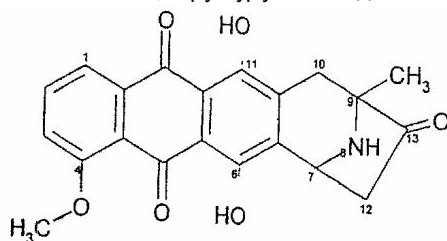


Цей винахід стосується похідних іміноазаантрациклінону, їх застосування для лікування амілоїдозу, способів їх одержання і фармацевтичних композицій, що їх містять.

Взаємозв'язок між амілоїдозом, некрозом клітин і втратою функції тканини має, по-видимому, відношення до розладів різного типу, у тому числі деяких нейродегенеративних розладів. Таким чином, запобігання утворенню амілоїду і/або індукція деградації амілоїду може бути важливою терапевтичною стратегією для всіх патологічних порушень, пов'язаних з амілоїдозом і нейродегенеративними розладами типу Альцгеймера.

Даний винахід стосується іміноазаантрациклінонів та їх застосування при лікуванні амілоїдозу. Цей новий клас молекул є похідною сполуки, що називається антразалон, яка характеризується наявністю антрахінонової системи, конденсованої з гетероциклічним кільцем, що містить місток, структуру якої подано нижче:

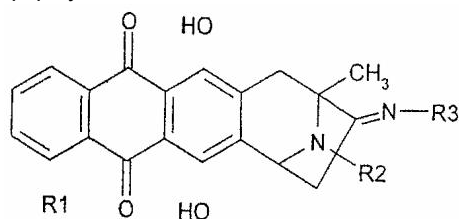


Антразалон

Антразалон може розглядатися як член нового класу молекул, що належать до 8-азаантрациклінонів і які можуть називатись антразалинонами.

Сполуки, що охоплюються даним винаходом, характеризуються присутністю іміногрупи на гетероциклічному кільці, що містить місток.

Більш конкретно, даний винахід стосується похідної антразалинону формули 1



де:

R₁ вибраний з:

водню,

гідроксилу,

C₁₋₁₆-алкілу,

C₁₋₁₆-алкоксилу,

C₃₋₈-циклоалкоксилу,

галогену,

аміногрупи, яка може бути незаміщеною або моно- чи OSO₂(R₄), де

R₄ означає алкіл або арил;

R₂ вибраний з водню,

R_B-CH₂- де R_B означає арильну групу, гетероциклічну групу або групу формули R_C-CH=CH-, де R_C означає водень, C₁₋₁₆-алкіл, C₂-C₈-алкеніл або C₃₋₈-циклоалкіл,

C₁₋₁₆-алкілу,

C₃₋₈-циклоалкілу,

арил-C₁₋₁₆-алкілу,

арилокси-C₁₋₁₆-алкілу,

ацилу формули -C(R₅)=O, де R₅ вибраний з

водню,

C₁₋₁₆-алкілу,

C₂₋₁₆-алкенілу,

C₃₋₈-циклоалкілу,

арилу,

гетероциклілу,

ацильного залишку амінокислоти,

R₃ вибраний з:

