



УКРАЇНА

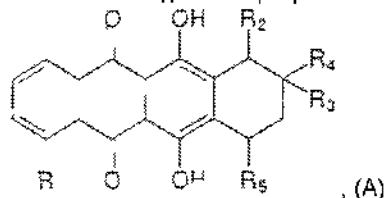
(19) UA (11) 50711 (13) C2

(51) B A61K31/12,31/135,31/445,  
31/495,31/535,A61P25/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНТРАЦИКЛІНОВІ ПОХІДНІ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ АМІЛОЇДОЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

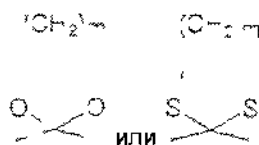
1

(21) 96051809  
(22) 24 07 1995  
(24) 15 11 2002  
(86) PCT/EP95/02928, 24 07 1995  
(31) 9416007 4  
(32) 08 08 1994  
(33) GB  
(46) 15 11 2002, Бюл №11, 2002 р  
(72) Суарато Антонио , ІТ, Лансен Жаклін , ВЕ, Карузо Мікеле , ІТ, Баллінарі Даріо , ІТ, Банд'єра Тіціано , ІТ  
(73) ФАРМАЦІЯ С п А , ІТ  
(56) DE, A, 2750812, 18 05 1978  
DE, A, 2557537, 08 07 1976  
WO, A, 9210212, 25 06 1992  
(57) 1 Применение для лечения амилоидоза или при получении лекарственного препарата для лечения амилоидоза антрациклинона формулы А



где R<sub>1</sub> - обозначает водород или гидроксигруппу формулы OR<sub>6</sub>, в которой R<sub>6</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или CH<sub>2</sub>Ph с фенильным (Ph) кольцом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси и CF<sub>3</sub>, или группу формулы OSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, в которой R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или Ph, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, R<sub>2</sub> обозначает водород, гидроксигруппу, OR<sub>6</sub>, COOH или COOR<sub>6</sub>, где R<sub>6</sub> указан выше, R<sub>3</sub> обозначает водород, гидроксигруппу или OR<sub>6</sub>, указанный выше, R<sub>4</sub> обозначает водород, метил или группу формулы XCH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, в которой X обозначает CO, CH<sub>2</sub>, CHOH или группу формулы

2



в которой m равно 2 или 3 и R<sub>8</sub> представляет собой

водород или гидроксигруппу формулы NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, в которой R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> каждый независимо выбран из (а) водорода,

(б) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенильной группы, необязательно замещенных гидроксигруппой, CN, COR<sub>11</sub>, COOR<sub>11</sub>, CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> (n равно от 2 до 4) или NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, в которых R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> каждый независимо выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкильной или C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенильной группы или фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub> или CN,

(в) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного COR<sub>11</sub>, COOR<sub>11</sub> или OH, где R<sub>11</sub> указан выше, (г) фенил (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенила), необязательно замещенного в фенильном кольце одним или более заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub> или CN,

(д) COR<sub>11</sub>, COOR<sub>11</sub>, CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, COCH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, CONR<sub>11</sub>COOR<sub>12</sub> или SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, в которых R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> указаны выше, или

R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

(е) морфолиновое кольцо, необязательно замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси,

(ж) пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенилом или фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub> или CN, или

(з) пирролидиновое, пиперидиновое или тетрагидропиридиновое кольцо, необязательно замещенное OH, NH<sub>2</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub> или CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, где R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> указаны выше, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенилом или фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, отобран-

(13) C2

(11) 50711

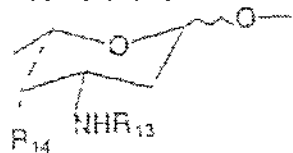
(19) UA

ными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub> или CN,

- группу формулы OR<sub>8</sub> или R<sub>6</sub>, в которых R<sub>6</sub> указаны выше,

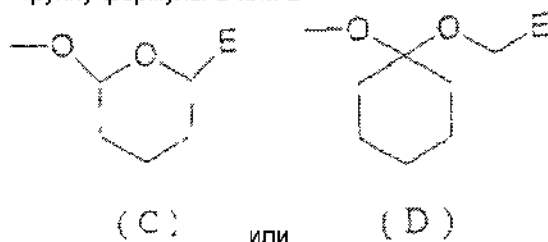
- группу формулы O-Ph, где фенильное кольцо (Ph) необязательно замещено нитро, аминами или NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, как указано выше,

- группу формулы В

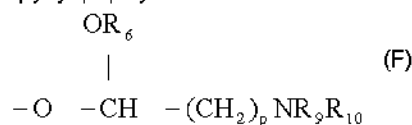


где R<sub>13</sub> обозначает водород, COR<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> указан выше, или пептидный остаток, а R<sub>14</sub> обозначает галоген или группу формулы OSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, где R<sub>7</sub> указан выше, или

- группу формулы С или D



где E обозначает группу формулы COOR<sub>11</sub> или CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, в которых R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> указаны выше, и R<sub>5</sub> обозначает водород, гидроксильную группу формулы OR<sub>6</sub> или NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, где R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> указаны выше, или группу формулы F



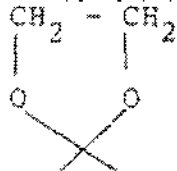
где R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> указаны выше и p равно от 1 до 6, или его фармацевтически приемлемых солей

2 Применение по п. 1, где R<sub>1</sub> представляет собой водород или метоксигруппу

3 Применение по п. 1 или 2, где R<sub>2</sub> представляет собой водород

4 Применение по любому из предшествующих пунктов, где R<sub>3</sub> представляет собой гидроксильную группу

5 Применение по любому из предшествующих пунктов, где R<sub>4</sub> представляет собой группу формулы XCH<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, в которой X обозначает CO, CH<sub>2</sub> или группу формулы



и R<sub>8</sub> обозначает водород, группу формулы NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, группу формулы O-Ph, где Ph кольцо необязательно замещено NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, группу формулы В или группу формулы С, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> каждый независимо выбран из

(а') водорода,

(б') C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, необязательно замещенного O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> или NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, где n, R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> указаны выше,

(г') бензила, необязательно замещенного в фенильном кольце одним или более заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub> или CN, или

(д') COCF<sub>3</sub> или COCH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, где R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> указаны выше,

или R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

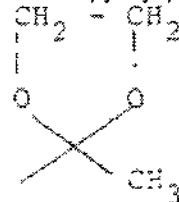
(е') морфолиновое кольцо,

(ж') пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, или

(з') пирролидиновое или пиперидиновое кольцо, или тетрагидропиридиновое кольцо

R<sub>13</sub> в группе формулы В обозначает водород, R<sub>14</sub> в группе формулы В представляет собой I или OSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), и E в группе формулы С обозначает группу формулы CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом

6 Применение по пункту 5, где R<sub>4</sub> представляет собой группу формулы



или группу формулы XCH<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, где X обозначает CO или CH<sub>2</sub> и R<sub>8</sub> обозначает водород, группу формулы NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, группу формулы O-Ph, где Ph кольцо необязательно замещено NH<sub>2</sub> или NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом)<sub>2</sub>, группу формулы В или группу формулы С, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> каждый независимо выбран из

(а'') водорода,

(б'') метильной или этильной группы, необязательно замещенной O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub> или NH<sub>2</sub>, где n указан выше,

(г'') бензила, необязательно замещенного в фенильном кольце 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, или

(д'') COCF<sub>3</sub> или COCH<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила)<sub>2</sub>,

или R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

(е'') морфолиновое кольцо,

(ж'') пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, или

(з'') пирролидиновое, пиперидиновое или 1, 2, 3, 6-тетрагидропиридиновое кольцо,

R<sub>13</sub> в группе формулы В обозначает водород, R<sub>14</sub> в группе формулы В обозначает I или OSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), и E в группе формулы С обозначает группу формулы CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом

7 Применение по любому из предшествующих пунктов, где R<sub>5</sub> представляет собой водород, гидроксильную группу или указанную группу формулы NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>

8 Применение по любому из предшествующих пунктов, где лекарственное средство предназначено для использования при лечении Al амилоидоза, болезни Альцгеймера или синдрома Дауна

9 Применение по любому из предшествующих пунктов, где лекарственное средство представлено в виде единичной дозированной формы, содержащей от 5 до 500 мг соединения формулы А или его фармацевтически приемлемой соли

10 Антрациклин формулы А, указанный в п. 1, удовлетворяющий следующим условиям

-  $R_5$  не представляет собой  $NR_9R_{10}$ , где  $R_9$  и  $R_{10}$  указаны в пункте 1 от а) до в) или от д) до з), когда  $R_1$  представляет собой H, OH или  $OCH_3$ ,  $R_2$  представляет собой H,  $R_3$  представляет собой OH и  $R_4$  представляет собой группу формулы  $XCH_2OH$  или  $XCH_3$ , где X указан в п. 1,

-  $R_5$  не обозначает H или OH, когда  $R_1$  представляет собой H, OH или  $OCH_3$ ,  $R_2$  представляет собой H, OH,  $COOCH_3$  и  $R_4$  обозначает группу формулы  $XCH_3$  или  $XCH_2OH$ , где X указан выше,  $R_4$  не обозначает  $COCH_2OR'_6$ , где  $R'_6$  является фенилом, бензиллом,  $C_1$ - $C_6$  алкилом или  $C_5$ - $C_6$  циклоалкилом, когда  $R_1$  представляет собой H или OH,  $R_5$  и  $R_4$  представляют собой OH и  $R_2$  обозначает H,

- соединение формулы А не является ни одним из приведенных ниже производных

14-(N-морфолино)дауномицин,

14-(N-пиперидино)дауномицин,

14-ацетидауномицин,

14-ацетидауномицин-4-деметоксидауномицин,

14-(N-морфолино)карминомицин,

14-(N-метил-N-пиперазино)дауномицин,

14-(N-морфолино)карминомицин,

14-(N-метил-N-пиперазино)карминомицин,

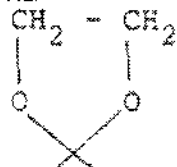
и их фармацевтически приемлемые соли

11 Соединение по п. 10, где  $R_1$  представляет собой водород или метоксигруппу

12 Соединение по п. 10 или 11, где  $R_2$  представляет собой водород

13 Соединение по любому из пп. 10-12, где  $R_3$  представляет собой гидроксил

14 Соединение по любому из пп. 10-13, где  $R_4$  представляет собой группу формулы  $XCH_2R_8$ , в которой X обозначает CO,  $CH_2$ , или группу формулы



и  $R_8$  обозначает водород, группу формулы  $NR_9R_{10}$ , группу формулы O-Ph, где Ph кольцо необязательно замещено  $NR_9R_{10}$ , группу формулы В или группу формулы С, где  $R_9$  и  $R_{10}$  каждый независимо выбран из

(а') водорода,

(б')  $C_1$ - $C_4$  алкила, необязательно замещенного  $O(CH_2)_nR_{11}R_{12}$ , или  $NR_{11}R_{12}$ , где n,  $R_{11}$  и  $R_{12}$  указаны в п. 1,

(г') бензила, необязательно замещенного в фенильном кольце одним или более заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_4$  алкила,  $C_1$ - $C_5$  алкокси, F, Br, Cl,  $CF_3$ , OH,  $NH_2$  или CN, или

(д')  $COCF_3$  или  $COCH_2NR_{11}R_{12}$ , где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  указаны выше,

или  $R_9$  и  $R_{10}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

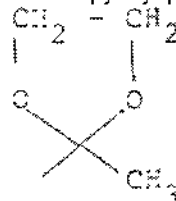
(е') морфолиновое кольцо,

(ж') пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное  $C_1$ - $C_4$  алкилом, или

(з') пирролидиновое, пиперидиновое или тетрагидропиридиновое кольцо

$R_{13}$  в группе формулы В обозначает водород,  $R_{14}$  в группе формулы В представляет собой I или  $OSO_2(C_1-C_4$  алкил) и E в группе формулы С обозначает группу формулы  $CONR'_9R'_{10}$ , где  $R'_9$  и  $R'_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное  $C_1$ - $C_4$  алкилом

15 Соединение по п. 14, где  $R_4$  представляет собой группу формулы



или группу формулы  $XCH_2R_8$ , где X обозначает CO или  $CH_2$  и  $R_8$  обозначает водород, группу формулы  $NR_9R_{10}$ , группу формулы C-Ph, где Ph кольцо необязательно замещено  $NH_2$ , или  $NHCOCH_2N(C_1-C_4$  алкилом) $_2$ , группу формулы В или группу формулы С, где  $R_9$  и  $R_{10}$  каждый независимо выбран из

(а'') водорода,

(б'') метильной или этильной группы, необязательно замещенной  $O(CH_2)_nNH_2$  или  $NH_2$ , где n указан выше,

(г'') бензила, необязательно замещенного в фенильном кольце 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_4$  алкила и  $C_1$ - $C_4$  алкокси, или

(д'')  $COCF_3$  или  $COCH_2N(C_1-C_4$  алкила) $_2$ ,

или  $R_9$  и  $R_{10}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

(е'') морфолиновое кольцо,

(ж'') пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное  $C_1$ - $C_4$  алкилом, или

