



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1720491 A3

(51)5 C 07 D 475/08 // A 61 K 31/495

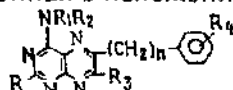
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

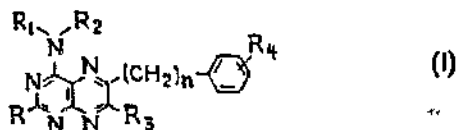
1

(21) 4742036/04
(22) 29.09.89
(31) Р 3833393.7
(32) 01.10.88
(33) DE
(46) 15.03.92. Бюл. № 10
(71) Др Карл Томэ ГмбХ (DE)
(72) Армин Хекель, Ерг Лебзанфт, Уве Бамбергер (DE) и Авнер Раму (IL)
(53) 547,859.1 (088.8)
(56) ЕР № 0185259.
кл. C 07 D 475/08, A 61 K 31/485, 1986.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПТЕРИДИНА
(57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности получения производных птеридина общей фор-лы (I) где R и R₃ – замещенная в положении 2 или



в положениях 2 и 6 метилом морфолиногруппа; NR₁ R₂ – N-этилэтанол-амино-, N-

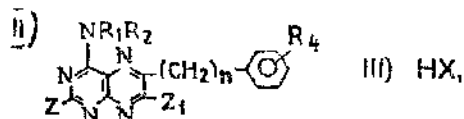
Изобретение относится к способу получения новых азотсодержащих гетероциклических соединений, имеющих ценные фармакологические свойства, в частности к способу получения производных птеридина общей формулы



где R и R₃ – замещенная в положении 2 или в положениях 2 и 6 метилом морфолиногруппа;

2

этил-изопропанол-амино-, этанол-изопропанол-амино- N-[2-окси-2-метил-п-пропил]-этанол-аминогруппа, R₄ – H или CH₃, n = 0 или 1, обладающих способностью сенсibilизации опухолей и имеющих первичную или вторичную резистентность к химиотерапевтическим средствам. Цель – создание новых активных веществ указанного класса. Синтез ведут реакцией соединений ф-л (II) и (III)



где R₁–R₄ указано выше; один из Z или Z₁ – нуклеофильная заменяемая группа, а другой – значения для R или R₃ или также нуклеофильнозаменяемая группа; X = R или R₃, с последующим выделением целевого продукта. Новые вещества обладают сенсibilизирующим действием на устойчивые к адриамицину саркомные клеточки и являются малотоксичными соединениями. 1 табл.

R₁ и R₂ – вместе с находящимся между ними атомом азота образуют N-этил-этанол-амино-, N-этил-изопропанол-амино-, этанол-изопропанол-амино-, N-(2-окси-2-метил-п-пропил)-этанол-амино-;

R – атом водорода или метил,

n = 0 или 1,

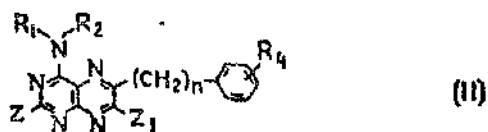
которые могут находить применение в качестве средства для сенсibilизации опухолей, отличающихся первичной или вторичной резистентностью к химиотерапевтическим средствам.

Цель изобретения – поиск способа получения новых соединений в ряду производных птеридина, обладающих сенсibilизирующей

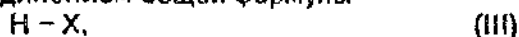
(51) SU (11) 1720491 A3

щим действием на устойчивые к адриамицину саркомные клетки.

Предлагаемый способ заключается в том, что соединение общей формулы



где R_1 , R_2 , R_4 и n имеют указанные значения, один из радикалов Z или Z_1 означает нуклеофильно заменяемую группу, такую как атом галогена, например атом хлора или брома, а другой радикал Z или Z_1 имеет указанные для R или R_3 значения, или означает нуклеофильно заменяемую группу, такую как атом галогена, например атом хлора или брома, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где X имеет указанные значения радикала R или R_3 .

Реакцию целесообразно осуществлять в среде растворителя, такого как тетрагидрофуран, диоксан, бензол, толуол, диметилсульфоксид или простой диметилгликолевый эфир, при 0–150°C, предпочтительно между комнатной температурой и температурой кипения используемого растворителя или в расплаве. При этом можно использовать акцептор кислоты, например карбонат натрия, триэтиламин или пиридин.

Исходные соединения общих формул (II) и (III) известны или могут быть получены известными методами.

Пример 1. 4-[N-(2-Окси-2-метил-н-пропил)-этаноламино]-2,7-бис-(2,6-диметил-морфолино)-6-фенил-птеридин.

а) 2,7-дихлор-4-[N-(2-окси-2-метил-н-пропил)-этаноламино]-6-фенил-птеридин.

