



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42733 (13) C2

(51) 7 C07D221/14, A61K31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ БІСНАФТАЛІМІДУ ТА ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ КИСЛОТНО-АДИТИВНІ СОЛІ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З ЦИТОТОКСИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ**

(21) 96030964

(22) 08.08.1994

(24) 15.11.2001

(31) 08/108,949

(32) 18.08.1993

(33) US

(86) PCT/EP94/02621, 08.08.1994

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Кайльхауер Герхард, DE, Ромердаль Кінд-
зіа, US, Фернандез Бранья Мігель, ES, Квіан Ксіао-
Донг, CN, Бускет Пітер, US, Кастеллано Берланга
Хосе Марія, ES, Моран Мосет Маріна, ES, Перез
де Вега Марія Хесус, ES

(73) БАСФ АКЦІЄНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(56) SU 1065407 A, 07.01.1984.

SU 546279 A, 05.02.1977.

EP 0281902 A1, 14.09.1988.

WO 9217453 A, 15.10.1992.

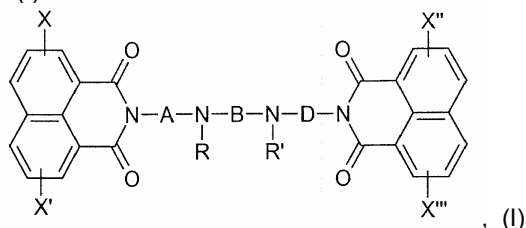
WO 9312092 A, 24.06.1993.

US 4874863 A, 17.10.1989.

US 5206249 A, 27.04.1993.

US 5086052 A, 04.02.1992

(57) 1. Производные биснафталимида общей формулы (I):



где:

X, X', X'' и X''' идентичны или различны и выбраны из группы, включающей водород, нитро, amino, NH-низший ацил, гидроксил, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, или X и X' или X'' и

X''' могут образовывать этиленовый мостик, связанный с атомами углерода в положениях 4 и 5 циклической системы;

R и R' - H, алкил с 1-4 атомами углерода;

A и D одинаковые или различные и означают группу -CH₂-CH₂-, которая может быть замещена алкилом с 1-4 атомами углерода;

B - группа -(CH₂)_n-, где n равно 3 или 4 и где один атом водорода может быть заменен алкильной группой с 1-4 атомами углерода,

и их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

2. Производные биснафталимида общей формулы (I) по п. 1, где радикалы X, X', X'' и X''' идентичны или различны и выбраны из группы, включающей нитро, amino, NH-низший ацил, галоген.

3. Производные биснафталимида общей формулы (I) по п. 1, где по крайней мере один из радикалов X, X', X'' и X''' означает amino или NH-низший ацил.

4. Производные биснафталимида общей формулы (I) по п. 3, где радикалы X и X'' означают водород, X' и X''' группу NHCOCH₃, и остаток -A-NR-B-NR'-D- означает группу -CH(CH₃)-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH(CH₃)-.

5. Производные биснафталимида общей формулы (I) по п. 1, где радикалы X, X', X'' и X''' означают водород, а остаток -A-NR-B-NR'-D- означает группу -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-.

6. Фармацевтическая композиция с цитотоксической активностью, содержащая активное начало на основе производных биснафталимида и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве производного биснафталимида она содержит соединение общей формулы (I) в эффективном количестве.

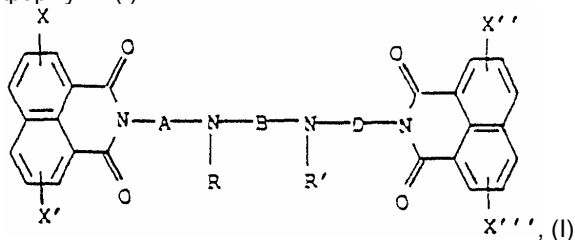
Изобретение относится к новым органическим азот- и кислородсодержащим соединениям, пригодным для борьбы с раковыми заболеваниями, более конкретно к производным биснафталимида, их фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям, фармацевтической композиции с цитотоксической активностью, их содержащей.