групи формули OR₆, де R₆ означає

водень,

C₁₋₁₆-алкіл,

C_{2-16} -алкеніл,
 C_{3-8} -дикоалкіл,
 арил- C_{1-6} -алкіл,
 арил,
 групи формули NR_7R_8 , де R_7 і R_8 , які можуть бути однаковими або різними, означають
 водень,
 C_{1-16} -алкіл,
 аралкіл,
 C_{2-16} -алкеніл,
 C_{3-8} -циклоалкіл,
 гетероцикліл,
 ацил формули $-C(R_5)=O$,
 де R_5 має зазначене вище значення,
 або R_7 та R_8 разом з атомом N, до якого вони приєднані, означають гетероцикліл, за умови, що, коли R_1 означає метоксильну групу і R_3 означає гідроксильну групу, R_2 не є 4-піридин-метилом,
 або її фармацевтичне прийнятну сіль.
 Більш прийнятними сполуками формули 1 є сполуки, в яких:
 R_1 вибраний з
 водню,
 гідрокси,
 метокси,
 R_2 вибраний з
 водню,
 метилу,
 алілу,
 бензилу,
 3-бромбензилу,
 4-трифторметилбензилу,
 4-метоксибензилу,
 (4-бензилокси)бензилу,
 3,4-диметоксибензилу,
 3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензилу,
 піридинметилу,
 гліцилу,
 аланілу,
 цистеїлу,
 нікотиноїлу,
 R_3 вибраний з
 гідрокси,
 метокси,
 етокси,
 бензилокси,
 піридинметилокси,
 метиламіно,
 диметиламіно,
 бензиламіно,
 4-морфолінілу,
 4-метилпіперазинілу.
 "Алкільна" група або фрагмент являє собою зазвичай C_{1-16} -алкільну групу чи фрагмент C_{1-16} -алкільна група або фрагмент включає в себе алкільні групи або фрагмент, як з прямим, так і з розгалуженим ланцюгом. Більш прийнятно, C_{1-16} -алкільна група або фрагмент являє собою C_{1-12} -алкільну групу чи фрагмент, такий як гептил, октил, ноніл, децил, ундецил чи додецил або їх ізомер з розгалуженим ланцюгом.
 Більш прийнятно, C_{1-12} -алкільна група або фрагмент являє собою C_{1-6} -алкільну групу або фрагмент, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, ізобутіл, пентил, гексил або ізогексил чи їх ізомер з розгалуженим ланцюгом.
 Алкільні групи і фрагменти, обговорені вище, можуть бути заміщені одним чи кількома замісниками, вибраними з циклоалкілу, гетероциклілу, галогену, CF_3 , гідрокси, алкокси, арилокси, аміно, моно- або діалкіламіно, карбокси, алкілоксикарбонілу.
 Термін "алкеніл" у застосуванні тут включає в себе радикали, як з прямим, так і з розгалуженим ланцюгом до 16 атомів вуглецю, такі як ноненіл, деценіл й додеценіл. Більш прийнятні алкенільні групи мають до 8 атомів вуглецю. Приклади включають в себе аліл, бутеніл, гексеніл, октеніл.
 Термін "циклоалкіл" у застосуванні тут означає циклоалкільну групу,

що має 3 - 8 атомів вуглецю, більш прийнятне від 3 до 5 атомів вуглецю. Приклади включають циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

"Арильна" група або фрагмент включає в себе як моноциклічні, так і біциклічні ароматичні групи чи фрагменти, які зазвичай містять від 6 до 10 атомів вуглецю в кільцевій частині, такі як феніл або нафтил, необов'язково заміщені одним чи кількома замісниками, більш прийнятно одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси, трифторметилу, галогену, гідрокси або арилокси.

Термін "гетероцикліл" у застосуванні тут означає 3-, 4-, 5- або 6-членне, насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить принаймні один гетеро-атом, вибраний з O, S і N, яке необов'язково конденсоване з другою 5- або 6-членною, насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою або з зазначеною вище циклоалкільною групою чи арильною групою.

Прикладами гетероциклічних груп є групи піроліл, піразоліл, імідазоліл, тριαзоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, тієніл, фураніл, піраніл, піридиніл, дигідропіридиніл, піперидиніл, піперазиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, піролідиніл, морфолініл, бензимидазоліл, бензотіазоліл або бензоксазоліл.

Термін "галоген" у застосуванні тут означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "аралкіл" у застосуванні тут стосується алкільних груп, розглянутих вище, заміщених зазначеною вище арильною групою, наприклад, бензилу, фенетилу, дифенілметилу і трифенілметилу.

Термін "алкокси", "арилокси" або "циклоалкоксил" у застосуванні тут включає в себе будь-яку з зазначених вище алкільної, аралкільної або циклоалкільної груп, зв'язаних з атомом кисню.

Термін "арилоксіалкіл" у застосуванні тут означає будь-який алкіл, обговорений вище, зв'язаний з арилом, обговореним вище, атомом кисню, наприклад, феноксіетил або феноксіпропіл.

Термін "амінокислота" в застосуванні тут означає амінокислоту, що трапляється у природі, наприклад, гліцин, аланін, цистеїн, фенілаланін, тирозин тощо.