15,5 г (0,005 моль) 2,4,7-трихлор-6-фенил-птеридина растворяют в 100 мл ацетона и затем добавляют 13,3 г (0,1 моль) N-(2-окси-2-метил-н-пропил)-этанолamina. Перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре и к образовавшейся суспензии прибавляют 200 мл воды. Выделившийся продукт отсасывают, промывают водой и кристаллизуют из метанола – воды в соответствии 95:5.

Выход 19,9 г (97% от теоретического), точка плавления 145–147°C

б) 4-[N-(2-окси-2-метил-н-пропил)-этаноламино]-2,7-бис-(2,6-диметил-морфолино)-6-фенил-птеридин.

2,0 г (0,005 моль) 2,7-дихлор-4-[N-(2-окси-2-метил-н-пропил)-этаноламино]-6-фенил-птеридина растворяют в 20 мл диоксана и вместе с 3,5 г (0,08 моль) 2,6-диметил-

морфолина нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем раствор вливают в воду, выделившийся осадок отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этилового эфира уксусной кислоты.

Выход 2,4 г (84% от теоретического), точка плавления 191–194°C.

Пример 2. 4-(N-Этил-этаноламино)-2,7-бис-(2,6-диметил-морфолино)-6-фенил-птеридин получают из 4-(N-этил-этаноламино)-2,7-дихлор-6-фенил-птеридина и 2,6-диметил-морфолина аналогично примеру 1.

Выход 31% от теоретического, точка плавления 128–138°C (этанол).

Пример 3. 4-(Этанол-изопропаноламино)-2,7-бис-(2,6-диметил-морфолино)-6-фенил-птеридин получают из 4-(этанол-изопропаноламино)-2,7-дихлор-6-фенил-птеридина и 2,6-диметил-морфолина аналогично примеру 1.

Выход 60% от теоретического, точка плавления 192–193°C (метанол – вода в соотношении 4:1).

Пример 4. 4-[N-(2-Окси-2-метил-н-пропил)-этаноламино]-2,7-бис-(2-метил-морфолино)-6-фенил-птеридин получают из 4-[N-(2-окси-2-метил-н-пропил)-этаноламино]-2,7-дихлор-6-фенил-птеридина и 2-метил-морфолина аналогично примеру 1.

Выход 74% от теоретического, точка плавления 143–147°C (этиловый эфир уксусной кислоты – петролейный эфир).

Пример 5. 4-(Этанол-изопропаноламино)-2,7-бис-(2-метил-морфолино)-6-бензил-птеридин получают из 4-(этанол-изопропаноламино)-2,7-дихлор-6-бензил-птеридина и 2-метил-морфолина аналогично примеру 1.

Выход 55% от теоретического, точка плавления 100–105°C.

Пример 6. 4-(Этанол-изопропаноламино)-2,7-бис-(2-метил-морфолино)-6-(о-толил)-птеридин получают из 4-(этанол-изопропаноламино)-2,7-дихлор-6-(о-толил)-птеридина и 2-метил-морфолина аналогично примеру 1.

Выход 85% от теоретического, точка плавления 105–110°C (пересаживание из 0,1 н. соляной кислоты).

Пример 7. 4-[N-(2-Окси-2-метил-н-пропил)-этаноламино]-2,7-бис-(цис-2,6-диметил-морфолино)-6-фенил-птеридин получают из 4-[N-(2-окси-2-метил-н-пропил)-этаноламино]-2,7-дихлор-6-фенил-птеридина и цис-2,6-диметил-морфолина аналогично примеру 1.

Выход 60% от теоретического, точка плавления 206–209°C (изопропанол).

Применение соединений примеров 1-7 в качестве средства для сенсibilизации опухолей с первичной или вторичной устойчивостью к химиотерапевтическим средствам.

В качестве сравнения применялся 7-бензиламино-4-(N-метил-2-оксиэтиламино)-2-пиперазино-птеридин.

Действия указанных соединений исследовались на примере резистентных клеток следующим образом.

Пролиферирующие, резистентные к адриамицину саркомные клетки S180, выделенные из мышей, культивировались в течение 6 дней в присутствии разных концентраций испытуемых веществ. Индикатором цитотоксического или цитостатического действия концентраций испытуемых веществ является уменьшение роста клеток или отмирание клеток. По окончании опыта косвенно определялось количество жизнеспособных клеток на культуру за счет установления способности жизнеспособных клеток к восстановлению красителя МТТ (бромид 3-(4,5-диметил-тиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия) до соответствующего формазана. Определялась концентрация испытуемого вещества, способная к уменьшению количества контроля (далее KY_{50}). Испытуемые вещества исследовались как в отсутствие адриамицина, так и в присутствии количества адриамицина (АДР), не задерживающего пролиферацию в условиях культивации. Поэтому для каждого испытуемого вещества получались значения KY_{50} (первое - в присутствии АДР, т.е. $KY_{50}ADP$, второе - в отсутствие АДР, т.е. KY_{50}). Разница десятичных логарифмов обоих значений KY_{50} $\Delta = \log KY_{50}ADP$ является мерой повышенной цитотоксичности испытуемого вещества, вызываемой присутствием адриамицина. Кроме того, резистентность клеток к воздействию АДР устраняется.

