.

Придатнігрупи W включають O-сахарид, такий як похідні O-дауносамінілу, O-ацил, такий як, наприклад, O-трифторацетил чи O-(п-нітробензоіл) або O-етоксикарбоніл, O-ацеталь, такий як O-ТГП. Більш прийнятні аміни формули $NH_2-CH_2-R_B$ включають алкіларіламіни, наприклад, бензиламін, 3,4-диметоксибензиламін або піридиніметиламін.

Сполука формули 2 як правило реагує з аміном формули $NH_2-CH_2-R_B$, як вказувалося вище. Амін як правило присутній в 1-10-кратному надлишку. Реакція може проходити в сумісному з нею органічному розчиннику, такому як метиленхлорид або піридин. Може бути наявною така органічна основа, як піридин. Реакція може тривати від 6 до 48годин, як правило при температурі від $-10^\circ C$ до кімнатної (тобто близько $20^\circ C$).

Більш прийнятне застосовувати 4-х-кратний надлишок аміну формули $NH_2-CH_2-R_B$. Розчинником як правило є піридин. Більш прийнятними умовами реакції є кімнатна температура та тривалість від 12 до 24годин.

Необхідно підкреслити, що ця реакція є новою вгалузі хімії антрациклінів та антрациклінонів. Похідні антрациклінону, в яких R_6 являє собою водень, можна одержати, наприклад, шляхом деблокування відповідної NCH_2-R_B похідної, де R_B являє собою 3,4-диметоксифенільну чи винільнугрупи. Деблокування як правило досягається шляхом окиснення, наприклад, обробкою 5,6-диціано-1,4-бензохіноном (ДБХ). Реакція може протікати в присутності підходящої для цієї мети розчинника. Більш прийнятним є застосування еквівалентної кількості ДБХ. Більш прийнятним є те, щоб розчинник являв собою суміш метиленхлориду та води (як правило в об'ємному відношенні 20 : 1). Реакція як правило протікає при кімнатній температурі протягом від 1 до 6годин.

Похідні антразалинону формули 1 можуть ще перетворюватись на різні S-N-заміщені похідні за допомогою стандартних хімічних процедур.

Наприклад, S-N-алкіл-, -алкєніл-, -циклоалкіл антразалинони формули 1 більш прийнятне одержують шляхом взаємодії сполуки формули 1, в якій R_6 являє собою водень, згрупою формули R_6-X , де R_6 являє собою C_{1-16} алкіл, C_{2-8} алкєніл або C_{3-8} циклоалкіл, а X єгрупою, що виплучається, такою якгалоген, $O-SO_2CH_3$, $O-SO_2CF_3$ або $O-SO_2-C_6H_4CH_3$. Більш прийнятним є те, щоб X був йодом. Може бути присутнім підходящий розчинник. Більш прийнятним є застосування 2-20-кратного надлишку R_6-X . Більш прийнятним є те, щоб реакція протікала в органічному розчиннику, такому як метиленхлорид чи диметилформамід. Реакція як правило проходить при температурі від 40 до $80^\circ C$ протягом від 4 до 24годин.

N-ацил-антразалинони формули 1 одержують більш прийнятне шляхом взаємодії сполуки формули 1, в якій R_6 є воднем, з ацильною похідною формули $R_{11}-CO-Hal$ або $(R_{11}-CO)_2O$, де R_{11} являє собою названі вище радикали, та Hal єгалогеном, більш прийнятне хлором. Більш прийнятне застосовувати 2-20-кратний надлишок ацильної похідної. Як правило наявний розчинник, наприклад, органічний розчинник, такий як метиленхлорид чи диметилформамід. Більш прийнятним є те, щоб реакція протікала при температурі від -10° до $40^\circ C$ протягом від 1 до 24годин.

В додатковому прикладі N-ацил-антразалинони формули 1 можна одержати шляхом взаємодії антразалинону формули 1, в якому R_6 є воднем, з похідною кислоти формули $R_{11}-COOH$ в присутно-

сті конденсувального агента, такого як дициклогексил-карбодімід або 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрокінон (ЕЕДХ) в безводному органічному розчиннику. Більш прийнятним є 1-4-х-кратний надлишок кислоти. Більш прийнятним є те, щоб безводним органічним розчинником був диметилформамід. Як правило використовується еквівалентна кількість ЕЕДХ. Реакція як правило протікає при кімнатній температурі протягом 15 годин.

Сполуки формули 1, в яких R_6 являє собою залишок амінокислоти або ди-, трипептиду, можна одержати аналогічним чином згідно з умовами конденсації, відомими в хімії пептидів.

C-13-карбонільна група може також відновлюватись до C-13-дигідро чи змінюватись догідрозону й потім відновлюватись з одержанням C-13-дезоксопохідних за допомогою процедур, вже відомих з хімії антрациклінів.

Наприклад, для того, щоб отримати C-13-дигідропохідні формули 1, антразалинон формули 1 ($X_3 = CO$) вступає у взаємодію з відновлювальним агентом в органічному розчиннику при температурі від $-10^\circ C$ до кімнатної протягом від 5 до 30 хвилин.

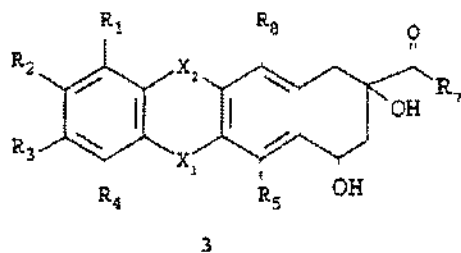
Більш прийнятні умови включають розчинення агліконів формули 1, як вказувалося вище, в безводному метиленхлориді та обробку його 5-10-кратним надлишком боргідриду тетраметиламонію при кімнатній температурі протягом 5 хвилин.

Сполуки формули 2 доступні з природних джерел або їх можна одержати за допомогою відомих синтетичних методів, виходячи з відомих антрациклінів та антрациклінонів.