(з'') пирролидиновое, пиперидиновое или 1, 2, 3, 6-тетрагидропиридиновое кольцо,

$R_{13}$  в группе формулы В обозначает водород,  $R_{14}$  в группе формулы В обозначает I или  $OSO_2(C_1-C_4$  алкил) и E в группе формулы С обозначает группу формулы  $CONR'_9R'_{10}$ , где  $R'_9$  и  $R'_{10}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное  $C_1$ - $C_4$  алкилом

16 Соединение по любому из пп. 10-15, где  $R_5$  представляет собой водород, гидроксил или указанную группу формулы  $NR_9R_{10}$

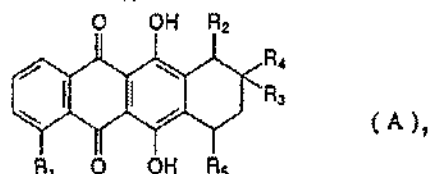
17 Фармацевтическая композиция для лечения амилоидоза, содержащая в качестве активного ингредиента эффективное количество антрациклина формулы А, указанного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем

18 Антрациклин формулы А по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении амилоидоза

Настоящее изобретение относится к лечению амилоидоза, к новым соединениям, пригодным для такого лечения, к способам их получения, а также к содержащим их фармацевтическим композициям

Связь между амилоидозом, смертью клеток и потерей функций тканей, по-видимому, имеет место при заболеваниях самого различного типа, включая нейродегенеративные заболевания. В этой связи предупреждение образования амилоида и/или индукция амилоидного разрушения может рассматриваться как важный терапевтический инструмент для всех патологических нарушений, связанных с амилоидозом, включая амилоидоз с L-цепями амилоида (AL амилоидоз) и нейродегенеративные заболевания типа болезни Альцгеймера

Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению антрациклинона формулы А при получении лекарственного препарата для лечения амилоидоза



где  $R_1$ , обозначает водород или гидроксигруппу,

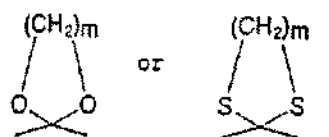
группу формулы  $OR_6$ , в которой  $R_6$ , представляет собой  $C_1-C_6$  алкил,  $C_5-C_6$  циклоалкил или  $CH_2Ph$  с фенильным (Ph) кольцом, необязательно, замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси и  $CF_3$ , или

группу формулы  $OSO_2R_7$ , в которой  $R_7$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или Ph необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, такого, как F, Cl или Br, или  $C_1-C_6$  алкила,

$R_2$  обозначает водород, гидроксигруппу,  $OR_6$ ,  $COOH$  или  $COOR_6$ , где  $R_6$  указан выше,

$R_3$  обозначает водород, гидроксигруппу или  $OR_6$ , определенный выше,

$R_4$  обозначает водород, метил или группу формулы  $XCH_2R_8$ , где X обозначает CO,  $CH_2$ ,  $CHOH$ , или группу формулы



в которой m обозначает 2 или 3, а  $R_8$  представляет собой

водород или гидроксигруппу,

группу формулы  $HR_9R_{10}$ , в которой

$R_9$  и  $R_{10}$  - Q, каждый, независимо выбран из

(а) водорода,

(б)  $C_1-C_6$  алкильный или  $C_2-C_6$  алкенильный группы, необязательно замещенных гидроксигруппой, CN,  $COOR_{11}$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CONR_{11}R_{12}$ ,  $O(CH_2)_nNR_{11}R_{12}$  (n равно от 2 до 4) или  $NR_{11}R_{12}$ , где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  каждый, независимо, выбран из водорода,  $C_1-C_{12}$  алкильной или  $C_1-C_{12}$  алкенильной группы или фенила, необязательно замещенного одним или более, например, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси, F, Br, Cl,  $CF_3$ , OH,  $NH_2$  или CN

(в)  $C_3-C_6$  циклоалкила, необязательно замещенного  $COOR_{11}$ ,  $COOR_{11}$  или OH, где  $R_{11}$  указан выше,

(г) фенил ( $C_1-C_4$  алкила или  $C_2-C_4$  алкенила), необязательно замещенного в фенильном кольце одним или более, например, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси, F, Br, Cl,  $CF_3$ , OH,  $NH_2$  или CN, или

(д)  $COOR_{11}$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CONR_{11}R_{12}$ ,  $COCH_2NR_{11}R_{12}$ ,  $CONR_{11}COOR_{12}$  или  $SO_2R_{12}$  где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  указаны выше, или

$R_9$  и  $R_{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

(е) морфолиновое кольцо, необязательно замещенное  $C_1$ - $C_4$  алкилом или  $C_1$ - $C_4$  алкокси,

(ж) пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное

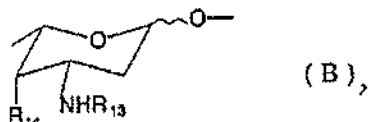
$C_1$ - $C_6$  алкилом,  $C_2$ - $C_6$  алкенилом или фенилом, необязательно замещенным одним или более, например, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_8$  алкокси, F, Br, Cl,  $CF_3$ , OH,  $NH_2$  или CN, или

(з) пирролидиновое или пиперидиновое, или тетрагидропиридиновое кольцо, необязательно замещенное OH,  $NH_2$ , COOH, COOR<sub>11</sub>, или CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, где  $R_{11}$  и  $R_{12}$  указаны выше,  $C_1$ - $C_6$  алкилом,  $C_2$ - $C_6$  алкенилом или фенилом, необязательно замещенным одним или более, например, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_8$  алкокси, F, Br, Cl,  $CF_3$ , OH,  $NH_2$  или CN,

группу формулы OR<sub>6</sub> или SR<sub>6</sub> в которой R<sub>6</sub> указан выше,

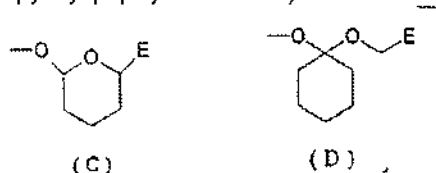
группу формулы O-Ph, где фенильное кольцо (Ph) необязательно замещено нитро, amino или NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, как указано выше,

группу формулы B

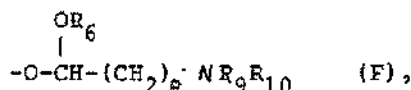


где R<sub>13</sub> обозначает водород, COR<sub>11</sub>, где R<sub>11</sub> указан выше, или пептидный остаток, и R<sub>14</sub> обозначает галоген или группу формулы OSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, где R<sub>7</sub> указан выше, или

группу формулы C или D)



где E обозначает группу формулы COOR<sub>11</sub>, или CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, в которых R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> указаны выше, и R<sub>5</sub> обозначает водород, гидроксигруппу, группу формулы OR<sub>6</sub> или NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> где R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> указаны выше, или группу формулы F



где R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> указаны выше, и p равно от 1 до 6, и его фармацевтически приемлемых солей

Другим аспектом настоящего изобретения являются новые антрациклиновые формулы A, указанной выше, при следующих условиях

R<sub>5</sub> не обозначает NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> указаны в пунктах от а) до в) или от д) до з), когда R<sub>1</sub> является H, OH или OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> представляет H, R<sub>3</sub> представляет собой OH, а R<sub>4</sub> является группой формулы XCH<sub>2</sub>OH или XCH<sub>3</sub> где X указан выше,

R<sub>5</sub> не является H или OH, когда R<sub>1</sub> представляет H, OH или OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> представляет H, OH, COOCH<sub>3</sub>, а R<sub>4</sub> обозначает группу формулы XCH<sub>3</sub>, или XCH<sub>2</sub>OH, где X указан выше,

R<sub>4</sub> не является COCH<sub>2</sub>OR'<sub>6</sub>, где R'<sub>6</sub> обозначает фенил, бензил,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_5$ - $C_6$  циклоалкил, когда R<sub>1</sub> представляет H или OH, R<sub>5</sub> и R<sub>4</sub> представляют OH, и R<sub>2</sub> обозначает H,

соединение формулы A не является ни одним из приведенных ниже производных

14-(N-морфолино)-дауномицин,  
14-(N-пиперидино)-дауномицин,  
14-ацетамидодауномицин,  
14-ацетамидо-4-деметоксидауномицин,  
14-(N-морфолино)-карминомицин,  
14-(N-метил-N-пиперазино)дауномицин,  
14-(N-морфолино)карминомицин,  
14-(N-метил-N-пиперазин)карминомицин

Каждая алкильная, алкокси или алкенильная группа могут быть как прямоцепочечной, так и разветвленной группой

$C_1$ - $C_{12}$  алкильная группа представляет собой, предпочтительно,  $C_1$ - $C_8$  алкильную, более предпочтительно,  $C_1$ - $C_4$  алкильную группу  $C_1$ - $C_8$  алкильная группа представляет собой, предпочтительно,  $C_1$ - $C_4$  алкильную группу  $C_1$ - $C_6$  алкильная группа представляет собой предпочтительно метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, втор-бутил или н-пентил  $C_1$ - $C_4$  алкильная группа представляет собой, предпочтительно, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил или втор-бутил

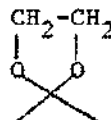
$C_3$ - $C_6$  алкильная группа представляет собой, предпочтительно,  $C_5$ - $C_6$  циклоалкильную группу  $C_5$ - $C_6$  циклоалкильная группа представляет собой, предпочтительно, циклопентил или циклогексил

$C_2$ - $C_{12}$  алкенильная группа представляет собой, предпочтительно,  $C_2$ - $C_6$  алкенильную группу и, более предпочтительно,  $C_2$ - $C_4$  алкенильную группу  $C_2$ - $C_6$  алкенильная группа представляет собой, предпочтительно,  $C_2$ - $C_4$  алкенильную группу Предпочтительными алкенильными группами являются этенил и пропенил

Пептидный остаток может включать до 6, например, от 1 до 4, аминокислотных остатков Подходящие пептидные

остатки выбраны из Gly, Ala, Phe, Leu, Gly-Phe, Leu-Gly, Val-Ala, Phe-Ala, Leu-Phe, Phe-Leu-Gly, Phe-Phe-Leu, Leu-Leu-Gly, Phe-Tyr-Ala, Phe-Gly-Phe, Phe-Leu-Gly-Phe, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Phe-Leu-Gly

В настоящем изобретении R<sub>1</sub> обозначает, предпочтительно, водород или метокси R<sub>2</sub> обозначает, предпочтительно, водород R<sub>3</sub> относится, предпочтительно, к гидроксигруппе R<sub>4</sub> является, предпочтительно, группой формулы XCH<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, в которой X обозначает CO, CH<sub>2</sub> или группу формулы



и R<sub>8</sub> обозначает водород, группу формулы NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, группу формулы O-Ph, где Ph кольцо, необязательно замещено NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, группу формулы B или группу формулы C, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, каждый, независимо, выбран из

(а) водорода,

(б') C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, необязательно замещенного O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> или NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>/ где n, R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> указаны выше,

(г') бензила, необязательно замещенного по фенильному кольцу одним или более, например, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub> или CN, или

(д') COCF<sub>3</sub> или COCH<sub>2</sub> NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> где R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> указаны выше,

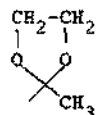
или R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют

(е') морфолиновое кольцо,

(ж') пиперазинового кольца, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, или

(з') пирролидинового или пиперидинового кольца, или тетрагидропиридинового кольца,

R<sub>13</sub>-в группе формулы В обозначает водород, R<sub>14</sub> в группе формулы В представляет собой I или OSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил) и Е в группе формулы С обозначает группу формулы CONR'<sub>9</sub>R'<sub>10</sub>, где R'<sub>9</sub> и R'<sub>10</sub>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазинового кольца, необязательно замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом. Более предпочтительно, R<sub>4</sub> обозначает группу формулы



или группу формулы XCH<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, где X обозначает SO или CH<sub>2</sub>, и R<sub>8</sub> обозначает водород, группу формулы NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, группу формулы O-Ph где Ph кольцо необязательно замещено NH<sub>2</sub>-или NHCOCH<sub>2</sub> N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом)<sub>2</sub>, группа формулы В или группа формулы С, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> каждый, независимо выбран из

(а'') водорода,

(б'') метильной или этильной групп, необязательно замещенных O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NH<sub>2</sub> или NH<sub>2</sub>, где n указано выше,

(г'') бензила, необязательно замещенного в фенильном кольце 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, или

(д'') COCF<sub>3</sub> или COCH<sub>2</sub>N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила)<sub>2</sub>, или R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

(е'') морфолиновое кольцо,

(ж'') пиперазинового кольца, необязательно замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, или

(з'') пирролидинового, пиперидинового или 1, 2, 3, 6-тетрагидропиридинового кольца,

R<sub>13</sub>-в группе формулы В обозначает водород, R<sub>14</sub> в группе формулы В обозначает I или OSO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил), и Е в группе формулы С обозначает группу формулы CONR'<sub>9</sub>R'<sub>10</sub>, где R' и R'<sub>10</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазинового кольца, необязательно замещенное C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом

R<sub>5</sub> представляет собой, предпочтительно, водород, гидроксид или группу формулы NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, как указано выше

Настоящее изобретение относится к солям тех соединений формулы А, которые имеют солеобразующие группы, особенно к солям соединений, имеющих карбоновую группу, основную груп-

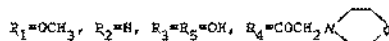
пу (например, аминогруппу), соли являются особенно физиологически переносимыми солями, например, соли щелочных и щелочно-земельных металлов, например, соли натрия, калия, лития, кальция и магния, соли аммония, соли с соответствующим органическим амином или аминокислотой, (например, соли аргенина, прокаина), и солями прибавления, образованными с соответствующими органическими или неорганическими кислотами, например, соляной кислоты, серной кислоты, карбоновой кислоты и органических сульфоновых кислот (например, уксусной, трифторуксусной, п-толуол-сульфоновой кислотой)

Настоящее изобретение охватывает все возможные стереоизомеры, а также рацемические или оптические активные смеси

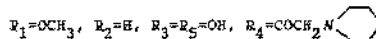
Предпочтительно, R<sub>3</sub> находится в α-конфигурации, т.е. расположен ниже плоскости кольца

Конкретные примеры предпочтительных соединений для использования по настоящему изобретению перечислены ниже

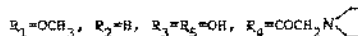
A1: 14-(N-морфолино) дауномицин



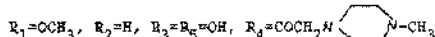
A2: 14-(N-пиперидино) дауномицин



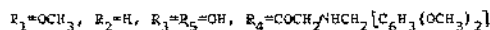
A3: 14-(N-пирролидино) дауномицин



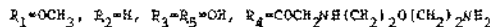
A4: 14-[N-(N'-метил) пиперазино] дауномицин



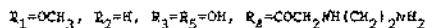
A5: 14-(3',4'-диметоксибензиламино) дауномицин



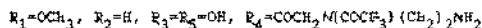
A6: 14-аминоэтилоксиэтиламинодауномицин



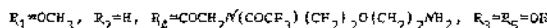
A7: 14-аминоэтиламинодауномицин



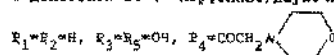
A8: 14-(N-аминоэтил-N-трифторацетиламино) дауномицин



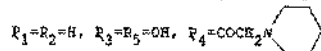
A9: 14-(N-аминоэтилоксиэтил-N-трифторацетиламино) дауномицин



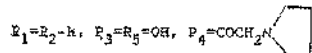
A10 4-деметокси-14-(*N*-морфолино)дауномицин



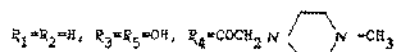
A11 4-деметокси-14-(*N*-пиперидино)дауномицин



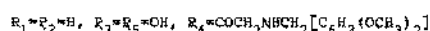
A12 4-деметокси-14-(*N'*-пирролидино)дауномицин



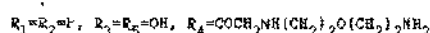
A13 4-деметокси-14-*N*-[(*N'*-метил)пиперазино]-дауномицин



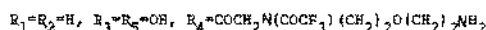
A14 4-деметокси-14-(3',4'-диметоксибензиламино)дауномицин



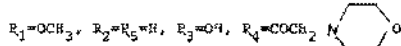
A15 4-деметокси-14-аминоэтилоксиэтиламинодауномицин



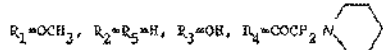
A16 4-деметокси-14-(*N*-аминоэтилоксиэтил-*N*-трифторацетиламино)дауномицин



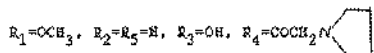
A17 7-дезоксис-14-(*N*-морфолино)дауномицин



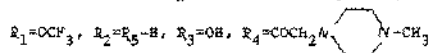
A18 7-дезоксис-14-(*N*-пиперидино)дауномицин



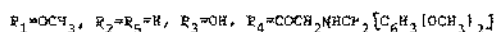
A19 7-дезоксис-14-(*N*-пирролидино)дауномицин



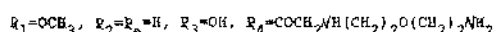
A20 7-дезоксис-14-*N*-[(*N'*-метил)пиперазино]-дауномицин



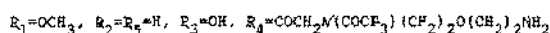
A21 7-дезоксис-14-(3',4'-диметоксибензиламино)дауномицин



A22 7-дезоксис-14-аминоэтилоксиэтиламинодауномицин

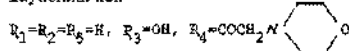


A23 7-дезоксис-14-(*N*-аминоэтилоксиэтил-*N*-трифторацетиламино)дауномицин

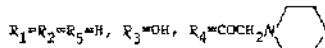


A24 4-деметокси-7-дезоксис-14-(*N*-морфолино)-

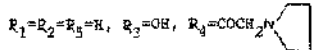
дауномицин



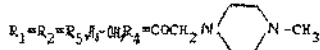
A25 4-деметокси-7-дезоксис-14-(*N*-пиперидино)дауномицин



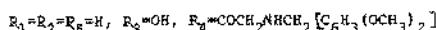
A26 4-деметокси-7-дезоксис-14-(*N'*-пирролидино)дауномицин



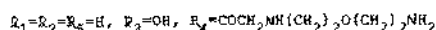
A27 4-деметокси-7-дезоксис-14-*N*-[(*N'*-метил)пиперазино]-дауномицин



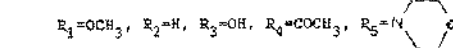
A28 4-деметокси-7-дезоксис-14-(3',4'-диметоксибензиламино)-дауномицин



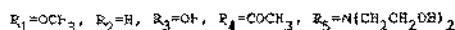
A29 4-деметокси-7-дезоксис-14-аминоэтилоксиэтиламино-дауномицин



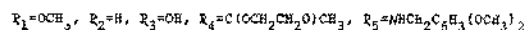
A30 7-дезоксис-7-(*N*-морфолино)дауномицин



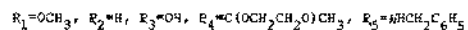
A31 7-дезоксис-7-[бенс(2'-гидроксиэтил)]аминодауномицин



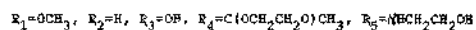
A32 7-дезоксн-7-(3',4'-диметокснбензиламино)-13-дезоксо-13-этилендиоксдауномицинон



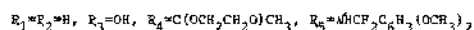
A33. 7-дезоксн-7-бензиламино-13-дезоксо-13-этилендиоксдауномицинон



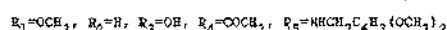
A34 7-дезоксн-7-(2'-гидроксиэтиламино)-13-дезоксо-13-этилендиоксдауномицинон



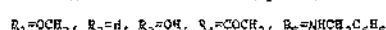
A35. 4-деметоксн-7-дезоксн-7-(3',4'-диметокснбензиламино)-13-дезоксо-13-этилендиоксдауномицинон



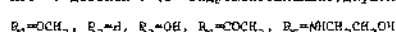
A36 7-дезоксн-7-(3',4'-диметокснбензиламино) дауномицинон



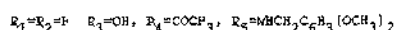
A37 7-дезоксн-7-бензиламинодауномицинон



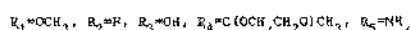
A38. 7-дезоксн-7-(2'-гидроксиэтиламино) дауномицинон



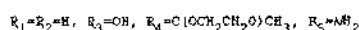
A39. 4-деметоксн-7-дезоксн-7-(3',4'-диметокснбензиламино)-дауномицинон



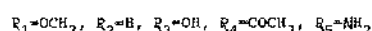
A40 7-дезоксн-7-амино-13-дезоксо-13-этилендиоксдауномицинон



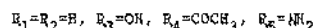
A41 4-деметоксн-7-дезоксн-7-амино-13-дезоксо-13-этилендиоксдауномицинон



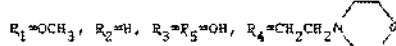
A42 7-дезоксн-7-аминодауномицинон



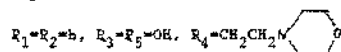
A43. 4-деметоксн-7-дезоксн-7-аминодауномицинон



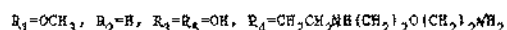
A44 13-дезоксо-14-(N-морфолино) дауномицинон



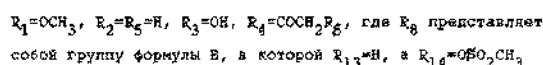
A45 4-деметоксн-13-дезоксо-14-(N-морфолино)-дауномицинон



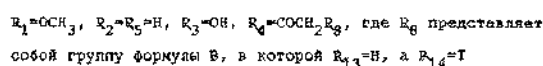
A46. 13-дезоксо-14-аминоэтилендиоксдауномицинон



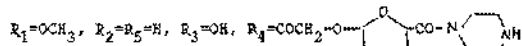
A47. 7-дезоксн-14-0-(3'-амино-4'-метансульфонил)-2',3',4',6'-тетрадезоксн-1-ликогексопиранозил дауномицинон



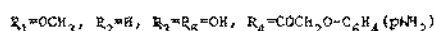
A48. 7-дезоксн-14-0-(3'-амино-4'-гидро-2',3',4',6'-тетрадезоксн-1-ликогексопиранозил) дауномицинон



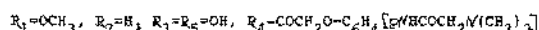
A49. 7-дезоксн-14-0-[2'-(1'-пиперазинил)-карбонилтетрагидропиран-6'-ил] дауномицинон



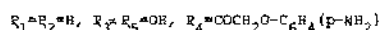
A50: 14-(N-аминофенилокси) дауномицинон



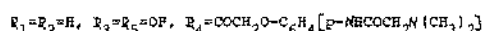
A51. 14-[N-(диметиламинометилкарбониламино)фенилокси] дауномицинон



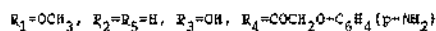
A52 4-деметоксн-14-(N-аминофенилокси) дауномицинон



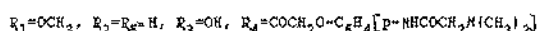
A53. 4-деметоксн-14-[N-(диметиламинометилкарбониламино)фенилокси] дауномицинон



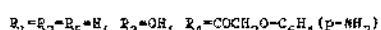
A54 7-дезоксн-14-(N-аминофенилокси) дауномицинон



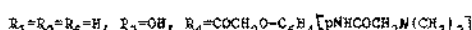
A55. 7-дезоксн-14-[N-(диметиламинометилкарбониламино)фенилокси] дауномицинон



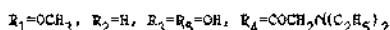
A56. 7-дезоксн-4-деметоксн-14-(N-аминофенилокси)-дауномицинон



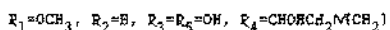
A57 7-дезоксн-4-деметоксн-14-[N-(диметиламинометилкарбониламино)фенилокси] дауномицинон



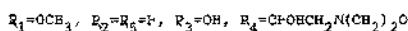
A58. 14-[N-диэтиламино] дауномицинон



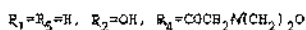
A59: 13-дигидро-14-(N-морфолино) дауномицинон



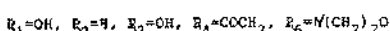
A60: 7-дезоксн-13-дигидро-14-(N-морфолино) дауномицинон



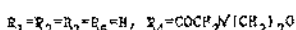
A61 4-деметоксн-7-дезоксн-10-гидрокси-14-(N-морфолино)-дауномицинон



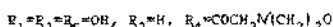
A62. 4-деметоксн-4-гидрокси-7-дезоксн-7-(N-морфолино) дауномицинон



A63. 4-деметоксн-7,9-дидезоксн-14-(N-морфолино) дауномицинон



A64: 4-деметоксн, 4-гидрокси, 14-(N-морфолино) дауномицинон

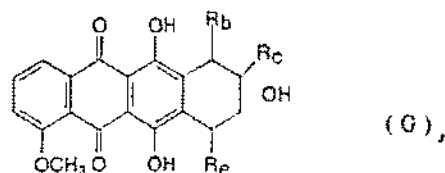


Соединения формулы А могут быть получены, в зависимости от природы заместителей, исходя из известных антрациклинонов, путем соответствующих химических модификаций

Способы получения соединений формулы А и их фармацевтически приемлемых солей следующие