Известны производные биснафталимида, обладающие цитотоксической активностью (см. заявку WO 92/17453, опубл. 15.10.1992).

Задачей изобретения является расширение ассортимента производных биснафталимида, обладающих цитотоксической активностью.

(19) UA (11) 42733 (13) C2

Поставленная задача решается предлагаемыми производными биснафталимида общей формулы (I):



где:

X, X', X'' и X''' идентичны или различны и выбраны из группы, включающей водород, нитро, amino, NH-низший ацил, гидроксил, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, или X и X' или X'' и X''' могут образовывать этиленовый мостик, связанный с атомами углерода в положениях 4 и 5 циклической системы;

R и R' - H, алкил с 1-4 атомами углерода;

A и D одинаковые или различные и означают группу $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, которая может быть замещена алкилом с 1-4 атомами углерода;

B - группа $-(\text{CH}_2)_n-$, где n равно 3 или 4 и где один атом водорода может быть заменен алкильной группой с 1-4 атомами углерода, и их фармацевтически приемлемыми кислотными аддитивными солями.

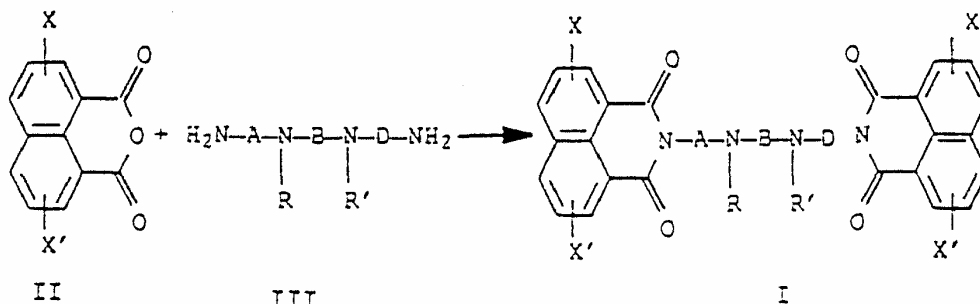
В первую группу предпочтительных производных биснафталимида общей формулы (I) входят соединения, у которых радикалы X, X', X'' и X''' идентичны или различны и выбраны из группы, включающей нитро, amino, NH-низший ацил, галоген.

Во вторую группу предпочтительных производных биснафталимида общей формулы (I) входят соединения, у которых по крайней мере один из радикалов X, X', X'' и X''' означает amino или NH-низший ацил.

В третью группу предпочтительных производных биснафталимида общей формулы (I) входят соединения, у которых радикалы X и X'' означают водород, X' и X''' - группу NHCOCH_3 , и остаток $-\text{A}-\text{NR}-\text{B}-\text{NR}'-\text{D}-$ означает группу $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

В четвертую группу предпочтительных производных биснафталимида общей формулы (I) входят соединения, у которых радикалы X, X', X'' и X''' означают водород, а остаток $-\text{A}-\text{NR}-\text{B}-\text{NR}'-\text{D}-$ группу $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Симметричные соединения настоящего изобретения можно синтезировать путем реакции нафтаlevого ангидрида формулы II с половиной эквивалента полиамина формулы III в органическом растворителе, таком как диоксан, этанол, ДМФ и др., в пределах температур от -20°C до температуры кипения растворителя по следующей схеме:



Твердое вещество фильтруют из реакционной смеси, или реакционную смесь упаривают досуха при пониженном давлении, и остаток очищают общепринятыми способами, такими, как кристаллизацией или с помощью хроматографии.

Асимметричные соединения могут быть синтезированы по общеизвестной защите одной из концевых аминогрупп полиамина (III) пока идет конденсация его с эквивалентом ангидрида. Конденсацию полученного продукта с другим эквивалентом ангидрида производят после удаления защитной группы, блокирующей амин.