Наприклад, 7-О-сахарид, в якому цукром є даунозамініл, можна одержати як похідну такого натурального джерела, як даунорубіцин, або можна одержати шляхом його ж синтетичної модифікації.

Інші аглікони, видозмінені в позиції C-7, можна одержати шляхом виконання добре відомих процедур.

Наприклад, 7-О-ТГП похідні формули 2 (сполуки, в яких W є ТГП) легко отримати шляхом взаємодії аглікону формули 3



з дигідропіраном в органічному розчиннику та в присутності кислотного каталізатора при кімнатній температурі протягом від 1 до 4 годин.

Більш прийнятним є те, щоб сполука формули 3 розчинялася в метиленхлориді та реагувала з 4-ма еквівалентами дигідропірану в присутності каталітичної кількості п-толуолсульфокислоти при кімнатній температурі протягом 2 годин, 7-О-ТГП похідна виділяється шляхом промивання реакційної суміші водним розчином гідрокарбонату натрію та водою й подальшим вилученням розчинника за умов пониженого тиску.

7-О-ацил похідні формули 2 можна одержати шляхом взаємодії сполуки формули 3 з підходящою карбоною кислотою, англідом кислоти або ацилхлоридом в органічному розчиннику та в присутності основи при температурі від $-10^\circ C$ до кімнатної протягом від 1 до 6 годин.

Наприклад, 7-О-ацетил похідна формули 2 ($W = O-COCH_3$) можна одержати шляхом взаємодії сполуки формули 3 з оцтовим англідом в органічному розчиннику, такому як метиленхлорид, та в присутності органічної основи, такої як піридин.

Сполука виділяється шляхом осадження сирого матеріалу в неполярному розчиннику, такому як гексан.

Деякі вихідні матеріали для одержання сполук формули 1 відомі, інші можна одержати аналогічним чином, виходячи з відомих антрациклінів або антрациклінонів шляхом виконання відомих процедур.

Наприклад, наведені далі антрацикліни відомі і можуть бути представлені за допомогою тієї самої формули 2.

даунорубіцин (2a $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = R_8 = OH$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O$ -даунозамініл), доксорубіцин (2b $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = R_8 = OH$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_2OH$, $L = O$ -даунозамініл), 4-деметоксидаунорубіцин (2c $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$, $R_5 = R_8 = OH$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O$ -даунозамініл), 11-дезоксидоунорубіцин (2d $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = OH$, $R_8 = H$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O$ -даунозамініл), 11-амінодаунорубіцин (2e $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = OH$, $R_8 = NH_2$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O$ -даунозамініл), 6-дезоксидоунорубіцин (2f $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = H$, $R_8 = OH$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O$ -даунозамініл), 6-амінодаунорубіцин (2g $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = OH$, $R_8 = NH_2$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O$ -даунозамініл), 4-амінодаунорубіцин (2h $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = NH_2$, $R_5 = R_8 = OH$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O$ -даунозамініл), 9-деацитил-9-форміл-N-трифторацетилдаунорубіцин (2i $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = R_8 = OH$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = H$, $L = O$ -(N-трифторацетил-даунозамініл)).

Відомі також деякі 7-О-похідні формули 2, наприклад, 7-О-етоксикарбонілдауноміцинон (2j $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = R_8 = OH$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O-COOC_2H_5$), 7-О-(тетрагідропіраніл)-дауноміцинон (2k $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = R_8 = OH$, $X_1 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O$ -ТГП), 7-О-ацетилдауноміцинон (2l $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OCH_3$, $R_5 = R_8 = OH$, $X_3 = X_2 = CO$, $R_7 = CH_3$, $L = O-COCH_3$).

Сполуки цього винаходу характеризуються високою інгібіторною активністю щодо амліозу. Цей винахід, таким чином, пропонує застосування сполуки формули 1, як відзначалося вище, або її фармацевтичне прийнятної солі для лікування амліозу.

Таким чином, людину або тварину, наприклад, ссавця, можна лікувати у спосіб, який включає введення йому сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі. Термін "амліоз" охоплює різні захворювання, загальною характерис-

тикою яких є тенденція певних білків до агрегації й осадження з утворенням нерозчинних фібрил в позаклітинному просторі, що викликає структурні і функціональні ураження органів та тканин. Класифікація амлоїдів та амлоїдозів нещодавно була переглянута в бюлетені Всесвітньої організації охорони здоров'я 71(1) 105(1993).

Всі різні типи амлоїдних ділянок характеризуються одною й тою самою ультраструктурною побудовою у вигляді антипаралельних β -складчастих шарів, незважаючи на той факт, що вони містять багато цілком різних білкових субодиниць [дивись: Glenner G. G., New England J. Med. 302 (23) 1283-8 (1980)]. AL амлоїдоз викликається особливими моноклональними імуноглобуліновими ланцюгами, які утворюють амлоїдні фібрили. Ці моноклональні легкі ланцюги продукуються моноклональними плазматичними клітинами з низьким мітотичним індексом, який зумовлює їх добре відому нечутливість до хіміотерапії. Злоякісний розвиток таких клітин полягає в їх посиленій біосинтезувальній активності.

Клінічне протікання хвороби залежить від селективності втягнення органів, прогноз може бути вкрай несприятливим у разі інфільтрації серця (середня тривалість життя менша від 12 місяців) або більш сприятливим у випадку втягнення нирок (середня тривалість життя близько 5 років). Зважаючи на відносну нечутливість амлоїдогенних відкладень до протеолітичного гідролізу, очевидно, єдиною реальною надією для хворих на AL амлоїдоз може бути молекула, яка може блокувати чи уповільнювати утворення амлоїду та збільшувати розчинність існуючого амлоїдних відкладень. Більш того, як надмолекулярна побудова амлоїдних фібрил є однаковою для всіх типів амлоїдів, придатність ліків, що перешкоджають утворенню амлоїду та збільшують розчинність наявних відкладень, викликаючи їх вилучення шляхом звичайних механізмів, може мати істотні переваги для лікування всіх типів амлоїдозів і, особливо, для лікування хвороби Альцгеймера.