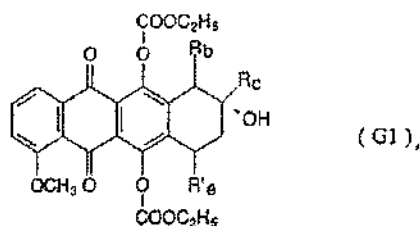
(i) Предпочтительный способ получения соединений формулы А, где  $R_1$  обозначает  $OR_6$ , где  $R_6$  указан выше,  $R_2$  обозначает водород или  $COOCH_3$ ,  $R_3$  обозначает  $OH$ ,  $R_4$  обозначает  $C_1$ , или  $C_2$  алкил или  $COCH_3$ , и  $R_5$  обозначает водород, он или  $OSOOCH_3$  или его фармацевтически приемлемой соли, включает

(1) защиту 6-, 11- и, если имеется, 7-гидроксн групп соединения формулы G



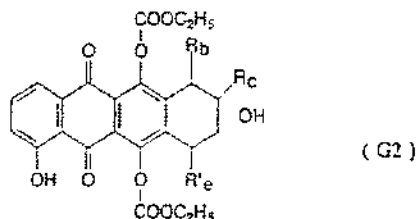
где  $R_b$  обозначает водород или  $COOCH_3$ ,  $R_c$  обозначает  $C_1$ , или  $C_2$  алкил или  $COCH_3$ , и  $R_e$  обозначает водород или гидроксн, с получением производного формулы G1





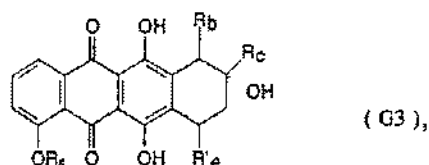
где  $R_b$  и  $R_c$  определены выше и  $R'_e$  обозначает водород или группу  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ,

(2) деметилирование такого производного формулы G1 и взаимодействие полученного 4-гидрокси соединения формулы G2



где  $R_b$ ,  $R_c$  и  $R'_e$  указаны выше, с соответствующим галогенпроизводным формулы  $R_8\text{Na1}$ , в котором  $R_8$  указан выше, и Na1 обозначает галоген, предпочтительно, йод,

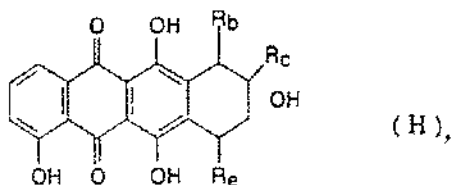
(3) снятие защиты 6- и 11-фенольных гидроксигрупп полученного 4-О-алкильного производного, что дает соединение формулы G3



где  $R_b$ ,  $R_c$  и  $R'_e$  указаны выше, и, если желательно, когда  $R'_e$  обозначает  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ , снятие защиты у 7-гидрокси группы соединения G3, и

(4) при желании, преобразование полученного указанного соединения формулы A в его фармацевтически приемлемую соль

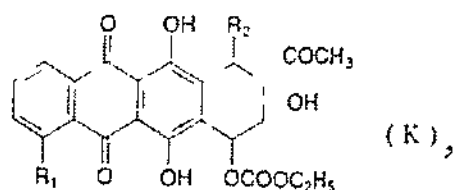
(ii) в другом примере предпочтительный способ получения соединения формулы A, где  $R_1$  обозначает группу  $\text{OSO}_2\text{R}_7$ , указанную выше,  $R_2$  представляет собой гидроксид или  $\text{COOCH}_3$ ,  $R_3$  обозначает OH,  $R_4$  является  $\text{C}_1$  или  $\text{C}_2$  алкилом или  $\text{COCH}_3$ , и  $R_5$  обозначает водород или гидроксигруппу или его фармацевтически приемлемой соли, включает обработку антрациклинона формулы H



где  $R_b$  обозначает гидроксигруппу или  $\text{COOCH}_3$ ,  $R_c$  является  $\text{C}_1$  или  $\text{C}_2$  алкилом или  $\text{COCH}_3$  и  $R_e$  обозначает водород или гидроксид, соответствующим галогенпроизводным формулы  $\text{Na1SO}_2\text{R}_7$  (Na1 обозначает галоген, предпочтительно атом хлора), и, при желании, преобразование получен-

ного указанного соединения формулы A в его фармацевтически приемлемую соль

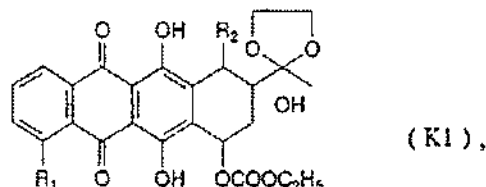
(iii) В другом примере предпочтительный способ получения соединений формулы A, где  $R_3$  является OH,  $R_4$  обозначает  $\text{COCH}_3$  и  $R_5$  представляет собой группу формулы  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , где  $R_9$  и  $R_{10}$  указаны выше, при условии, что  $R_9$  и  $R_{10}$  не могут представлять собой водород или группу формулы  $\text{COR}_{11}$ , или  $\text{COOR}_{11}$ , как указано выше, или его фармацевтически приемлемой соли, включает взаимодействие агликона формулы K



где  $R_1$  и  $R_2$  указаны выше, с соответствующим производным амина формулы  $\text{NHR}_9\text{R}_{10}$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  указаны выше, и, при желании, преобразование полученного указанного соединения формулы A в его фармацевтически приемлемую соль

(iv) В другом примере предпочтительный способ получения соединений формулы A, где  $R_3$  обозначает OH,  $R_4$  является  $\text{COCH}_3$  и  $R_5$  представляет собой группу формулы  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , где один из  $R_9$  и  $R_{10}$  представляет собой атом водорода, а другой не представляет водород или группу формулы  $\text{COR}_{11}$  или  $\text{COOR}_{11}$ , как указано выше, или его фармацевтически приемлемой соли, включает

(1) защиту агликона формулы K, указанной выше, с получением 13-этипендиокси производного формулы K1

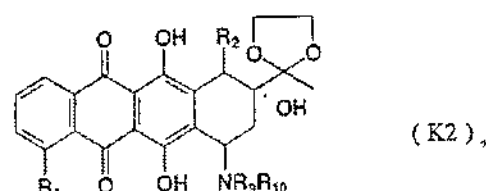


где  $R_1$  и  $R_2$  указаны выше,

(2) взаимодействие указанного производного формулы K1 с соответствующим соединением формулы  $\text{NHR}_9\text{R}_{10}$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  указаны выше,

(3) снятие защиты у 13-карбонильной группы полученного

7-амино-замещенного производного формулы K2

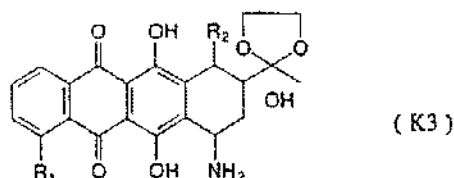


где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  указаны выше, и, при желании, преобразования указанного соединения формулы A в его фармацевтически приемлемую соль, например, подкислением соединения A с получением соли добавления кислоты

(v) В другом примере предпочтительный способ получения соединений формулы A, где  $R_3$  является OH,  $R_4$  обозначает  $\text{COCH}_3$  и  $R_5$  представляет собой  $\text{NH}_2$  или его фармацевтически приемлемой соли включает

(1) обработку производного формулы K2, указанного выше, в которой  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$  обозначает 3',4'-диметоксибензиламино окислительным агентом,

(2) снятие защиты у 13-карбонильной группы полученного 7-аминозамещенного соединения формулы K3

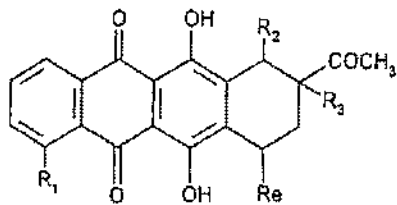


где  $R_1$  и  $R_2$ -указаны выше, и

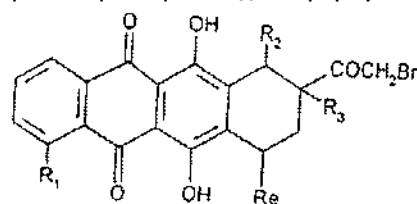
(3) при желании, преобразование полученного указанного соединения формулы A в его фармацевтически приемлемую соль, например, подкислением соединения A с получением соли добавления кислоты

(vi) В другом примере предпочтительный способ получения соединений формулы A, где  $R_3$  обозначает OH или  $\text{H}$ ,  $R_4$  обозначает  $\text{COCH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , где  $R_9$  и  $R_{10}$  указаны выше, при условии, что они не обозначают группу формулы  $\text{COR}_{11}$  или  $\text{COOR}_{11}$  и  $R_5$  обозначает водород или OH, или его фармацевтически приемлемую соль, включает

(1) преобразование соединения формулы L



где  $R_1, R_2, R_3$  и  $R_9$  указаны выше, в соответствующее 14-бром-производное формулы L1



где  $R_1, R_2, R_3$  и  $R_9$  указаны выше,

(2) взаимодействие 14-бромпроизводного формулы L1 с соответствующим амином формулы  $\text{NHR}_9\text{R}_{10}$  где  $R_9$  и  $R_{10}$  были определены ранее, при условии, что они не представляют собой группу формулы  $\text{COR}_{11}$  или  $\text{COOR}_{11}$ , и

(3) при желании, превращение полученного указанного соединения формулы A в его фармацевтически приемлемую соль, например, подкислением соединения A с получением соли добавления кислоты

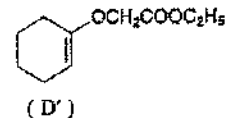
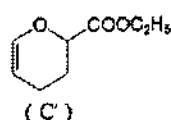
(vii) В другом примере предпочтительный способ получения соединений формулы A, где  $R_4$  обозначает группу формулы  $\text{COCH}_2\text{O-Ph}$ , где фенильное кольцо (Ph) необязательно замещено

нитро, amino или  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$  указанным выше, и  $R_5$  обозначает водород или гидроксид или его фармацевтически приемлемой соли, включает

(1) взаимодействие соединения формулы L1, указанного выше, с фенолом, необязательно замещенным, как указано выше, предпочтительно нитрофенолом, в виде соли, и

(2) при желании, преобразование полученного указанного соединения формулы A в его фармацевтически приемлемую соль

(viii) в другом примере предпочтительный способ получения соединений формулы A, где  $R_4$  обозначает группу формулы  $\text{XCH}_2\text{R}_8$ , где  $R_8$  обозначает группу формулы C и D), указанные выше, или их фармацевтически приемлемых солей, включает взаимодействие антрациклинона, несущего гидроксильную боковую цепь по 9-му положению, такую, как  $\text{COCH}_2\text{OH}$  или  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , с производным формулы C' или D'



(2) при желании, гидролиз полученного эфирного производного, с получением антрациклинонов формулы A, несущих карбоксигруппу в ацетальной части молекулы, и

(3) при желании, преобразование полученного указанного соединения формулы A в его фармацевтически приемлемую соль

(ix) В другом примере предпочтительный способ получения соединений формулы A, где  $R_4$  обозначает группу  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_8$ , включает

(1) преобразование соединения формулы A, указанного выше, где  $R_4$  обозначает группу формулы  $\text{COCH}_2\text{R}_8$ , в соответствующее 13-гидразоновое производное, предпочтительно в 13-[(4-фтор)бензолсульфонил]гидразон,

(2) восстановление вышеуказанного производного гидразона

с помощью восстановителя в условиях, способствующих сохранению природы хиноновой системы соединения формулы A, и (3) при желании, преобразование полученного указанного соединения формулы A, где  $R_4$  обозначает указанной группы  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_8$  в ее фармацевтически приемлемую соль

Следует отметить, что, при желании, производные формулы A, полученные в соответствии со способами (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) и (ix), могут быть далее модифицированы в различных частях молекулы путем сочетания вышеописанных способов или синтетическими методами, описанными для антрациклинов или антрациклинонов (см F Arcamone in "Doxorubicin", Medicinal Chemistry, Vol 17, Academic Press, 1981) или обычными синтетическими методами (см J March, "Advanced Organic Reaction", Fourth, J Wiley & Sons, 1992) Например, соединения формулы A, где X является CO группой, могут быть преобразованы в соединения формулы A, где X обозначает  $\text{CHOH}$  восстановлением, например, боргидридом натрия Соединение формулы A, где  $R_5$  обозначает OH, может быть преобразовано в

соответствующее соединение, имеющее  $R_5=H$ , путем обработки дитионитом натрия

Соединения формулы А, указанное в (i), могут быть получены по способу, описанному в DE-A-2 750 812, например, путем взаимодействия соединения формулы G указанного выше, с избытком этоксикарбонилхлорида в пиридине, при комнатной температуре, в течение периода времени от 1 до 2 часов, затем обработкой защищенного производного G1 бромидом алюминия в сухом апротонном растворителе, предпочтительно, в метилхлориде, при комнатной температуре в течение периода времени от 3 до 6 часов, алкилированием полученного 4-гидроксипроизводного формулы G2, предпочтительно, йод-производным формулы R<sub>6</sub>l в апротонном растворителе, таком, как метилхлорид или хлороформ, в присутствии конденсирующего агента, предпочтительно, оксида серебра, при температуре от 40 до 80°C в течение периода времени от 6 до 24 часов, с последующим снятием защиты у гидроксигрупп соединения формулы G3 вначале за счет удаления групп, защищающих фенол обработкой морфолином в полярном протонном растворителе, таком, как метанол, при комнатной температуре, в течение периода времени от 1 до 3 часов, и затем гидролизом 7-О-этокси-карбонильной группы, если она имеется, очень разбавленным водным раствором гидроксида натрия