Соединения, содержащие мостиковые разветвленные звенья, т.е. где A и/или B имеют алкиловый заместитель, можно получать, согласно методам, описанным в патенте США № 5,206,249.

Биснафталимиды, полученные вышеописанным образом, используются как таковые, или могут быть подкислены подходящей минеральной или органической кислотой, чтобы получить фармацевтически приемлемую соль, например, метансульфонат или ацетат, которую можно выде-

лять фильтрованием. Соли свободного основания можно также получать путем подкисления суспензии свободного основания в этиловом спирте, дихлорометане, диэтиловом эфире и т.д., подходящей минеральной или органической кислотой и собирая таким способом полученный твердый продукт фильтрованием. Другие кислоты для образования соли известны из уровня техники.

1,8-нафтаlevые ангидриды формулы II и соответствующие полиамины формулы III коммерчески доступны или могут быть получены по методам, известным из литературы. Разветвленные полиамины могут быть синтезированы и включены в биснафталимиды данного изобретения, используя необходимые доли этого ангидрида, согласно методам, описанным в вышеуказанном патенте США 5,206,249.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции с цитотоксической активностью, содержащей помимо фармацевтически приемлемого носителя соединения вышеприведенной общей формулы (I) или их фармацевти-

чески приемлемые соли в эффективном количестве.

Цитотоксическая активность предлагаемых соединений определялась с помощью стандартной методологии, используемой при анализе приросших линий клеток, как, например, осуществляемый в микрокультурах (МТТ) тест с применением тетразолиевого соединения. Детали этого опыта опубликованы (см. Alley, MC и др., Cancer Research 48, стр. 589-601, 1988). Экспоненциально растущие культуры клеток рака, таких, как, клетки HT-29 рака толстой кишки или LX-1 рака легких использовали для приготовления культур, выращиваемых в микротитровальных пластинках. Клетки высевали в количестве по 5000-20,000 клеток на ячейку в 96-ячейковую пластинку (в 150 мкл среды) и выращивали в течение ночи при температуре 37°C. Добавляли исследуемые соединения в 10-кратном разбавлении, варьирующее от 10^{-4} м до 10^{-10} м. Затем клетки инкубировали на 48-72 часов. Чтобы определить количество жизнеспособных клеток в каждой ячейке, добавляли 50 мкл раствора, концентрацией 3 мг/мл. бромид 3-(4,5-диметилтриазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия в солевом растворе. Получаемую смесь инкубировали при 37°C в течении 5 часов, и затем в каждую ячейку добавляли 50 мкл 25%-го додецилсульфата натрия, pH 2. После инкубации в течение ночи, поглощение при 550 нм каждой ячейки измеряли на стандартном приборе-счетчике, применяемом в случае осуществления иммуноферментного твердофазного анализа. Средние процентные значения активности исследуемых соединений по четырем ячейкам (+/- стандартное отклонение) рассчитывают по следующему уравнению:

ОП (оптическая плотность) обработанных клеток

----- x 100 = % A,

ОП контрольных клеток

где: A означает активность исследуемых соединений.

Концентрация исследуемого соединения в моль, обеспечивающая 50%-ное торможение роста клеток обозначается как IC₅₀.

В данном опыте IC₅₀ соединений примеров 1, 4, 9 и 17 составляет 2×10^{-8} моль, 7×10^{-10} моль, 2×10^{-8} моль и 2×10^{-8} моль, соответственно.

Получение предлагаемых соединений поясняется последующими примерами, где части и проценты даны относительно веса, если не указано по-иному.