Дійсно, основною характеристикою патологічних змін при хворобі Альцгеймера (БА), синдромі Дауна, деменції pugilistic та церебральній амлоїдній ангіопатії є відкладення амлоїду в церебральній паренхімі та судинних стінках. Ці маркери пов'язані з втратою нервових клітин в корі мозку, лімбічних структурах та субкортикальних ядрах. В деяких дослідженнях було показано, що вибірне руйнування різних ділянок нервової системи та втрата синапсів в фронтальній корі корелює із зниженням когнітивних функцій. Патогенез та молекулярна база нейродегенеративних процесів при БА невідомі, але роль β -амлоїду, що відкладається в паренхімі мозку та судинних стінках, розкрита в недавньому огляді їх нейротоксичної активності *in vitro* та *in vivo* (Yanker et al., Science, 245 417, 1990; Kowall et al., PNAS, 88 7247, 1991).

Більш того, виявлення спадкової форми БА з мутацією гену білка-попередника амлоїду (БПА) підвищило інтерес до потенційної патогенетичної функції β -амлоїду при БА [Mullan V. et al., TINS, 16(10) 392 (1993)]. Нейротоксичність β -амлоїду пов'язана із властивостями білка індукувати утво-

рення фібрил. Дослідження гомологічних синтетичних пептидів показує, що клітинні поклади заливалися нечутливими до β_{1-42} при експозиції з його недавно приготованим розчином протягом 24 годин, у той час як їх життєздатність зменшувалась при експозиції нейронів з $A\beta_{1-42}$, який було заздалегідь витримано в сольовому розчині протягом 2 - 4 днів при температурі 37°C, що сприяє агрегації пептиду. Взаємозв'язок між утворенням фібрил та нейротоксичністю додатково підтверджується отриманими недавно даними, які показали, що розчинна форма β -амлоїду продукується *in vitro* та *in vivo* в процесі нормального клітинного метаболізму (Hass et al. Nature, 359, 322, 1993) і лише їх агрегація у вигляді конгофільних утворень пов'язана з дистрофічними нейритами. З іншого боку, неконгофільне "преамлоїдне" скупчення β -амлоїду не пов'язане з пошкодженням нейронів (Tagliavini et al. Neurosci. Lett. 93 191, 1988). Нейротоксичність β -амлоїду підтверджено також при використанні пептидного фрагменту 25-35 гомолога β -амлоїду (β_{25-35}), який зберігає здатність повного фрагменту β -амлоїду- β_{1-42} до самоагрегації.

Хронічна, але не короточасна, експозиція нейронів поклади з мікромольною концентрацією β_{25-35} індукувала смерть нейронів шляхом активації механізму програмованої смерті клітин, відомого як апоптоз (Forloni et al. NeuroReport, 4 523, 1993). В цьому випадку знову нейротоксичність була пов'язана із здатністю β_{25-35} до самоагрегації.

Інші нейродегенеративні порушення, такі як губчаста енцефалопатія (ГЕ), характеризуються смертю нейронів та позаклітинними відкладеннями амлоїду, який в цьому випадку складається з білка Пріона (PrP). Аналогічно до вивчення нейротоксичності β -амлоїду, досліджували вплив синтетичних пептидів, гомологічних різним фрагментам PrP, на життєздатність первинних нейронів поклади щурів. Хронічна аплікація пептиду, що відповідає фрагменту 106-126 PrP, індукувала смерть нейронів шляхом апоптозу, в той час як за тих самих умов всі інші пептиди, що досліджувались, та випадкова послідовність PrP 106-126 не зменшували життєздатність клітин (Forloni et al., Nature, 362 543). PrP мав високу здатність до утворення фібрил *in vitro*, які при забарвленні Конго червоним демонстрували зелене подвійне світлозатемнення, що вказує на наявність конформації β -складок, характерних для амлоїду.

Сполуки цього винаходу можуть застосовуватися для виготовлення медикаментів, що застосовуються для відвертання або припинення розвитку хвороб, які викликаються амлоїдними білками, таких як AL амлоїдоз, хвороба Альцгеймера або синдром Дауна.

Сполуки цього винаходу досліджували на їх природну цитотоксичність на культурі клітин PC 12 згідно з стандартними процедурами. Було виявлено, що всі сполуки не є токсичними в концентрації до 10 мМ.

Цей винахід включає у свою сферу також фармацевтичні композиції, які складаються з одного чи кількох компонентів формули (1) як активних

компонентів в комбінації з фармацевтичне прийнятними носіями, наповнювачами або, у разі необхідності, з іншими добавками

Фармацевтичні композиції, що містять сполуки формули 1 або її солі, можуть готуватись у звичайний спосіб із застосуванням традиційних нетоксичних фармацевтичних носіїв чи засобів, що розбавляють, у вигляді різних лікарських форм та із застосуванням різних способів введення

Зокрема, сполуки формули 1 можуть вводитися

А) орально, наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, лепішок, водних чи масляних суспензій, сипких порошків або гранул, емульсій, твердих чи м'яких капсул, сиропів або еліксирів

Композиції, призначені для орального застосування, можуть готуватись згідно з будь-яким відомим науці методом для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один чи кілька агентів, вибраних з групи, яка включає підсолоджувачі, смакові віддушки, агенти, що забарвлюють, і консерванти, для надання препаратом фармацевтичне першокласних приємних якостей

Таблетки містять активний компонент з домішкою нетоксичних фармацевтичне прийнятних наповнювачів, що є придатними для виробництва таблеток. Цими наповнювачами можуть бути, наприклад, інертні розріджувальні засоби, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію, агенти, які викликають грануляцію чи диспергування, наприклад, маісовий крохмаль або альбінова кислота, зв'язувальні агенти, наприклад, маісовий крохмаль, желатин чи аравійська камедь, і змащувальні агенти, наприклад, стеарат магнію або стеаринова кислота, чи тальк. Таблетки можуть бути без оболонки чи вони можуть покриватися оболонкою за допомогою відомої технології для уповільнення руйнування і покращення абсорбції в шлунково-кишковому тракті, забезпечуючи таким чином, підтримання більш тривалої дії. Наприклад, можуть застосовуватись такі матеріали, що продовжують час дії, як моностеаратгліцерину чи дистеаратгліцерину