Соединения формулы А, указанные в (ii), могут быть получены, как описано в US-A-4 965 351, например, путем растворения соединения формулы H, указанного выше, в сухом аполлярном растворителе, таком, как метилхлорид, и последующей обработкой соединением формулы Na<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, указанного выше, (Na<sub>2</sub> обозначает галоген), предпочтительно, хлор, в присутствии органического основания, такого, как N,N-диизопропилэтиламин, и каталитического количества 4-диметиламинопиридина при температуре от 0 до 30°C, предпочтительно, при комнатной температуре, в течение периода времени от нескольких минут до нескольких часов

Соединения формулы А, указанные в (iii), могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы K, указанного выше, с производным амина формулы NHR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, указанным выше, в сухом апротонном растворителе, таком, как безводный метилхлорид, при температуре от 10 до 30°C в течение периода времени от нескольких часов до нескольких дней, и, при желании, подкислением полученного продукта, предпочтительно, безводным хлористым водородом в метаноле, с получением соли присоединения кислоты

Соединения формулы А, указанные в (iv), могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы K, указанного выше, с этиленгликолем в толуоле, в присутствии кислотного катализатора, предпочтительно п-толуолсульфоновой кислоты, при температуре кипения с обратным холодильником в течение периода времени от 3 до 6 часов, с последующим взаимодействием защищенного производного K1 с соединением формулы NHR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> как указано выше, в полярном растворителе, таком, как пиридин или тетрагидрофуран, предпочтительно, при ком-

натной температуре, в течение периода времени от одного до нескольких дней, и далее снятием защиты у защищенной карбонильной группы путем обработки производного формулы K2 трифторуксусной кислотой с добавлением нескольких капель анизола, предпочтительно, при комнатной температуре, в течение периода времени от 30 минут до двух часов, и, при желании, преобразование полученного соединения в соль добавления кислоты, предпочтительно, с использованием безводного хлористого водорода в метаноле

Соединения формулы А, указанное в (v), могут быть получены, например, взаимодействием соединения формулы K2, указанного выше, где NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> обозначает 3,4-диметоксибензиламинс, с2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохиноном [ДДХ (DDD)] в смеси воды и метилхлорида в течение одного дня, с последующим снятием защиты у полученного производного формулы K3, указанного выше, с помощью трифторуксусной кислоты и анизола при комнатной температуре в течение одного часа, и, при желании, с последующим превращением полученного соединения А в соль добавления кислоты, предпочтительно, с помощью безводного хлористого водорода в метаноле

Соединения формулы А, указанные в (vi), могут быть получены, как описано в DE-A-2 557 537, например, путем взаимодействия соединения формулы L1, полученного из соединения, описанного в DE-A-1 917 874, с соответствующим амином формулы NHR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, где R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> соответствуют данным ранее определениям, при условии, что R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> не могут представлять собой группы формулы COR<sub>11</sub> или COOR<sub>11</sub>, указанные выше, в сухом полярном растворителе, таком, как ацетон или диметилформамид, при температуре от 20 до 60°C в течение периода времени от 4 до 24 часов и, при необходимости, преобразуя полученное соединение в соль присоединения кислоты, предпочтительно, с безводным хлористым водородом в метаноле

Соединения формулы А, указанные в (vii), могут быть получены, как описано в DE-A-1 917 874, например, взаимодействием соединения формулы L1, указанного выше, с фенольным производным, описанным ранее, в апротонном органическом растворителе, таком, как ацетон, в присутствии основания, предпочтительно карбоната калия или натрия при температуре от 20 до 60°C

Соединения формулы А, указанные в (viii), могут быть получены как описано в wo 92/10212 и wo 92/02255, например, путем взаимодействия антрациклинона, указанного выше, с производными формулы C' или D' в присутствии кислотного катализатора, например, п-толуолсульфоната пиридиния в апротонном растворителе, таком, как метилхлорид, при температуре от 10 до 30°C, предпочтительно при комнатной температуре, в течение периода времени от 3 до 24 часов, и, при желании, гидролизом эфирного производного разбавленным водным раствором гидроксида натрия

Соединения формулы А, указанные в (ix), могут быть получены, как описано, в GB-A-2238540, например, восстановлением 13-[(4-фтор) бензо-

лсульфонил]гидразонового производного антрациклинона формулы А, указанной выше, с помощью цианборгидрида натрия в органическом растворителе, таком, как толуол или диметилформамид, при температуре от 25 до 80°C в течение периода от 6 до 24 часов

Некоторые из исходных веществ для получения соединений формулы А известны. Другие могут быть получены аналогично, исходя из известных соединений с помощью известных методов

Например, приведенные ниже соединения известны и могут быть представлены той же формулой А

дауномицинон ( $R_1=OCH_3$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=R_5=OH$ ,  $R_4=COCH_3$ ),

адриамицинон ( $R_1=OCH_3$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=R_4=OH$ ,  $R_5=COCH_2OH$ ),

4-деметоксидауномицинон ( $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=R_5=OH$ ,  $R_4=COCH_3$ ),

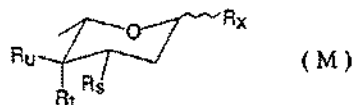
карминомицинон ( $R_1=OH$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=R_5=OH$ ,  $R_4=COCH_3$ ),

$\beta$ -родомицинон ( $R_1=R_2=R_3=R_5=OH$ ,  $R_4=CH_2CH_3$ ),

$\epsilon$ -родомицинон ( $R_1=R_3=R_5=OH$ ,  $R_2=COOH$ ,  $R_4=CH_2CH_3$ ),

соответствующие 7-дезоксипроизводные ( $R_5=H$ ) (см. F. Acrasone in "Doxorubicin", Medicinal Chemistry, vol. 17, Academic Press, 1981)

или производные сахаров формулы М



такие, как аминсахара даунозамин, 3-амино-2,3,6-тридезоксид-Л-пиксо-гексопираноза, (M1  $R_5=NH_2$ ,  $R_1=R_2=OH$ ,  $R_3=H$ ) (см. J. Am. Chem. Soc. 86, 5334, 1964) или аказамин, 3-амино-2,3,6-тридезоксид-Л-арабино-геукопираноза, (M2  $R_5=NH_2$ ,  $R_1=R_2=OH$ ,  $R_3=H$ ) (см. J. Med. Chem. 18, 703, 1975) или соответствующие 1-хлор-3,4-дифторуксусные производные даунозамина  $R_6=Cl$  и  $R_5=NHCOCF_3$ ,  $R_1=OCOCF_3$ ) или 1-хлор-3,4-дифторуксусные производные аказамин  $(R_6=Cl$  и  $R_5=NHCOCF_3$ ,  $R_1=OCOCF_3)$

Соединение по настоящему изобретению отличаются высокой ингибирующей активностью в отношении амилоидоза

Термин амилоидоз указывает на наличие общей характерной тенденции некоторых белков к полимеризации и осаждению во внеклеточном пространстве в виде нерастворимых фибрилл, вызывая структурные и функциональные повреждения органов и тканей. Недавно в Бюллетене Всемирной Организации Здравоохранения (Bulletin of the World Health Organisation

71(1) 105, 1993) была приведена пересмотренная классификация амилоидоза и амилоидоза

Все самые различные типы амилоидоза обладают общей ультраструктурной организацией антипараллельных  $\beta$ -складчатых полос, несмотря на то, что они содержат множество очень различающихся белковых субъединиц (см. Glenner G. G., New England J. Med., 302(23) 1283, 81980). АЛ амилоидоз вызывает особый моноклональный иммуноглобулин, его легкие цепи, которые образуют амилоидные фибриллы. Такие легкие моно-

клональные фибриллы продуцируются моноклональными плазматическими клетками, которые имеют низкий митотический индекс и известны по их нечувствительности к химиотерапии. Злокачественное перерождение этих клеток связано с их белоксинтезирующей активностью

Клинический курс лечения болезни зависит от того, какой орган вовлечен в патологический процесс, при этом прогноз может быть крайне неблагоприятен в случае сердечного инфильтрата (средний срок выживания >12 месяцев), несколько лучше он в случае почечного инфильтрата (средний срок выживания примерно 5 лет)

При этом достижение относительной нечувствительности амилоидогенных молекул, которые могут блокировать или замедлять образование амилоида и увеличивать растворимость имеющихся амилоидных отложений, может рассматриваться, по-видимому, как единственная обоснованная надежда для пациентов с АЛ амилоидозом. Кроме того, поскольку супермолекулярная организация амилоидных фибрилл одинакова для всех типов амилоидоза, доступность препарата, который препятствует образованию амилоида и повышает растворимость имеющихся отложений, что приводит к возможности осуществлять клиренс за счет функционирования нормальных механизмов, может иметь большое значение при использовании в случае всех типов амилоидоза и в особенности для лечения болезни Альцгеймера

И в действительности, основным патологическим признаком, общим для болезни Альцгеймера (БА, АЗ), синдрома Дауна, dementia pugilistica и церебральной амилоидной ангиопатии является образование амилоидных отложений в паренхиме головного мозга и на стенках сосудов. Такого рода маркеры связаны с потерей нейрональных клеток в коре головного мозга, лимбических регионах и в подкорковых ядрах. Ряд исследований показал наличие корреляции селективного повреждения различных нейрональных систем и утраты синапса в лобной доле коры головного мозга со снижением познавательной способности. Патогенез и молекулярные основы нейродегенеративных процессов, происходящих при БА до сих пор не известны, однако в последних сообщениях четко вырисовывается роль  $\beta$ -амилоида, откладывающегося в паренхиме головного мозга и на стенках сосудов в связи с показанной *in vitro* и *in vivo* нейротоксичностью (Yanfor et al., Science, 245 417, 1990; Kowall et al., PNAS, 88 7247, 1991). Кроме того, выделение сходных АД с мутацией в гене белкового предшественника амилоида (БПА, APP) вызвало интерес к возможной патогенетической роли  $\beta$ -амилоида в развитии БА [Mullan M. et al., TINS, 16(10) 393, 1993]

Нейротоксичность  $\beta$ -амилоида связана с фибрилогенными свойствами белка. Исследования гомологичных синтетических пептидов указывают на то, что клетки гиппокампа нечувствительны к 24-часовому воздействию свежеприготовленного раствора  $\beta$ 1-42, в то время, как их жизнеспособность снижалась в том случае, если нейроны подвергались воздействию  $\beta$ 1-42, который перед этим хранился в течение 2-4 дней при температуре 37

С в солевом растворе, что в результате способствовало агрегации пептидов. Наличие связи между фибриллами и нейротоксичностью подтверждается также недавно полученными данными о том, что *in vivo* и *in vitro* в ходе нормального клеточного метаболизма продуцируется растворимая форма ( $\beta$ -амилоида) (Hass et al. *Nature*, 359/1, 322, 1993) и только в том случае, когда агрегация носит конгофильный характер, она связана с дистрофическими невритами. С другой стороны, неконгофильное "преамилоидное" образование, содержащее единичные молекулы  $\beta$ -амилоида, не связано с изменениями нейронов (Tagliavini et al. *Neurosci Lett*, 93, 193, 1988).

Нейротоксичность  $\beta$ -амилоида была также подтверждена с использованием пептидного гомолога фрагмента  $\beta$ -амилоида 25-35 ( $\beta$ 25-35), сохраняющего самоагрегирующие свойства полного  $\beta$ -амилоидного фрагмента  $\beta$  142.

Хроническое, но не однократное воздействие микромолярных концентраций  $\beta$ 25-35 на нейроны гиппокампа индуцировало гибель нейронов за счет активации механизма программированной гибели клеток, известной как апоптоз (Forloni et al., *NeuroReport*, 4, 523, 1993). Это также указывает на связь нейротоксичности со способностью  $\beta$  25-35 к самоагрегации.

Другое нейродегенеративное заболевание, такое, как губчатая энцефалопатия (spongiform encephalopathy) (СЭ, СЕ) характеризуется гибелью нейронов и отложением во внеклеточном пространстве амилоида, который в этом случае происходит из Прион белка (Prion, PrP). Основываясь на данных о нейротоксичности  $\beta$ -амилоида, аналогично было исследовано воздействие синтетических пептидов, гомологичных к различным сегментам PrP на жизнеспособность первичных нейронов гиппокампа крысы. Хроническое применение пептида, соответствующего PrP 106-126, индуцировало гибель нейронов посредством апоптоза, тогда как в тех же самых условиях при исследовании всех других пептидов и восходящей последовательности PrP 106-126 не было выявлено снижения жизнеспособности клеток (Forloni et al., *Nature*, 362, 543). PrP 106-126 обладает высокой фибриллогенной активностью *in vitro* а также при окраске красителем конго ред, при этом пептидные агрегаты демонстрируют двойное лучепреломление в зеленом свете (green birefringence), указывающее на наличие  $\beta$ -складчатой конформации, характерной для амилоида.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться для изготовления медикаментов, используемых с целью профилактики или остановки прогрессирования заболеваний, вызванных амилоидными белками, такими, как AL амилоидов, болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и др.