Пример 1

N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Смесь 4 г (20 ммоль) 1,8-нафталевого ангидрида и 1,6 г (10 ммоль) N,N'-бис(2-аминоэтил)-1,3-диаминопропана в 40 мл диоксана нагревают с обратным холодильником в течение пяти часов. Выпавший осадок фильтруют, промывают, высушивают и перекристаллизовывают из толуола. Получают 3 г (58%) N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропана. Т.пл. 160°C (толуол). ¹H-ЯМР (CF₃COOD) δ=2,54 (м, 2H); 3,58 (т, J=7,5 гц, 4H); 3,86 (т, J=4,9 гц, 4H); 4,83 (т, J=4,8 гц, 4H); 7,93 (т, J=7,4 гц, 4H); 8,48 (д, J=8,3

гц, 4H); 8,73 (д, J=7,4 гц, 4H). Элементарный анализ для C₃₁H₂₈N₄O₄: рассчитано: C 71,50; H 5,42; N 10,76. Найдено: C 71,20; H 5,48; N 10,59. Т.пл. ацетата 134°C. Т.пл. метансульфоната 215°C.

Пример 2

N,N'-бис[2-(4-хлор-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Смесь 4 г (17 ммоль) 4-хлор-1,8-нафталевого ангидрида и 1,3 г (8,5 ммоль) N,N'-бис(2-аминоэтил)-1,3-диаминопропана в 40 мл диоксана нагревают с обратным холодильником в течение пяти часов. Выпавший осадок фильтруют, промывают, высушивают и перекристаллизовывают из толуола. Получают 2,9 г (59%) N,N'-бис[2-(4-хлор-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропана. Т.пл. 151°C (толуол). ¹H-ЯМР (CF₃COOD) δ=2,54 (с, 2H); 3,57 (т, J=7,4 гц, 4H); 3,86 (с, 4H); 4,81 (с, 4H); 8,00 (д, J=7,9 гц, 2H); 8,04 (д, J=8,6 гц, 2H); 8,62 (д, J=8,0 гц, 2H); 8,78 (д, J=7,3 гц, 2H); 8,90 (д, J=8,2 гц, 2H). Элементарный анализ для C₃₁H₂₆N₄O₄Cl₂: рассчитано C 63,16; H 4,44; N 9,50. Найдено: C 62,89; H 4,49; N 9,20.

Пример 3

N,N'-бис[2-(3-нитро-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 64%. Т.пл. 215°C (ДМФ).

Пример 4

N,N'-бис[2-(4,5-диметил-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 51%. Т.пл. 209°C (толуол).

Пример 5

N,N'-бис[2-(2-гидрокси-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 29%. Т.пл. 103°C (этанол).

Пример 6

N,N'-бис[2-(3-гидрокси-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 75%. Т.пл. 207°C (ДМФ).

Пример 7

N,N'-бис[2-(4-гидрокси-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 38%. Т.пл. 196°C (этанол).

Пример 8

N,N'-бис[2-(2-метил-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 45%. Т.пл. 220°C (этанол).

Пример 9

N,N'-бис[2-(3-амино-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 72%. Т.пл. 200°C (смесь ДМФ и H₂O).

Пример 10

N,N'-бис[2-(3-ацетиламино-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 63%. Т.пл. 240°C (смесь ДМФ и H₂O).

Пример 11

N,N'-бис[2-(4-нитро-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 32%. Т.пл. 162°C (толуол).

Пример 12

N,N'-бис[2-(4,5-диметил-1,8-нафталими-до)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 74%. Т.пл. 205°C (толуол).

Пример 13

N,N'-бис[2-(3-бромо-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 20%. Т.пл. 100°C (смесь толуола и циклогексана).

Пример 14

N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-N,N'-диметил-1,3-диаминопропан.

2 г (3,8 ммоль) N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропана растворяют в 10 мл муравьиной кислоте и к получаемому раствору добавляют 4 мл формальдегида. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение четырех часов, муравьиную кислоту отделяют в вакууме и полученный остаток нейтрализуют бикарбонатом натрия. Полученное твердое вещество фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1 г (47%) N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-N,N'-диметил-1,3-диаминопропана.