Суміш для орального застосування може також бути представлено у вигляді твердих желатинових капсул, активний компонент в яких змішаний з інертним твердим наповнювачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію чи каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, активний компонент в яких змішаний з водою чи з масляним середовищем, наприклад, з арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковим маслом. Рідкі суспензії містять активні компоненти з додаванням наповнювачів, прийнятних для виробництва рідких суспензій. Такі наповнювачі є суспендувальними агентами, такими як, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідрокси-, пропилметилцелюлоза, альбінат натрію, камедь полівінілпіролідону, трагакант чи аравійська камедь, диспергувальні або зволожуючі агенти можуть являти собою природні фосфатиди, наприклад, лецитин, чи продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад,

поліоксєтиленстеарат, або продукти конденсації етиленоксиду з аліфатичними багатоатомними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксєтанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами жирних кислот та ангідридівгекситолу, наприклад, поліоксєтиленсорбітан моноолеат. Зазначені водні суспензії можуть також містити один чи кілька консервантів, наприклад, етил- або н-пропил- п-гідроксибензоат, один чи кілька агентів, що забарвлюють, одну чи кілька смакових віддушок або один чи кілька підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин. Масляні суспензії можуть складатись шляхом суспендування активного компонента в рослинному маслі, наприклад, арахісовому маслі, оливковому маслі, семте маслі або кокосовому маслі, чи в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загущальний агент, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін чи цетиловий спирт. Можуть додаватися підсолоджувачі, типу зазначених вище, і смакові віддушки для створення приємних відчуттів при оральному застосуванні препарату. Для кращого збереження цих композицій може додаватися антиоксидант, такий як аскорбінова кислота. Дисперговані порошки та гранули, придатні для приготування водних суспензій за допомогою додавання води, пропонуються у вигляді активного компонента з додаванням диспергувального або зволожуючого агента, суспендувального агента та одного чи кількох консервантів. Прикладами прийнятних диспергувальних або зволожувальних агентів, а також суспендувальних агентів є ті, що вже були названі вище. Можуть також бути присутніми додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, смакові віддушки.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть також бути у формі водно-масляних емульсій. Масляна фаза може являти собою рослинне масло, наприклад, оливкове масло чи арахісове масло, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін, або їх суміші. Придатними емульгувальними агентами можуть бути природні камеді, наприклад, аравійська камедь або трагакант, природні фосфатиди, наприклад, соєві боби, лецитин і ефіри або неповні ефіри жирних кислот та ангідридівгекситолу, наприклад, сорбітан моноолеат, а також продукти конденсації зазначених неповних ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксєтилен сорбітан моноолеат. Емульсія може також містити підсолоджувачі та смакові віддушки. Сиропи та еліксири можуть готуватись з застосуванням підсолоджувачів, наприклад, гліцерину, сорбітолу чи сахарози. Такі суміші можуть також містити пом'якшувальний агент, консервант, смакову віддушку та забарвлюючий агент.

В) Парентерально, або підшкірно, чи внутрішньовенно, або внутрішньом'язово, або внутрішньогрудинно (інтрастеріально), чи за допомогою техніки інфузії, у формі стерильної водної або масляної суспензії для інфекції. Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної водної чи масляної суспензії для ін'єкції.

Ця суспензія може складатись згідно з відомими в науці способами, із застосуванням тих підходящих диспергувальних або зволожуючих агентів,

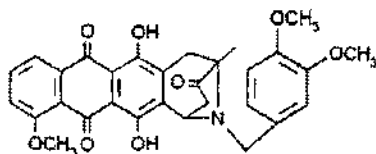
що згадувались вище. Стерильний препарат для ін'єкцій може також бути стерильним розчином чи суспензією в нетоксичному, прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, застосовуватися розчинним в 1,3-бутандіолі. Як прийнятні носії розчинники можуть застосовуватися вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла як правило застосовуються як розчинники чи суспензійні середовища. З цією метою як правило можуть використовуватися будь-які м'які нелеткі масла, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, показано є застосовність в препаратах для ін'єкцій жирних кислот, таких як олеїнова кислота.

Цей винахід пропонує також спосіб контролю над хворобами, пов'язаними з амфіодозом, та/або спосіб відвертання чигальмування розвитку хвороб, викликаних амфіодними білками, цей спосіб включає введення терапевтичне ефективної кількості одного чи кількох компонентів формули 1 людині або тварині, наприклад, ссавцю, який потребує такого лікування.

Добові дози коливаються в інтервалі від близько 0,1 до 50 мг на кг ваги тіла, відповідно до активності специфічного компонента, віку, ваги та стану суб'єкту, якого піддають лікуванню, типу й тяжкості захворювання, частоти та схеми введення препарату, більш прийнятним є те, щоб кількість добової дози була в межах від 5 мг до 2 г. Кількість активного компонента, що може вводиться в поєднанні з носіями як єдина лікарська форма, буде варіюватися залежно від суб'єкту, якого піддають лікуванню, та особливостей способу введення препарату. Наприклад, суміш, призначена для орального введення, може містити від 5 мг до 2 г активного компонента, доповненого відповідною та зручною кількістю носія, вміст якого може варіюватися від 5 до 95 відсотків від сумарного складу композиції. Одиниця лікарських форм як правило повинна містити від 5 до 500 мг активного компонента. Наведені далі приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його можливостей.