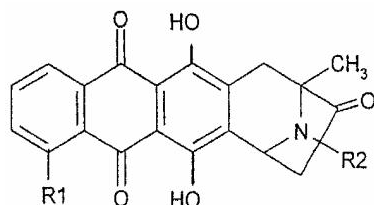
Ацильна група являє собою зазвичай C₁₋₁₀-ацильну групу, наприклад, C₁₋₆-ацильну групу, таку як метаноїл, етаноїл, пропаноїл, бутаноїл, трет-бутаноїл, втор-бутаноїл або гексаноїл.

Даний винахід включає в себе також всі можливі ізомери сполук формули (I) та їх суміші, наприклад, діастереоізомерні суміші і рацемічні суміші. Так, стереоцентри в положенні 7 і положенні 9 можуть бути в R- або S-конфігурації (або обох, тобто наявна суміш стереоізомерів). У подібний спосіб, оксими і гідразони можуть бути в формі син- або анти-ізомерів або суміші син- і антиізомерів.

Даний винахід стосується також солі сполук формули 1, які мають солеутворюючі групи, зокрема, солі сполук, що мають карбоксильну групу або основну групу (наприклад, аміногрупу).

Солі є як правило фізіологічне стерпними або фармацевтично прийнятними солями, наприклад, солями лужних металів або лужноземельних металів (наприклад, солями натрію, калію, літію, кальцію та магнію), солями амонію і солями з підходящими органічним аміном чи амінокислотою (наприклад, солями аргініну, прокаїну), і, адитивними солями, утвореними з підходящими органічними або неорганічними кислотами, наприклад, соляною кислотою, сірчаною кислотою, моно- і дикарбоновими кислотами та сульфоновими кислотами (наприклад, оцтовою, трифтороцтовою, винною, метансульфоною, п-толуолсульфоною кислотою). Сполуки формули 1, в яких R₁, R₂ і R₃ мають зазначені вище значення, можуть бути одержані:

(а) взаємодією сполуки формули 2



(2)

де R₁ та R₂ мають зазначені вище значення, з сполукою формули R₃-NH₂

де R₃ має вищезазначене значення, і

(b) якщо бажано, перетворенням одержаної сполуки формули 1 на іншу сполуку формули 1 підхожою хімічною реакцією, і/або

(c) перетворенням сполуки формули 1 на її фармацевтичне прийнятну сіль.

Сполука формули 2 як правило взаємодіє з сполукою формули R_3-NH_2 або $R_3-NH_2.HA$, де R_3 має наведене вище значення і HA означає неорганічну кислоту, як правило соляну або сірчану кислоту, в органічному розчиннику, який звичайно вибирають з метанолу, етанолу, діоксану або толуолу. Сполука R_3-NH_2 або $R_3-NH_2.HA$ зазвичай присутня в 2 - 5 - кратному надлишку. При застосуванні сполуки формули $R_3-NH_2.HA$ реакцію проводять в присутності еквімолярної кількості органічної або неорганічної основи.

Основу як правило вибирають з ацетату натрію та гідрокарбонату натрію чи калію. Реакцію як правило проводять протягом періоду 1 - 24 годин при температурі від кімнатної температури до приблизно $100^{\circ}C$. Розчинником як правило є етанол, і реакцію зазвичай проводять при $80^{\circ}C$ протягом двох-чотирьох годин.

Сполуки формули R_3-NH_2 або $R_3-NH_2.HA$ як правило комерційно доступні або вони можуть бути одержані аналогічно до відомих процедур, про які повідомлялось в літературі (див., наприклад, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, vol. E 16a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1990).

Сполуки формули 1, в яких R_1 і R_2 мають наведені вище значення і R_3 являє собою OR_6 , де R_6 означає водень, можуть бути перетворені на сполуки формули 1, де R_1 і R_2 мають наведені вище значення і R_3 являє собою OR_6 , де R_6 не є воднем або арилом, згідно з відомими методами, описаними в літературі (див., наприклад, J. Chem. Soc. 1949, 71, 3021 або Farmaco, Ed. Sci. 1990, 45, 1013).