Настоящее изобретение включает также фармацевтические композиции, содержащие в качестве активных ингредиентов одно или более из соединений А, в сочетании, при необходимости, с фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или другими добавками.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы А или его соли, могут быть

получены обычным способом при использовании обычных нетоксичных фармацевтических носителей или разбавителей в широком диапазоне дозирования форм и способом их введения.

В частности, соединения формулы А могут вводиться

А) перорально, например, в виде таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергированных порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, а также сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального использования, могут быть приготовлены по любому известному в технике методу, применяемому для производства фармацевтических композиций, при этом такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, вводимых для создания фармацевтических препаратов, обладающих хорошими эстетическими и вкусовыми показателями.

Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, которые применяются для изготовления таблеток. Упомянутые наполнители могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие, как карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, фосфат кальция или фосфат натрия, гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту, связующие вещества, в частности, кукурузный крахмал, желатин или арабийскую камедь, и замасливатели, такие, как стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут или вовсе не содержать покрытия или с помощью известных методов могут быть покрыты оболочкой, способствующей задержке процесса их разрушения и всасывания в желудочно-кишечном тракте, оказывая, таким образом, пролонгированное воздействие в течение более длительного периода времени. В частности, для этой цели могут применяться глицерил моностеарат или глицерил дистеарат как вещества, замедляющие процесс разрушения. Композиции для перорального использования могут также представлять собой твердые желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешивается с инертным твердым разбавителем, таким, например, как карбонат кальция, фосфат кальция, или каолин, а также мягкие желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешивается с водной или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Водные суспензии содержат активные материалы в смеси с наполнителями, пригодными для производства водных суспензий.

Упомянутые наполнители могут представлять собой суспендирующие агенты, например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь, диспергирующие или смачивающие вещества, которые могут представлять собой либо натуральные фосфатиды, например, лецитин, либо продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиокси-

этилен стеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксидетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такого, как полиоксиэтилен сорбит моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Указанные водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например, этил или n-пропил-оксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов, один или более подсластителей, таких, как сахароза или сахарин. Масляные суспензии могут быть получены при суспендировании активного ингредиента в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком, как жидкий парафин. Водные суспензии могут содержать загустители, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Указанные выше подсластители, а также ароматизаторы могут добавляться в препарат для придания ему приятного вкуса. Сохранность таких композиций может быть улучшена за счет добавления антиоксиданта, такого, как аскорбиновая кислота. Диспергированные порошки и гранулы, пригодные для приготовления водной суспензии при добавлении воды представляют смесь активного ингредиента с диспергирующим или смачивающим веществом, с добавлением суспендирующего агента, а также одного или более консервантов. Выше уже были приведены примеры материалов, которые могут использоваться в качестве диспергирующих или смачивающих веществ, а также суспендирующих агентов. В композициях могут быть представлены также другие наполнители, например, подсластители, красители и другие агенты.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут также иметь вид эмульсии масла в воде. Масляная фаза может быть представлена растительным маслом, например, оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, в частности, жидким парафином, а также их смесями.

Подходящие эмульгаторы могут включать натуральные камеди, например, арабийскую камедь или трагакантовую камедь, натуральные фосфатиды, например, из соевых бобов, лецитин, а также эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие, например, как сорбитан моноолеат, а также продукты конденсации упомянутых неполных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут содержать подсластители, такие, как глицерин, сорбит или сахароза. Описанные композиции могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор и краситель.

Б) Парентерально, т.е. либо подкожно, либо внутривенно, либо интерстернально, либо с применением техники инфузий в виде стерильных

водных или маслянистых инъеклируемых суспензий. Фармацевтические композиции могут представлять собой инъеклируемые водные или маслянистые суспензии.

Такие суспензии могут быть получены известными методами с использованием указанных выше подходящих диспергирующих и увлажняющих веществ, а также суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может представлять стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном подходящем для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, может быть в виде раствора в 1,3-бутан-диоле. Среди подходящих для использования по настоящему изобретению носителей и растворителей могут найти применение такие, как вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используются стерильные жирные масла.

Для описываемых целей может найти применение любая смесь жирных масел, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, для изготовления инъеклируемых форм могут использоваться жирные кислоты, такие, как олеиновая кислота.

Еще один объект настоящего изобретения касается способа лечения амилоидозных заболеваний путем введения людям, нуждающимся в таком лечении, терапевтически эффективного количества одного или более активных соединений, охватываемых формулой А.

Еще один объект настоящего изобретения касается способа лечения амилоидозных заболеваний путем введения людям, нуждающимся в таком лечении, терапевтически эффективного количества одного или более активных соединений, охватываемых формулой А. Дневные дозы варьируют в диапазоне примерно от 0,1 до 50 мг на кг веса тела, в зависимости от активности конкретного соединения, возраста, веса и состояния здоровья пациента, типа и тяжести заболевания, а также от частоты и способа введения, предпочтительно, дневные дозы находятся в диапазоне от 5 мг до 2 г. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материальными наполнителями для получения единичной дозированной формы, может изменяться в зависимости от состояния пациента и применяемого способа введения. Так, например, композиция, предназначенная для перорального введения, может содержать от 5 мг до 2 г активного вещества, объединенного с подходящим количеством соответствующего материала наполнителя, содержание которого может изменяться от 5 до 95% от всей композиции. Дозированные формы содержат обычно от примерно 5 мг до примерно 500 мг активного ингредиента.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его никаким образом.

Пример 1. Получение 14-(N-морфолино) дауномицинона (A1)

14-Бромдауномицинон ( $L1'$   $R_1=OCH_3$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=OH$ ) (0,95 г, 2 ммоль), полученный, как описано в J. Org. Chem., 42, 3653, 1977, растворяют в сухом метилхлориде (50 мл), обрабатывают морфолином (0,34 г, 4 ммоль) и выдерживают при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого удаляют при пониженном давлении растворитель, и полученный сырой продукт подвергают флэш-хроматографии на силикагеле с использо-

ванием смеси метиленхлорида и ацетона (90 10 по объему) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения А1, которое затем преобразуют в соответствующий гидрохлорид (0,8г, выход 77%), путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/ацетон (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,5

FD-MS m/e 463 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

2,03 (дд, J = 4,5, 14,2Гц, 1H, H-8ax), 2,32 (д, J=14,2Гц, 1H, H-8ед), 2,95 (д, J=18,5Гц, 1H, H-10ax), 3,17 (д, J=18,5Гц, 1H, H-10ед), 3,2, 3,5 (м, 4H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 3,7, 4,0 (м, 4H, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-), 4,02 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,87 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 5,16 (м, 1H, H-7), 5,70 (широкий сигнал, 1H, OH-7), 6,36 (с, 1H, OH-9), 7,68 (м, 1H, H-3), 7,93 (м, 2H, H-1 + H-2), 10,40 (широкий сигнал, 1H, NH), 13,29 (с, 1H, OH-11), 14,01 (с, 1H, OH-6)

Пример 2 Получение 7-дезоксидеаномицинона (А30)

7-Этоксикарбонилдеаномицинон (К' R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H (0,94г, 2ммоль), приготовленный, как описано в DE-A-2750812, растворяют в смеси метиленхлорида (50мл) и метанола (5мл), добавляемой вместе с морфолином (3мл), после чего смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 20 часов. После этого при пониженном давлении удаляют растворитель и сырой продукт подвергают флэш хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюирующей системы смеси метиленхлорида и ацетона (95 5 по объему), получая при этом указанное в заголовке соединение А30, которое затем преобразуют в соответствующий гидрохлорид (0,5г, выход 53%) путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием с помощью диэтилового эфира

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк) элюируя системой метиленхлорид/ацетон (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,58

FD-MS m/e 467 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

1,77 (дд, J = 3,3, 14,5Гц, 1H, H-8ax), 2,32 (дд, J=2,0, 14,5Гц, 1H, H-8ед), 2,40 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,50, 3,00 (м, 4H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 3,10, 3,20 (Abq, J = 18,7Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-10), 3,64 (м, 4H, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-), 4,08 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,35 (дд, J = 2,0, 3,3Гц, 1H, H-7), 7,38 (д, J = 8,3Гц, 1H, H-3), 7,78 (дд, J = 7,7, 8,3Гц, 1H, H-2), 8,02 (д, J = 7,7Гц, 1H, H-1), 13,29 (с, 1H, OH-11), 14,11 (с, 1H, OH-6)

Пример 3 Получение 7-дезоксидеаномицинона (А32)

7-Этоксикарбонилдеаномицинон (К' 1,88г, 4ммоль), приготовленный по вышеописанному методу, растворяют в толуоле (100мл), который добавляют вместе с этиленгликолем (3мл) и п-толуолсульфонатом пиридиния (0,1г). Смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 часов для удаления воды с использованием аппарата Дина Старка (Dean Stark). Затем реакционную смесь охлажда-

ют при комнатной температуре, промывают 1% водным раствором однозамещенного карбоната натрия и водой. Органическую фазу высушивают над безводным сульфатом натрия и органический растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 13-этилендиоксо производного К' (0,92г)

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/ацетон (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,25

FD-MS m/e 518 [M]<sup>+</sup>

13-этилендиоксопроизводное К' (0,85г, 1,64ммоль) растворяют в смеси пиридина (20мл) и сухого тетрагидрофурана (20мл), добавляемой вместе с 3,4-диметоксибензиламином (1мл), и выдерживают при комнатной температуре в течение двух дней. После этого реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом (100мл) и промывают 1Н водным раствором хлористого водорода, водой и 1% водным раствором однозамещенного карбоната натрия. Отделяют органическую фазу, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой продукт подвергают флэш хроматографии на силикагеле, элюируя системой смеси метиленхлорида и ацетона (95 5 по объему) и получая указанное в заголовке соединение А32, который затем преобразуют в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим осаждением диэтиловым эфиром

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/ацетон (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,8

FD-MS m/e 607 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

1,49 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,62 (дд, J=4,0, 14,2Гц, 1H, H-8ax), 2,45 (ддд, J=1,8, 1,8, 14,2Гц, 1H, H-8ед), 2,86 (д, J=19,1Гц, 1H, H-10ax), 3,21 (дд J=1,8, 19,1Гц, 1H, H-10ag),

3,85, 3,88 (2хс, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4,06 (с, 7H, 4-OCH<sub>3</sub> + -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 4,44 (дд, J = 1,8, 4,0Гц, 1H, H-7), 6,8-6,9 (м, 3H, H-2' + H-5' + H-6'), 7,34 (дд, J=1,0, 8,5Гц, 1H, H-3), 7,75 (дд, J = 7,8, 8,5Гц, 1H, H-2), 8,01 (дд, J=10, 7,8Гц, 1H, H-1)

Пример 4 Получение 7-дезоксидеаномицинона (А36)

Соединение А32, (0,3г), полученное, как описано в примере 3, растворяют в трифторуксусной кислоте (3мл) и добавляют одну каплю анизола. Через один час реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом, промывают 1% водным раствором однозамещенного карбоната натрия, сушат над безводным сульфатом натрия. При пониженном давлении удаляют органический растворитель, а сырой продукт подвергают флэш хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюирующей системы смеси метиленхлорида и метанола (95 5 по объему) с получением 7-дезоксидеаномицинона (А36), который преобразуют в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метанол (8 2 по объему), R<sub>f</sub>=0,5

FD MS m/e 547 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

2,02 (дд, J=5,0, 14,4Гц, 1H, H-8ax), 2,34 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,48 (м, 1H, H-8ед), 2,98, 3,08 (Авг, J=19,0Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-10), 3,74, 3,78 (2хс, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (с, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 4,35 (м, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-арил), 4,59 (м, 1H, H-7), 6,80 (широкий сигнал), 1H, OH-9), 6,99 (д, J=8,1Гц, 1H, H-5'), 7,15 (д, J=8,1Гц, 1H, H-6'), 7,31 (с, 1H, H-2'), 7,69 (м, 1H, H-3), 7,92 (м, 2H, H-1 + H-2), 8,5, 9,9 (широкий сигнал, 2H, NH<sub>2</sub> +), 12,99 (широкий сигнал, 1H, OH-11), 13,94 (широкий сигнал, 1H, OH-6)

Пример 5 Получение 7-дезоксидеокси-7-бензиламино-13-дезоксо-13-этилендиоксидауномицинона (A33)

13-Этилендиоксопроизводное K1' (0,65г, 1,64ммоль), полученное, как описано в Примере 3, растворяют в смеси метиленхлорида (40мл) и метанола (4мл), обрабатывают бензиламином (0,5мл) и выдерживают при комнатной температуре в течение 18 часов. После этого растворитель удаляют при пониженном давлении, и сырой продукт подвергают флэш хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюирующей системы смеси метиленхлорида и ацетона (9 1 по объему) с получением указанного в заголовке соединения A33 (0,55г), который преобразуют в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/ацетон (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,20

Пример 6 Получение 7-дезоксидеокси-7-бензиламинодауномицинона (A37)