Экспоненциально растущие, устойчивые к адриамицину или чувствительные к адриамицину клетки S180 помещались в плоскодонные микротитровые пластинки с 96 углублениями (2000 клеток/углубление), каждое из которых содержало 100 мкл питательной среды (RPMI-1640 с содержанием 10% эмбриональной сыворотки крови крупного рогатого скота). Пластинки инкубировались в термостате при 37°C и относительной влажности воздуха 100% в присутствии 5% двуокиси углерода. По истечении 24 ч добавлялось на углубление 50 мкл питательной среды, содержащей разные концентрации испытуемого вещества, и 50 мкл питательной среды без адриамицина или с адриамицином. В течение

6 дней культивации пипеткой подавали в каждое углубление 50 мкл раствора тетразолиевой соли [5 мг бромид 3-(4,5-диметил-тиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия на солевой раствор с фосфатным буфером разбавленный до использования средой RPMI-1640 в объемном соотношении 1:5]. После 4-часовой инкубации культурная среда осторожно отсасывалась и образовавшийся внутри клеток формазан сольubilizировался добавлением 150 мкл диметилсульфоксида/углубление. Пластинки кратковременно встряхивались и измерялась оптическая плотность при 570 нм с помощью фотометра (Динатех MR-600). Образование формазана путем восстановления тетразолиевой соли пропорционально количеству жизнеспособных клеток. Полученные в результате трехкратного анализа средние значения использовались для подсчета значений KY_{50} (степень разбавления 1:2).

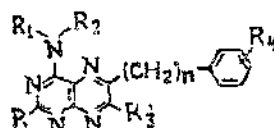
Результаты опыта приведены в таблице

Данные таблицы подтверждают, что птеридины общей формулы (I) отличаются ярковыраженным сенсibilизирующим действием на устойчивые к адриамицину саркомные клетки и поэтому в комбинации с алкалоидами из VINCA, эпиподофиллотоксинами или антибиотиками, такими как даунорубин, доксорубин, блеомицин, митрамицин или митомицин годятся для лечения неопластических заболеваний для того, чтобы устранить их устойчивость к соответствующей химиотерапии и таким образом обеспечить ослабление опухолей, устойчивых к этим веществам. Птеридины формулы (I) совместно с химиотерапевтическим средством предотвращают то, что устойчивые к терапии субпопуляции опухолей могут переживать терапию и таким образом вызывать рецидив.

Производные птеридина формулы (I) относятся к категории малотоксичных веществ.

Формула изобретения

Способ получения производных птеридина общей формулы



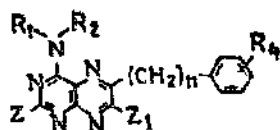
где R и R3 - замещенная в положении 2 или в положениях 2 и 6 метилом морфолиногруппа;

R1 и R2 вместе с находящимся между ними атомом азота образуют N-этил-этаноламино, N-этил-изопропаноламино, этанол-изопропаноламино, N-(2-окси-2-метил-пропил)-этаноламино.

R₄ – водород или метил,

n – 0 или 1.

с т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение общей формулы



где R₁, R₂, R₄ и n имеют указанные значения; 10

один из радикалов Z или Z₁ – нуклеофильно-замещающая группа, а другой радикал Z или Z₁ имеет указанные для R или R₃ значения или означает также нуклеофильную заменяемую группу, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы

H – X,

где X имеет указанные значения R или R₃, с последующим выделением целевого продукта.

Соедине- ние при- мера	КУ ₅₀ , мкг/мл		log $\frac{КУ_{50}}{КУ_{50} \text{ 100 нг адриа-мицина}}$
	Адриаамин, нг/мл		
	0	100	
1	20,69	< 0,50	> 1,6
2	> 31,60	0,77	> 1,6
3	12,85	0,82	1,20
4	46,79	10,05	0,60
5	70,63	37,32	0,28
6	69,0 ^с	9,94	0,84
7	7,5 ^с	0,10	1,88
Сравне- ние	100 [*]	*	-

* Нет активности даже в концентрации 100 мкг/мл.

Редактор Т. Лазоренко Составитель Д. Плутцкий Техред М. Моргентал Корректор О. Кравцова

Заказ 779

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035 Москва, Ж-35, Раушская наб. 1/4

Производственно-издательский комбинат "Патент" г. Жигород, ул. Гагарина 101