Т.пл. 133°C (этанол). ^1H -ЯМР ($\text{CF}_3\text{-COOD}$) $\delta=2,70$ (м, 2H); 3,32 (с, 6H); 3,63 (м, 2H); 3,89 (м, 6H); 4,85 (м, 4H); 7,90 (м, 4H); 8,43 (д, J=8,2 гц, 2H); 8,47 (д, J=8,2 гц, 2H); 8,71 (д, J=8 гц, 4H). Элементарный анализ для $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$: рассчитано С, 72,24; Н, 5,87; N, 10,21. Найдено: С, 72,07; Н, 5,72; N, 10,25.

Пример 15

N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-N,N'-диэтил-1,3-диаминопропан.

2 г (3,8 ммоль) N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропана растворяют в 50 мл уксусной кислоты и медленно добавляют 3,6 г (96 ммоль) борогидрида натрия. Раствор нагревают при температуре 50-55°C в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждают и реакцию прекращают с помощью 25 мл воды и получаемый раствор экстрагируют метилхлоридом. Экстрагент высушивают и растворитель удаляют в вакууме. Остаточное масло хроматографируют в колонке, в результате чего получают 1 г (45%) N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-N,N'-диэтил-1,3-диаминопропана. Т.пл. 106°C (этанол). ^1H ЯМР (CF_3COOD) $\delta=1,54$ (т, J=7,1 гц, 6H); 2,70 (м, 2H); 3,75 (м, 8H); 3,86 (м, 4H); 4,82 (м, 4H); 7,86 (т, J=7,8 гц, 8H); 8,38 (д, J=2,9 гц, 2H); 8,42 (д, J=3,0 гц, 2H); 8,66 (д, J=7,4 гц, 4H).

Пример 16

N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-N,N'-дибутил-1,3-диаминопропан.

1 г (1,9 ммоль) N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропана, 0,2 г (3,8 ммоль) гидроокиси калия и 15 мг тетрабутиламмоний-бромиды перемешивают в кольбе и получаемую смесь подают на 15 минут в ультразвуковую ванну. Затем в смесь добавляют 800 мг (5,8 ммоль) n-бутилбромида и реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 8 часов. Продукт экстрагируют дихлорметаном, концентрируют и хроматографируют в колонке. Получают 0,48 г (40%) N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-N,N'-дибутил-1,3-диаминопропана. Т.пл. 245°C (этанол). ^1H ЯМР (CF_3COOD) $\delta=1,08$ (т, J=7,0 гц, 6H); 1,57 (м, 4H); 1,95 (м, 4H); 2,87 (м, 2H); 3,60 (м, 4H); 3,92 (м, 8H); 4,88 (м, 4H); 7,90 (м, 4H); 8,47 (т, J=7,4 гц, 4H); 8,74 (м, 4H).

Пример 17

N,N'-бис[2-(1,8-нафталимидо)этил]-1,4-диаминобутан.

Данное соединение получают аналогично примеру 1, используя вместо N,N'-бис(2-аминоэтил)-1,3-диаминопропана N,N'-бис(2-аминоэтил)-1,4-диаминобутан.

Выход 30%. Т.пл. 186°C (смесь толуола и n-гептана).

Пример 18

N,N'-бис[2-(4-бромо-1,8-нафталимидо)этил]-1,3-диаминопропан.

Получают аналогично примеру 1. Выход 58%. Т.пл. 182°C (этанол).

Предлагаемая фармацевтическая композиция иллюстрируется следующими препаратами.

Таблетки:

ингредиенты	мг;
соединение примера 1 (в виде ацетата)	10;
D-маннитол	40;
поливинилпирролидон	12;
микросталлическая целлюлоза	20;
натрий-карбоксиметилловый крахмал	10;
высокодисперсная кремневая кислота	2;
талк	4;
стеарат магния	2;
	100

Таблетки изготавливают по известной технологии.

Раствор для внутривенного введения.

30 г соединения примера 1 в виде метансульфоната поглощают в 150 л физиологического раствора поваренной соли, после чего pH доводят до 6. Полученный раствор подвергают стерильной фильтрации и затем по 250 мл наполняют в емкости, которые подают в автоклав.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