Соединение A33, полученное, как описано в Примере 5, обрабатывают трифторуксусной кислотой, как описано в Примере 4, с получением 7-дезоксидеокси-7-бензиламинодауномицинона (A37), который преобразуют в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/ацетон (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,60

F-D-MS m/e 487 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

1,76 (дд, J=4,1, 14,4Гц, 1H, H-8ax), 2,33 (дд, J=1,7, 1,9, 14,4Гц, 1H, H-8ед), 2,42 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,88 (д, J=18,8Гц, 1H, H-10ax), 3,14 (дд, J=1,9, 18,8Гц, 1H, H-10ед), 3,91, 4,08 (Авг, J=12,4Гц, NH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-арил), 4,04 (с, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 4,41 (дд, J=1,7, 4,1Гц, 1H, H-7), 7,3-7,4 (м, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H-3), 7,72 (дд, J=7,8, 8,5Гц, 1H, H-2), 7,94 (дд, J=1,1, 7,8Гц, 1H, H-1),

13,20 (широкий сигнал, 1H, OH-11), 13,40 (широкий сигнал, 1H, OH-6)

Пример 7 Получение 7-дезоксидеокси-7-(2'-гидроксиэтиламино)-13-дезоксо-13-этилендиоксидауномицинона (A34)

Указанное в заголовке соединение A34 получают в соответствии со способом Примера 3, используя при этом этаноламин

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метанол (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,2

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

1,45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,57 (дд, J=4,1, 14,1Гц, 1H, H-8ax), 2,37 (дд, J=1,4, 1,4, 14,1Гц, 1H, H-8ед), 2,80 (д, J=19,0Гц, 1H, H-10ax), 3,03 (м, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 3,11 (дд, J=1,4, 19,0Гц, 1H, H-10ед), 3,6-4,0 (м, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 3,99 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,04 (с, 4H, 4-O-CH<sub>2</sub>-O-), 4,34 (м, 1H, H-7), 7,29 (д, J=7,7Гц, 1H, H-3), 7,69 (дд, J=7,7, 7,7Гц, 1H, H-2), 7,88 (д, J=7,7Гц, 1H, H-1)

Пример 8 Получение 7-дезоксидеокси-7-(2'-гидроксиэтиламино) дауномицинона (A38)

Указанное в заголовке соединение A38 получают из соединения A34 в соответствии со способом, описанным в Примере 4

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метанол (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,5

FD-MS m/e 441 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

1,80 (дд, J=4,2, 14,4Гц, 1H, H-8ax), 2,28 (дд, J=1,8, 2,0, 14,4Гц, 1H, H-8ед), 2,41 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,96 (д, J=18,5Гц, 1H, H-10ax), 3,03 (м, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 3,20 (дд, J=1,8, 18,5Гц, 1H, H-10ед), 3,5-4,0 (м, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 4,08 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,45 (дд, J=2,0, 4,2Гц, 1H, H-7), 7,39 (J=1,0, 8,5Гц, 1H, H-3), 7,78 (J=7,7, 8,5Гц, 1H, H-2), 8,03 (дд, J=1,0, 7,7, 1H, H-1)

Пример 9 Получение 7-дезоксидеокси-13-этилендиокси-7-амино-дауномицинона (A40)

7-дезоксидеокси-7-(3',4'-диметоксибензиламино)-13-дезоксо-13-этилендиоксидауномицинон (A32, 0,5г), полученный, как описано в Примере 3, растворяют в смеси метиленхлорида (80мл) и воды (4мл), добавляемой вместе с 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (ДДХ, DDD), и выдерживают при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого реакционную смесь промывают 1% водным раствором однозамещенного карбоната натрия. Органическую фазу отделяют, и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения A40 (0,3г)

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метанол (6 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,25

Пример 10 Получение 7-дезоксидеокси-7-аминодауномицинона (A42)

Соединение A40 (0,2г), полученное, как описано в Примере 9, обрабатывают трифторуксусной кислотой, как описано в Примере 4, с получением, после проведения флэш хроматографии на силикагеле с использованием смеси метиленхлорида и метанола (95 5 по объему), 7-дезоксидеокси-7-аминодауномицинона (A42, 0,14г), который преобразуют в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром



ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метанол (6 1 по объему), R<sub>f</sub> = 0,33

FD-MS, m/e 397 [M]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1,79 (дд, J=5,3, 14,9Гц, 1H, H-8ax), 2,02 (д, J=14,9Гц, 1H, H-8ед), 2,29 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,76 (д, J=18,6Гц, 1H, H-10ax), 2,89 (д, J=18,6Гц, 1H, H-10ед), 3,96 (с, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 4,31 (д, J=5,3Гц, 1H, H-7), 7,60 (м, 1H, H-1 + H-2), 8,00 (широкий сигнал, 2H, NH<sub>2</sub>)

Пример 11. Получение 14-(N-пиперидино)-дауномицина (A2)

14-Бромдауномицин (L1' R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OH (0,95г, 2ммоль), полученный, как описано в J. Org. Chem., 42, 3653, 1977, растворяют в сухом метиленхлориде (50мл), обрабатывают пиперидином (0,34г, 4ммоль) и выдерживают при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем при пониженном давлении удаляют растворитель и сырой продукт подвергают флэш хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюирующей системы смеси метиленхлорида и метанола (96 4 по объему) с получением указанного в заголовке соединения, которое переводят в соответствующий гидрохлорид (0,55г, выход 53%) путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром.

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метанол (9 1 по объему) R<sub>f</sub>=0,5

FAB-MS, m/e 482 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1,2-1,9 (м, 6H, пиперидин CH<sub>2</sub>-3 + CH<sub>2</sub>-4 + CH<sub>2</sub>-5), 1,97 (дд, J=4,6, 14,1Гц, 1H, H-8ax), 2,30 (д, J=14,1Гц, 1H, H-8eg), 2,89 (д, J=18,4Гц, 1H, H-10ax), 3,0, 3,4 (м, 4H, пиперидин CH<sub>2</sub>-1 + CH<sub>2</sub>-6), 3,13 (д, J=18,4Гц, 1H, H-10eg), 3,97 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>-4), 4,76 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 5,10 (м, 1H, H-7), 5,60 (д, J=6,6Гц, 1H, OH-7), 6,39 (с, 1H, OH-9), 7,64 (м, 1H, H-3), 7,90 (м, 2H, H-1 + H-2), 9,7 (широкий сигнал, 1H, NH<sup>+</sup>), 13,23 (с, 1H, OH-11), 13,95 (с, 1H, OH-6)

Пример 12. Получение 14-[N-(N'-метил) пиперазино]-дауномицина (A4)

Способ получения указанного в заголовке соединения аналогичен описанным в примерах 1 и 2

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метилловый спирт (8 2 по объему), R<sub>f</sub> = 0,36

FAB-MS m/e = 497 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

2,14 (дд, J=4,8, 14,5Гц, 1H, H-8ax), 2,32 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,36 (ддд, J=2,0, 2,0, 14,5Гц, 1H, H-8eg), 2,4-2,7 (м, 8H, водороды пиперазина), 2,98 (д, J=18,5Гц, 1H, H-10ax), 3,17 (дд, J=2,0, 18,5Гц, 1H, H-10eg), 3,60, 3,72 (два дуплета, J=16,7Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 4,0 (широкий сигнал, 1H, OH-7), 4,09 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>-4), 5,27 (дд, J=2,0, 4,8Гц, 1H, H-7), 6,1 (широкий сигнал, 1H, OH-9), 7,39 (дд, J=1,1, 8,6Гц, 1H, H-2), 7,78 (дд, J=7,7, 8,6Гц, 1H, H-2), 8,02 (дд, J=1,1, 7,7Гц, 1H, H-1), 13,31 (широкий сигнал, 1H, OH-11), 13,97 (с, 1H, OH-6)

Пример 13. Получение 14-[N-диэтиламино] дауномицина (A58)

Способ получения указанного в заголовке соединения аналогичен описанным в примерах 1 и 2

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк) элюируя системой метиленхлорид/метилловый спирт (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,45

FAB-MS m/e = 470 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

1,15 (т, J=7,2Гц, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,14 (дд, J=4,8, 14,5Гц, 1H, H-8ax), 2,37 (ддд, J=2,0, 2,0, 14,5Гц, 1H, H-8eg), 2,69 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,97 (д, J=18,5Гц, 1H, H-10ax), 3,21 (дд, J=2,0, 18,5Гц, 1H, H-10eg), 3,58, 3,73 (два дуплета, J=15,4Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 4,08 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>-4), 5,23 (дд, J=2,0, 4,8Гц, 1H, H-7), 7,38 (дд, J=1,0, 8,3Гц, 1H, H-3), 7,76 (дд, J=7,7, 8,3Гц, 1H, H-2), 8,02 (дд, J=1,0, 7,7Гц, 1H, H-1), 13,3 (широкий сигнал, 1H, OH-11), 14,0 (широкий сигнал, 1H, OH-6)

Пример 14. Получение 4-деметокси-14- (N-морфолино) -дауномицина (A10)

Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 1, используя в качестве исходного соединения 4-деметокси-14-бромдауномицин, который получен путем бромирования 4-деметоксидауномицина по способу, описанному в J. Org. Chem., 42, 3653, 1977, для дауномицина

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк) элюируя системой метиленхлорид/метилловый спирт (96 4 по объему), R<sub>f</sub> = 0,21

FAB-MS, m/e 454 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1,96 (дд, J=4,6, 14,3Гц, 1H, H-8ax), 2,16 (дд, J=2,0, 14,3Гц, 1H, H-8eg), 2,44 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,92, 3,00 (два дуплета, J=18,7Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-10), 3,57 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3,67, 3,72 (два дуплета, J=18,9Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 5,03 (м, 1H, H-7), 5,4 (широкий сигнал, 1H, OH-7), 6,05 (с, 1H, OH-9), 7,96 (м, 2H, H-2 + H-3), 8,26 (м, 2H, H-1 + H-4), 13,3 (широкий сигнал, 2H, OH-6 + OH-11)

Пример 15. Получение 4-деметокси-7-дезоксид-14- (N-морфолино) дауномицина (A24)

Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 1, используя в качестве исходного соединения 4-деметокси-7-дезоксид-14-бромдауномицин, полученный путем бромирования 4-деметокси-7-дезоксид-дауномицина по способу, описанному в J. Org. Chem., 42, 3653, 1977, для дауномицина

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метилловый спирт (96 4 по объему), R<sub>f</sub> = 0,33

FAB-MS, m/e 438 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

1,9-2,0 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-8), 2,63 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,8-3,2 (м, 4H, CH<sub>2</sub>-7 + CH<sub>2</sub>-10), 3,46, 3,60 (два дуплета, J=15,0Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 3,78 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 7,82 (м, 2H, H-2 + H-3), 8,32 (м, 2H, H-1 + H-4), 13,44, 13,46 (два синглета, OH-6 + OH-11)

Пример 16. Получение 7-дезоксид-14- (N-морфолино) -дауномицина (A17)

Смесь 14- (N-морфолино) дауномицина (A1) (1,5г, 3,3ммоль) и 5% палладия на активирован-

ном угле (300мг) в 250мл диоксана перемешивают в атмосфере водорода под давлением 2атм в течение одного часа. Затем катализатор отфильтровывают, растворитель выпаривают при пониженном давлении, а остаток чистят с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент метиленхлорид/метиловый спирт 96/4 по объему). Указанное в заголовке соединение (0,4г, 28%) выделяют в виде красного порошка, затем превращают его в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром.

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк) элюируя системой метиленхлорид/метиловый спирт (96/4 по объему), R<sub>f</sub> = 0,20

FAB-MS m/e 468 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

1,7-2,2 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-8), 2,83 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-7), 2,91 (м, 3H, CH<sub>2</sub>-10), 3,3 - 3,8 (м, 8H, водороды морфолина), 3,97 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>-4), 4,8 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 6,14 (широкий сигнал, OH-9), 7,65 (м, 1H, H-3), 7,91 (м, 2H, H-1 + H-2), 10,4 (широкий сигнал, 1H, NH<sup>+</sup>), 13,34 (с, 1H, OH-11), 13,85 (с, 1H, OH-6)

Пример 17. Получение 13-дигидро-14-(N-морфолино)-дауномицинона (A59)

Эфират бромид магния (2,24г, 8,68ммоль) добавляют по каплям к перемешиваемой суспензии 14-(N-морфолино) дауномицинона (A1) (2,10г, 4,34ммоль) в тетрагидрофуране (80мл) в атмосфере аргона. К полученной смеси, которую охлаждают до температуры -40°C, добавляют порциями боргидрид натрия (0,164г, 4,34ммоль). После перемешивания в течение 1,5 часа при температуре -40°C реакцию гасят, добавляя по каплям метиловый спирт (25мл). Летучие продукты выпаривают при пониженном давлении, и остаток чистят на колонке с силикагелем (элюент хлороформ/метиловый спирт 94/6 по объему). Указанное в заголовке соединение (1,39г, 68%) выделяют в виде красного порошка и затем переводят его в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром.