Приклад 1

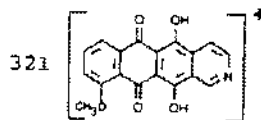
Одержання 8-NI-(3,4-диметоксибензил)-антразалону (1a)



Даунорубіцин (2a, 1,58 г, 3 ммоль) розчиняли в сухому піридині (20 мл) з додаванням 3,4-диметоксибензиламіну (2 г, 12 ммоль) та витримували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після цього до реакційної суміші додавали водний розчин 1N HCl (400 мл) та екстрагували метиленхлоридом (200 мл). Органічну фазу промивали водою (2 x 200 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, концентрували до невеликого об'єму за умов пониженого тиску та піддавали флеш-хроматографії на силікагелі, застосовуючи як елювальну систему суміш толуол-ацетон (9:1 об'єм), одержуючи сполуку 1a, (1 г), зазначену в

заголовку. Тонкошарова хроматографія (ТШХ) на пластині кизельгелю F₂₅₄, (Merck), елювальна система - метиленхлорид - ацетон (95:5 об'єм), R_f = 0,56.

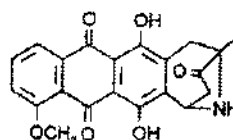
FAB-MS (+) m/z 530 [MH]⁺, 380 [M-CH₂(C₆H₃)(OCH₃)₂+2H]⁺,



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,43 (s, 3H, CH₃), 2,34 (d, J = 17,5 Гц, 1H, CH(H)-12), 2,66, 2,77 (два дублети, J = 19,4 Гц, 2H, CH₂-10), 2,81 (dd, J = 7,3, 17,5 Гц, 1H, CH(H)-12), 3,24, 3,79 (два дублети, J = 12,8 Гц, 2H, N-CH₂-Ph), 3,85, 3,86 (2xs, 6H, 2xOCH₃), 4,08 (s, 3H, 4-OCH₃), 4,77 (d, J = 7,3 Гц, 1H, H-7), 6,6-6,8 (m, 3H, водні ароматичного кільця), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H, H-3), 7,77 (dd, J = 7,8 Гц, 1H, H-2), 8,03 (d, J = 7,8 Гц, 1H, H-1), 13,22 (s, 1H, OH-11), 13,50 (s, 1H, OH-6).

Приклад 2

Одержання антразалону (1b)



8-N-(3,4-диметоксибензил)-антразалон (1a, 0,5 г, 1 ммоль) розчиняли в суміші метиленхлориду (20 мл) та води (1 мл) і обробляли 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1, 4-бензохіноном (ДДХ, 0,25 г, 1 ммоль) при кімнатній температурі. За 4 години реакційну суміш промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію (3 x 100 мл) і потім - водою. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, розчинник вилучали за пониженого тиску, що давало змогу отримати сполуку 1b, зазначену в заголовку (0,35 г), яку перетворювали на відповідну хлористоводневу сіль обробкою безводною соляною кислотою в метанолі.

При тонкошаровій хроматографії на пластині Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елювання метиленхлорид-ацетон (90:10, об'єм) R_f = 0,26.

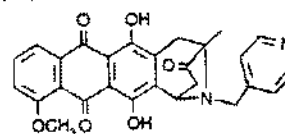
FD-MS 380 [MH]⁺, 362 [M-NH₃]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ

1,45 (s, 3H, CH₃), 2,43 (d, J = 17,5 Гц, 1H, CH(H)-12), 2,76, 2,84 (два дублети, J = 19,2 Гц, 2H, CH₂-10), 2,86 (dd, J = 7,3, 17,5 Гц, 1H, CH(H)-12), 4,08 (s, 3H, OCH₃), 5,14 (d, 7,3 Гц, 1H, H-7), 7,37 (d, J = 8,5 Гц, 1H, H-3), 7,76 (dd, J = 7,7, 8,5 Гц, 1H, H-2), 8,01 (d, J = 7,7 Гц, 1H, H-1), 13,14 (s, 1H, OH-11), 13,60 (s, 1H, OH-6).

Приклад 3

Одержання 8-M-(піридинметил)-антразалону (1c)

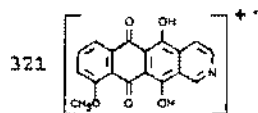


Зазначену в заголовку сполуку 1c, одержували з даунорубіцину (2a, 1,58 г, ммоль) та 4-амінометилпіридину (1,2 г, 12 ммоль) згідно з про-

цедурою, описаною в Прикладі 1

Вихід становив 0,95г При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елюювання метиленхлорид-ацетон (80/20, об'єм) R_f = 0,4

FAB-MS (+) m/z 471 [MH]⁺, 380 [M-CH₂(C₅H₄N)+2H]⁺,

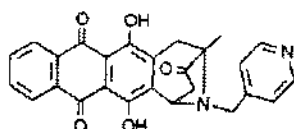


¹H ЯМР (400Мгц, CDCl₃) δ

1,39 (s, 3H, CH₃), 2,50 (d, J = 17,9 Гц, 1H, CH(H)-12), 2,78 (s, 2H, CH₂-10), 2,96 (dd, J = 7,3, 17,9 Гц, 1H, CH(H)-12), 3,70, 4,07 (два дублети, J = 16,7 Гц, 2H, N⁺-CH₂-Піридин), 4,07 (s, 3H, OCH₃), 4,76 (d, J = 7,3 Гц, 1H, H-7), 7,40 (d, J = 7,3 Гц, 1H, H-3), 7,79 (dd, J = 7,3 Гц, 1H, H-2), 7,89 (d, J = 6,0 Гц, 2H, водні піридину), 8,02 (d, J = 7,7 Гц, 1H, H-1), 8,70 (d, J = 6,0 Гц, 2H, водні піридину), 13,14 (s, 1H, OH-11), 13,45 (s, 1H, OH-6)

Приклад 4

Одержання 4-деметокси-8-N-(піридинметил)-антразопону (1d)



Зазначену в заголовку сполуку 1d одержували з 4-деметоксидаунорубіцину (23, 1,38г, 3 тьоль) та 4-амінометилпіридину (1,2г, 12 ммоль) згідно з процедурою, описаною в Прикладі 1

Вихід становив 0,87г При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елюювання метиленхлорид-ацетон (80/20, об'єм) R_f = 0,46

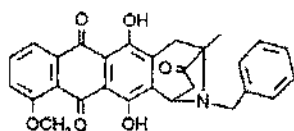
FAB-MS (+) m/z 441 [MH]⁺, 350 [M-CH₂(C₅H₄N)+2H]⁺,

¹H ЯМР (200Мгц CDCl₃) δ

1,41 (s, 3H, CH₃), 2,46 (d, J = 17,6 Гц, 1H, CH(H)-12), 2,73 (m, 2H, CH₂-10), 2,89 (dd, J = 7,0, 17,6 Гц, 1H, CH(H)-12), 3,37, 3,85 (два дублети, J = 14,6 Гц, 2H, N-CH₂-Піридин), 2,73 (d, J = 7,0 Гц, 1H, H-7), 7,24 (m, 2H, водні піридину), 7,80 (m, 2H, H-2+H-3), 8,28 (m, 2H, H-1+H-4), 8,54 (2H, водні піридину), 13,05, 13,16 (2xs, 2H, OH-6+OH-11)

Приклад 5

Одержання S-N-бензил-антразопону (1e)



Зазначену в заголовку сполуку 1e одержували з даунорубіцину (2а, 1,58г, 3 ммоль) та бензиламіну (1,2г, 12 ммоль) згідно з процедурою, описаною в Прикладі 1

Вихід становив 1г При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елюювання метиленхлорид-ацетон (90/10, об'єм) R_f = 0,7

FAB-MS (+) m/z 470 [MH]⁺, 320 [M-CH₂

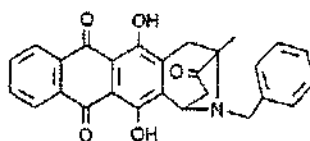
(C₆H₅)+2H]⁺,

¹H ЯМР (200Мгц CDCl₃) δ

1,42 (s, 3H, CH₃), 2,37 (d, J = 17,4 Гц, 1H, CH(H)-12), 2,88, 2,76 (два дублети, J = 19,6 Гц, 2H, CH₂-10), 2,81 (dd, J = 7,0, 17,4 Гц, 1H, CH(H)-12), 3,30, 3,84 (два дублети, J = 13,2 Гц, 2H, N-CH₂-Ph), 4,07 (s, 3H, 4-OCH₃), 4,74 (d, J = 7,0 Гц, 1H, H-7), 7,2-7,3 (m, 5H, водні ароматичного кільця), 7,38 (dd, J = 1,0, 8,4 Гц, 1H, H-3), 7,77 (dd, J = 7,7, 8,4 Гц, 1H, H-2), 8,02 (dd, J = 1,0, 7,7 Гц, 1H, H-1), 13,22, 13,42 (2xs, 2H, OH-6+OH-11)

Приклад 6

Одержання 4-деметокси-8-N-бензил-антразопону (1f)



Зазначену в заголовку сполуку 1f одержували з 4-деметоксидаунорубіцину (2с, 1,38г, 3 ммоль) та бензиламіну (1,2г, 12 ммоль) згідно з процедурою, описаною в Прикладі 1

Вихід становив 0,9г При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елюювання метиленхлорид-ацетон (80/20, об'єм) R_f = 0,64

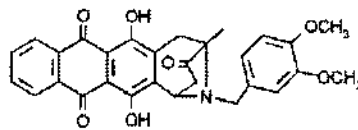
FAB-MS (+) m/z 440 [MH]⁺, 290 [M-CH₂(C₆H₅)+2H]⁺,

¹H ЯМР (200Мгц CDCl₃) δ

1,44 (s, 3H, CH₃), 2,38 (d, J = 17,4 Гц, 1H, CH(H)-12), 2,70, 2,78 (два дублети, J = 19,7 Гц, 2H, CH₂-10), 2,85 (dd, J = 7,2, 17,4 Гц, 1H, CH(H)-12), 3,31, 3,87 (два дублети, J = 13,0 Гц, 2H, N-CH₂-Ph), 4,74 (d, J = 7,2 Гц, 1H, H-7), 7,2-7,3 (m, 5H, водні фенілу), 7,83 (m, 2H, H-2+H-3), 8,33 (m, 2H, H-1+H-4), 13,1, 13,2 (2xs, 2H, OH-6+OH-11)

Приклад 7

Одержання 4-деметокси-8-N-(3,4-диметоксибензил)-антразопону (1g)



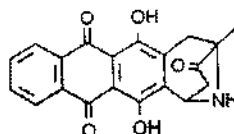
Зазначену в заголовку сполуку 1g одержували шляхом взаємодії 4-деметоксидаунорубіцину (2с, 1,38г, 3 ммоль) з 3,4-диметоксибензиламіном (2г, 12 ммоль) згідно з процедурою, описаною в Прикладі 1 Вихід становив 0,9г

При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елюювання метиленхлорид-ацетон (95/5, об'єм) R_f = 0,65

FAB-MS (+) m/z 500 [MH]⁺, 350 [M-CH₂(C₆H₃(OCH₃)₂)+2H]⁺.

Приклад 8

Одержання 4-деметокси-антразопону (1h)



4-деметокси-8-N-(3,4-диметоксибензил)-антразопон (1g, 0,5г, 1 ммоль) перетворювали на

зазначену в заголовку сполуку 1h в присутності ДДХ, як описано в Прикладі 2. Вихід становив 0.4г.