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой хлороформ/метиловый спирт (94/6 по объему), R<sub>f</sub> = 0,30

FAB-MS m/e 486 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

1,7-2,2 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-8), 2,3-2,8 (м, 6H, CH<sub>2</sub>-14 + N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,86 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-10), 3,57 (м, 5H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O + CH-13), 3,97 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>-4), 4,81 (д, J=5,5Гц, 1H, OH-13), 5,03 (м, 1H, H-7), 5,20 (м, 1H, OH-7), 5,6, 5,8 (широкий сигнал, 1H, OH-9), 7,5-8,0 (м, 3H, H-1 + H-2 + H-3), 13,3 (широкий сигнал, 1H, OH-6)

Пример 18. Получение 7-дезоксидигидро-14-(N-морфолино) дауномицинона (A60)

К раствору 13-дигидро-14-(N-морфолино)дауномицинона (0,240г, 0,494ммоль), полученного, как описано в предыдущем примере, в диметилформамиде (16мл) при перемешивании добавляют при комнатной температуре в атмосфере аргона по каплям раствор дитионита на-

трия (2,15г, 1,23ммоль) в воде (8мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре реакционную смесь вливают в воду (250мл) и экстрагируют с помощью этилацетата (6 x 25мл).

Слои разделяют, органический слой промывают водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают с получением 300мг сырого продукта, который далее чистят с применением колоночной хроматографии на силикагеле (элюент хлороформ/метиловый спирт 96/4 по объему). Указанное в заголовке соединение (116мг, 50%) выделяют в виде красного порошка и затем переводят его в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром.

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой хлороформ/метиловый спирт (96/4 по объему), R<sub>f</sub> = 0,20

FAB-MS m/e 470 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

1,56 (м, 1H, H-8ax), 1,82 (м, 1H, H-8eq), 2,38 (дд, J=7,7, 12,8Гц, 1H, CH(H)-14), 2,63 (дд, J=3,7, 12,8Гц, 1H, CH(H)-14), 2,45 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,6-2,9 (м, 4H, CH<sub>2</sub>-10 + CH<sub>2</sub>-7), 3,53 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3,53 (м, 1H, CH-13), 3,94 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>-4), 4,65 (д, J=5,1Гц, 1H, OH-13), 4,76 (широкий сигнал, 1H, OH-9), 7,58 (м, 1H, H-3), 7,86 (м, 2H, H-1 + H-2), 13,36 (с, 1H, OH-11), 13,88 (с, 1H, OH-6)

Пример 19. Получение 4-деметокси-7-дезоксидигидрокси-14-(N-морфолино)дауномицинона (A61)

К суспензии 4-деметокси-7-дезоксидигидрокси-14-(N-морфолино)дауномицинона, полученного, как описано в J. Org. Chem., 48, 2820, 1983, (0,5г, 1,5ммоль) в этилацетате/ацетонитриле (1/1) (20мл) добавляют при перемешивании по каплям при температуре 0°C в атмосфере аргона раствор гидрата трихлорида рутения (27мг, 0,1ммоль) и периодата натрия (0,48г, 2,2ммоль) в воде (3мл). После перемешивания в течение 0,5 часа при температуре 0°C реакционную смесь выливают в водный раствор тиосульфата натрия (20мл) и затем экстрагируют метиленхлоридом. Далее слои разделяют, органический слой промывают водой, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают с получением 300мг сырого продукта, который затем подвергают очистке с применением колоночной хроматографии на силикагеле (элюент хлороформ/метиловый спирт 50/0,2 по объему). 4-деметоксидигидрокси-14-(N-морфолино)дауномицинон выделяют (194мг, 35%) в виде красного порошка, T<sub>пл</sub> 241-242°C (разлож).

4-Деметокси-7-дезоксидигидрокси-14-бромдауномицинон получают из 4-деметоксидигидрокси-14-(N-морфолино)дауномицинона, который подвергают бромированию, как описано в J. Org. Chem., 42, 3853, 1977, для дауномицинона. Красный порошок, T<sub>пл</sub> 223-225°C (разлож).

В соответствии со способом, указанным в примере 1, 4-деметоксидигидрокси-14-(N-морфолино)дауномицинон преобразуют в указанное в заголовке соединение, которое выделяют в виде красного порошка и затем переводят в соответ-

вующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой хлороформ/метиловый спирт (96 4 по объему), R<sub>f</sub>=0,30

FAB-MS, m/e 453 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1,8-3,0 (м, 4H, CH<sub>2</sub>-8 + CH<sub>2</sub>-7), 2,36 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3,47 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3,59 (с, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 4,90 (с, 1H, H-10), 5,60 (широкие сигналы, 1H, OH-10), 5,67 (с, 1H, H-9), 7,94 (м, 2H, H-2 + H-2 + H-3), 8,27 (м, 2H, H-1 + H-4), 13,30 (широкие сигналы, 2H, OH-6 + OH-11)

Пример 20. Получение 4-деметокси-4-гидрокси-7-дезоксидеокси-7-(N-морфолино) дауномицинона (A62)

4-деметокси-4-гидрокси-0<sup>6</sup>, 0<sup>7</sup> - дидеоксикарбонилдауномицинон (1,3г, 2,5ммоль), полученный из 6,7,11-триэтоксикарбонилдауномицинона (G1 R<sub>b</sub>=H, R=COCH<sub>3</sub>, R'<sub>e</sub>=OCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), как описано в IlFarmaco, Ed Sc, 35, 347, 1980, растворяют в смеси метиленхлорида (40мл) и метанола (40мл) и добавляют 1мл морфолина. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 20 часов. При пониженном давлении удаляют растворитель и сырой продукт подвергают флэш хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюирующей системы смеси метиленхлорида и ацетона (9 1 по объему) с получением указанного в заголовке соединения, которое переводят в соответствующий гидрохлорид (0,3г, выход 25%) путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием его диэтиловым эфиром

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метанол (96 4 по объему), R<sub>f</sub>=0,8

FAB-MS m/e 502 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1,85 (м, 1H, H-8αх), 2,10 (м, 1H, OCH<sub>2</sub>CH (Hαх) N), 2,20 (м, 1H, H-8ег), 2,32 (д, J=10,7Гц, 1H, CH(H)-14), 2,40 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,68 (м, 1H, OCH<sub>2</sub>CH (Hег) N), 2,77, 2,88 (д, J = 19,2Гц, 1H, H-10αх), 2,83 (д, J=10,7Гц, 1H, CH(H)-14), 3,07-3,10 (д, J=19,2Гц, 1H, H-10ег), 3,47 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3,57 (м, 1H, NCH (Hαх) O), 3,90 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>CH (Hег) O), 3,97 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>-4), 4,40 (м, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 5,32, 5,34, 5,84, 5,93 (с, 2H, OH-9 + OH-13), 7,63 (м, 1H, H-3), 7,87 (м, 2H, H-1 + H-2), 13,31 (широкий сигнал, 1H, OH-11), 13,97 (широкий сигнал, 1H, OH-6)

Пример 21. Получение 4-деметокси-7,9-дидеокси-14-(N-морфолино)дауномицинона (A63)

4-деметокси-7,9-дидеокси-14-бромдауномицинон получают из 4-деметокси-7,9-дидеокси-10-гидрокси-дауномицинона, полученного, как описано, в Synt Commun, 15 1081, 1985, с последующим бромированием, как описано в J Org Chem, 42, 3853, 1977, для дауномицинона

В соответствии со способом, описанным в примере 1, 4-деметокси-7,9-дидеокси-14-бромдауномицинон преобразуют в указанное в заголовке соединение, которое выделяют в виде

красного порошка и затем переводят в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием диэтиловым эфиром

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой хлороформ/метиловый спирт (96 2 по объему),

R<sub>f</sub>=0,23

FAB-MS m/e 422 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (200МГц, пиридин-d<sub>5</sub>) δ

1,78 (м, 1H, H-8αх), 2,18 (м, 1H, H-8ег), 2,54 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,70 (м, 1H, H-9), 2,9-3,3 (м, 4H, CH<sub>2</sub>-10 + CH<sub>2</sub>-7), 3,43 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 3,78 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 7,75 (м, 2H, H-2 + H-3), 8,39 (м, 2H, H-1 + H-4), 13,80 (широкий сигнал, 2H, OH-6 + OH-11)

Пример 22. Получение 4-деметокси, 4-гидрокси, 14-(N-морфолино)дауномицинона (A64)

Суспензию 4-деметокси-4-гидроксидауномицинона (1,4г, 3,6ммоль), полученного, как описано J Antibiotics, 31, 178, 1978, в 20 мл диоксана, обрабатывают 10,3мл раствора брома, полученного при разбавлении диоксаном 1мл брома до конечного объема 50мл. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение трех часов, а полученный 4-деметокси-4-гидрокси-14-бромдауномицинон высаживают добавлением 50мл петroleйного эфира. Осадок отфильтровывают, промывают петroleйным эфиром и высушивают под вакуумом с получением 1,35г (80% выход) сырого продукта, который используют как таковой в последующем взаимодействии

Суспензию 0,75г (1,6ммоль) 4-деметокси-4-гидрокси-14-бромдауномицинона в 50мл метиленхлорида обрабатывают 0,28г (3,2ммоль) морфолина, и полученную при этом смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов

Затем при пониженном давлении удаляют растворитель, и сырой продукт подвергают флэш хроматографии на силикагеле, используя для элюации смесь метиленхлорида в метаноле (95 5 по объему), с получением указанного в заголовке соединения, которое переводят в соответствующий гидрохлорид (0,16г, выход 20%) путем добавления стехиометрического количества хлористого водорода в метаноле с последующим высаживанием его диэтиловым эфиром

ТСХ проводят на Кизельгеле F<sub>254</sub> (Мерк), элюируя системой метиленхлорид/метанол (9 1 по объему), R<sub>f</sub>=0,6

FAB-MS m/e 470 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

2,01 (д, J=4,7, 14,1Гц, 1H, H-8αх), 2,31 (д, J=14, 1Гц, 1H, H-8ег), 2,92, 3,16 (два дуплета, J=18,8Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-10), 3,1-3,3 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3,7-4,0 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 4,80, 4,87 (два дуплета, J=18,8Гц, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 5,11 (м, 1H, H-7), 5,70 (широкие сигналы, 12H, OH-7), 6,34 (с, 1H, OH-9), 7,41 (м, 1H, H-3), 7,8-7,9 (м, 2H, H-1 + H-2), 10,40 (широкий сигнал, 1H, HN'), 11,98 (с, 1H, OH-4), 12,80 (с, 1H, OH-6), 13,40 (с, 1H, OH-11)

Биологическое исследование

Способность антрациклиновых производных формулы А препятствовать проявлению самоагрегационных свойств  $\beta$ -амилоидного фрагмента 25-35 и PrP фрагмента 106-126 может быть продемонстрирована при исследовании светорассеяния

$\beta$ 25-35 (GSNKGAIIGLH) и PrP 106-126 (KTNMKHMAGAAAAGAVVGGLG) синтезируют с помощью техники твердофазной химии в аппарате 430A Эпплайд Биосистемз Инструментс (430A Applied Biosystems Instruments) и последующей очистки методом ЖХВД с обращенной фазой [Бэкман Инст мод 243 (Beckman Inst mod 243)], как описано в Forloni et al, Nature 362, 543, 1993

Светорассеяние растворов, содержащих пептид, оценивают с помощью спектрофлуориметрии [Перкин Элмер LS 50B (Perkin Elmer LS 50B)] в ходе которой процессы возбуждения и эмиссии отслеживают при 600нм  $\beta$  - Амилоидный фрагмент 35-35 и PrP 106-126 растворяют в 1мМ растворе фосфатного буфера, pH 5, до достижения концентрации от 0,5 до 1мг/мл, (0,4-0,8мМ и 0,2-0,4мМ растворы, соответственно), при этом в пределах часа отмечается их спонтанная агрегация

Исследуемые соединения, растворенные в 5мМ Трис буфере, pH 7,4, до нескольких различ-

ных концентраций (0,2-2мМ), добавляют к раствору пептидов в момент их приготовления для исследования и оценки процесса фибриллогенеза. Показано, что добавление соединений, полученных по примерам 1-22, в эквимольной концентрации к  $\beta$ -амилоидному фрагменту 25-36 и PrP 106-126, полностью блокирует агрегацию

#### Нейротоксичность

Нейрональные клетки получают из коры головного мозга крысиных эмбрионов на 17 день эмбрионального развития и культивируют в присутствии эмбриональной сыворотки теленка (10%), как описано в Forloni et al, Mol Brain Res, 16, 128, 1992

Присущую соединениям А цитотоксичность оценивают, проводя повторные экспозиции корковых нейронов с различными концентрациями соединений, изменяющихся в широком диапазоне от наномольных до микромолярных концентраций

Смерть нейрональных клеток оценивают количественно с помощью колориметрического метода, описанного Моссмэнн с соав (Mossmann et al, J Immunol Meth, 65, 55-63, 1983)

Показано, что вплоть до концентрации 10мкМ все исследованные соединения не оказывают какого-либо нейротоксического воздействия

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул Сим'ї Хохлових, 15, м Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул Артема, 77, м Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71