При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елюювання метиленхлорид-ацетон (95/5, об'єм) R_f = 0.34

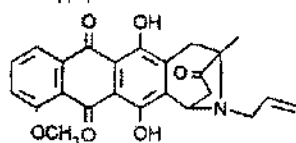
FD-NS 350 [Mn]⁺

¹H ЯМР (200МГц CDCl₃)δ

1.46 (s, 3H, CH₃), 2.45 (t, J = 17.7Гц, 1H, CH(H)-12), 2.81, 2.86 (два дублети, J = 19.4Гц, 2H, CH₂-10), 2.87 (dd, 7.0, 17.7Гц, 1H, CH(H)-12), 5.14 (d, J = 7.0Гц, 1H, H-7), 7.83 (m, 2H, H-2+H-3), 8.33 (m, 2H, H-1+H-4), 13.18, 13.25 (2xs, 2H, OH-6+OH-11)

Приклад 9

Одержання 8-N-аліл-антразалону (1i)



Зазначену в заголовку сполуку 1i одержували шляхом взаємодії даунорубіцину (2a, 1.58г, 3ммоль) з аліламином (0.9г, 12ммоль) як описано в Прикладі 1. Сирий матеріал піддавали флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші метиленхлорид-ацетон (98/2) як елюенту, та одержували чистий 1i (0.85г).

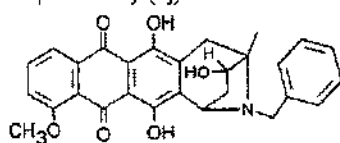
При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck), елюючи метиленхлоридом, R_f = 0.1

¹H ЯМР (200МГц CDCl₃)δ

1.37 (s, 3H, CH₃), 2.41 (d, J = 17.6Гц, 1H, CH(H)-12), 2.64 (m, 2H, CH₂-10), 2.88 (dd, J = 7.2, 17.6Гц, 1H, CH(H)-12), 2.8 - 3.4 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.04 (s, 3H, 4-OCH₃), 5.0 - 5.2 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.90 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.37 (d, J = 8.4Гц, 1H, H-3), 7.75 (dd, J = 7.6, 8.4Гц, 1H, H-2), 8.00 (d, J = 7.6Гц, 1H, H-1), 13.0, 13.5 (2xs, 2H, OH-6+OH-11)

Приклад 10

Одержання S-N-бензил-13-дигідроантразалону (1j)



S-N-бензилантразалон (1e, 0.75г, 1.5ммоль), отриманий як описано в Прикладі 5, розчиняли в безводному метиленхлориді (209мл) та обробляли боропидридом тетрабутиламонію (1.6г) при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Реакційну суміш потім виливали у водний розчин 1 N соляної кислоти та екстрагували метиленхлоридом. Органічну фазу відділяли, промивали водою й сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник вилучали за пониженого тиску, а сирий матеріал піддавали флеш-хроматографії на силікагелі з використанням як елюювальної системи суміші толуол-ацетон (9/1, об'єм / об'єм) для виділення зазначеної в заголовку сполуки 1j (0.65г).

При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елюювання метиленхлорид-ацетон (90/10, об'єм) R_f = 0.4

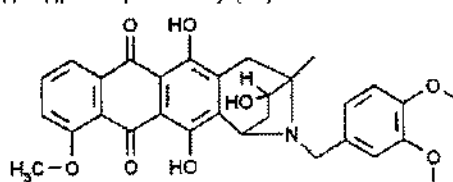
¹H ЯМР (200МГц CDCl₃)δ

1.42 (s, 3H, CH₃), 1.51 (m, 1H, CH(H)-12), 2.6

(m, 2H, CH(H)-12+CH(H)-10), 3.06 (s, J = 19.6Гц, 1H, CH(H)-10), 3.21, 3.79 (два дублети, J = 12.9Гц, 2H, N-CH₂-Ph), 4.08 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (m, 1H, H-9), 4.34 (d, J = 7.2Гц, 1H, H-7), 7.1-7.3 (m, 5H, водні фенілу), 7.37 (dd, J = 1.0, 8.8Гц, 1H, H-3), 7.76 (dd, J = 7.7, 8.8Гц, 1H, H-2), 8.02, (dd, J = 1.0, 7.7Гц, 1H, H-1), 13.24, 13.51 (2xs, 2H, OH-6+OH-11)

Приклад 11

Одержання 8-N-(3,4-диметоксибензил)-13-дигідроантразалону (1k)



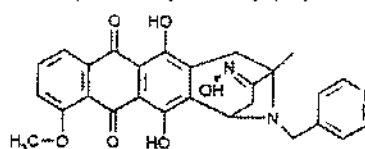
8-N-(3,4-диметоксибензил)-антразалон (500мг, 1.1ммоль) розчиняли під аргоном в тетрагідрофурані (20мл) та додавали MgBr₂ · OEt₂ (1.13г, 4.4ммоль), перемішуючи. Суміш охолоджували до -50°C та додавали NaBH₄ (84мг, 2.2ммоль) невеликими порціями протягом 10 хвилин. Потім додавали метанол (2мл) та реакційну суміш перемішували протягом ще однієї години. Після цього додавали ацетон (2мл) та суміш виливали в охолоджений водний розчин оксаєвої кислоти (100мг в 100мл води) та екстрагували метиленхлоридом. Органічну фазу відділяли, промивали водою й сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник вилучали при пониженому тиску, а неочищений матеріал піддавали флеш-хроматографії на силікагелі з використанням як елюювальної системи суміші метиленхлорид-метанол-оцтова кислота (30/2/1, об'єм, що дало 320мг одного ізомеру продукту). При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елюювання метиленхлорид-метанол-оцтова кислота (30/2/1, об'єм) R_f = 0.5

FAB-MS m/z 532 [M+H]⁺, m/z 382 [M+2H-CH₂C₆H₃(OCH₃)₂]⁺

¹H ЯМР (600МГц (DMSO-d₆)) δ

1.57 (m, 1H, H-8), 1.70 (s, 3H, CH₃), 2.74 (m, 1H, H-8), 2.98 (d, 1H, J = 19.0Гц, H-10), 3.40 (d, 1H, J = 19.0Гц, H-10), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (m, 1H, CH(H)-Ph), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (m, 1H, H-9), 4.42 (m, 1H, CH(H)-Ph), 4.53 (m, 1H, H-7), 5.95 (s, 1H, OH-9), 6.77 (m, 1H, водень ароматичного кільця), 6.92 (m, 1H, водень ароматичного кільця), 6.94 (m, 1H, водень ароматичного кільця), 7.69 (v, 1H, водень ароматичного кільця), 7.94 (m, 2H, водні ароматичного кільця), 11.09 (розмитий сигнал, 1H, NH⁺), 13.03 (s, 1H, OH), 13.56 (s, 1H, OH)

Приклад 12 Одержання 8-N-(піридинметил)-13-антразалону оксиму (1l)



8-N-(піридинметил)-13-антразалон (1c, 210мг, 0.5ммоль) розчиняли в EtOH (10мл) та обробляли гідроксиамінгідрохлоридом (59.5мг, 0.85ммоль)

та тригидратом ацетату натрію (66мг, 0.5ммоль), розчиненим в 0,25мл води. Реакційну суміш нагрівали, перемішуючи, із зворотним холодильником 2 години, виливали у воду та екстрагували метиленхлоридом. Органічну фазу відділяли, промивали водою й сушили над безводним сульфатом натрію.

Розчинник вилучали при пониженому тиску, а сирий продукт піддавали флешхроматографії на силікагелі з використанням як елюювальної системи суміші метиленхлорид-ацетон (8/2, об'єм), що дало 120мг суміші оксимів. При тонкошаровій хроматографії на пластинках Кизельгеля F₂₅₄ (Merck) в системі елюювання метиленхлорид-ацетон (8/2, об'єм) R_f = 0.44 та 0.36.

FAB-MS (+) m/z 486 [M+H]⁺, m/z 470 [M+2H-O]⁺, m/z 468 [M+H-H₂O]⁺

¹H-ЯМР 400Мгц ДМСО-d₆ δ

1.40 (s, 3H, CH₃), 2.52 (d, 1H, J = 17.2гц, H-8a), 2.57 (d, 1H, J = 18.8гц, H-10), 2.89 (dd, 1H, J = 17.2 та 6.8гц, H-8b), 2.97 (d, 1H, J = 18.8гц, H-10), 3.63 (d, 1H, J = 18.0гц, CH(H)-Ph), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (d, 1H, J = 18.0гц, CH(H)-Ph), 4.52 (d, 1H, J = 6.8гц, H-7), 7.65 (dd, 1H, J = 6.8 та 2.9гц, H-3), 7.91 (m, 2H, H-1+H-2), 7.95 (m, 2H, H-3'+H-5'), 8.78 (m, 2H, H-2'-H-6'), 10.77 (s, 1H, =N-OH), 13.09 (s, 1H, OH), 13.53 (s, 1H, OH).

Біологічний тест

Похідні антразалинону формули 1 перешкоджають спроможності фрагменту 25 - 35 β-амілоїду та фрагменту 106 - 126 PrP до самоагрегації, що показано аналізом світлорозсіювання β25-35 (GSNKGAIIGLH) та PrP 106 - 126 (KTNMKHMGAAAAGAWGGLG) одержували хімічним синтезом на твердофазному носії, застосовуючи 430A Applied Biosystems Instruments, та очищали високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) із оберненою фазою (Beckman Inst mod 243) за Forloni et al., Nature 362: 543, 1993.

Світлорозсіювання пептидних розчинів оцінювали спектрофлуориметрично (Perkin Elmer LS 50B), збудження та емісію визначали при 600нм.

Фрагмент 25 - 35 β-амілоїду та фрагмент 106 - 126 PrP, розведені до концентрації від 0.5 до 1.0мг/мл (0.4 - 0.8мМ та 0.2 - 0.4мМ відповідно) в 10мМ фосфатному буфері, рН5, спонтанно агрегували протягом години.

S-N-пиридинметилен-антразалон (1c), розведений до концентрації в інтервалі від 0.2 до 2мМ в

5мМ Трис-буфері, рН7.4, додавали до пептидних розчинів у момент їх приготування, щоб оцінити розвиток процесу утворення фібрил.

Сполука 1c, додана в еквімолярній концентрації відносно до фрагменту 25 - 35 β-амілоїду та фрагменту 106 - 126 PrP, спричинювала повне відвертання агрегації.

Визначення тіофлавіну Т

Маточний розчин А β25-35 пептиду готували шляхом розчинення ліофілізованого пептиду в диметилсульфоксиді (ДМСО) до концентрації 7.07мг/мл.

Аліквоти цього розчину розчиняли в 50мМ фосфатному буфері, рН5, до одержання кінцевої концентрації пептиду 100мМ та інкубували протягом 24годин при 25°C з або без сполуки, яку тестують, в концентрації 30мМ та кінцевому об'ємі 113мл. Сполуку заздалегідь розчиняли в ДМСО до концентрації 3.39мМ, кінцевий % об'єм ДМСО (об'єм / об'єм) в інкубаційних сумішах становив менше 3%.

Вимірювання флуоресценції виконували за Naiki et al., Anal. Biochem. 177, 244, 1989 та за H. LeVine III, Protein Sci. 2, 404, 1993. В короткому вигляді, зразки інкубату розводили до концентрації пептиду 8мг/мл в 50мМ натрійцитратному буфері, рН5, що містить 47мМ тіофлавіну Т (ThT) до кінцевого об'єму 1.5мл. Флуоресценцію вимірювали при довжині хвилі збуджуючого випромінювання 420нм та при довжині хвилі світлоемісії 490нм в Kontron флуоресцентному спектрофотометрі та отримані величини усереднювали після віднімання фонові флуоресценції 47мМ ТФТ.

Результати подавали у вигляді відносної флуоресценції, тобто у відсотках від флуоресценції, що визначається при інкубації одного А β25-35 пептиду (контроль). В таблиці 1 наведено результати, отримані для деяких сполук.

Таблиця 1

Сполука	Відносна флуоресценція
1b	40.26
1c	6.82
1k	15.70
1l	1.99