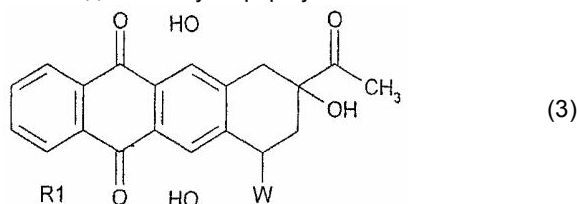
Сполуки формули 1, в якій R_1 та R_2 мають наведені вище значення і R_3 являє собою OR_6 , де R_6 не є воднем, можуть бути перетворені на сполуки формули 1, в якій R_1 має наведені вище значення, R_2 є ацильною групою формули $-C(R_5)=O$, де R_5 має наведені вище значення, і R_3 являє собою OR_6 , де R_6 не є воднем, згідно з відомими процедурами ацилювання. Це перетворення більш прийнятно здійснюють взаємодією сполуки формули 1, в якій R_1 має наведені вище значення, R_2 є воднем і R_3 являє собою OR_6 , де R_6 не є воднем, з кислотою формули R_5-COOH в присутності конденсувального агента, такого як діізопропілкарбодіімід, дициклогексилкарбодіімід або 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрокінон (EEDQ). Більш прийнятні умови реакції включають використання безводного розчинника, такого як дихлорметан або диметилформамід, при кімнатній температурі протягом від 4 до 24 годин.

Сполука формули 1, де R_1 , R_2 і R_3 мають наведені вище значення, може бути перетворена на фармацевтичне прийнятну сіль розчиненням вільної основи в підхожому органічному розчиннику, такому як дихлорметан, метанол, етанол чи діоксан, і доданням розчину фармацевтично прийнятної органічної або неорганічної кислоти в метанолі, етанолі або діоксані. Сіль сполуки 1, що утворюється, одержують випарюванням або концентруванням розчину або сіль осаджують доданням діетилового ефіру до розчину солі.

У разі необхідності, на будь-якій стадії цього процесу всі можливі діастереоізомерні суміші і рацемічні суміші, що утворюються, можуть бути поділені у звичайні способи.

Оксими і гідразони можуть бути одержані у вигляді сумішей син- і анти-ізомерів або у вигляді індивідуального ізомеру; ці суміші можуть бути поділені на окремі син- та анти-ізомери у відомі способи, наприклад, хроматографією.

Сполуки формули 2, в якій R_1 має наведені вище значення і R_2 означають залишок R_6CH_2 , визначений вище, можуть бути одержані взаємодією сполуки формули 3



де R_1 має наведені вище значення і W означає групу, що відходить (яка відщепляється), з аміном формули $R_6CH_2-NH_2$

де R_B має наведені вище значення.

Підхожі групи W включають в себе O -сахариди, такі як похідні O -дауносамінілу, O -ацил, такий як O -трифторацетил або O -(p -нітробензоїл) чи O -етоксикарбоніл, і O -ацеталь, такий як O -тетрагідропіраніл (O -THP), Більш прийнятні аміни формули $R_BCH_2-NH_2$ включають в себе аліламін та алкілариламіни, наприклад, безиламін, 3,4-диметоксибензиламін або піридинметиламін.

Сполука формули 3 як правило реагує з 1 - 10 - кратним надлишком аміну формули $R_BCH_2-NH_2$, визначеної вище. Реакція може мати місце в підходящому органічному розчиннику, такому як дихлорметан або піридин. Може бути присутня органічна основа, така як піридин. Реакція може мати місце протягом періоду 6-48 годин, як правило при температурі від $-10^{\circ}C$ до кімнатної температури.

Більш прийнятно використовують чотирикратний надлишок аміну формули $R_BCH_2-NH_2$. Найбільш типовим розчинником є піридин. Більш прийнятними умовами реакції є кімнатна температура протягом 12 - 24 годин.

Сполуки формули 2, де R_1 має наведені вище значення і R_2 означає водень, можуть бути одержані, наприклад, вилученням захисту у сполуки формули 2, де R_1 має подані вище значення і R_2 є 3,4-диметоксибензилом, за допомогою 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ). Більш прийнятні умови включають в себе застосування еквівалентної кількості DDQ в суміші дихлорметану та води (як правило в співвідношенні 20 : 1 за об'ємом). Реакцію як правило проводять при кімнатній температурі протягом 1 - 6 годин.

Сполуки формули 2, де R_1 має наведені вище значення і R_2 означає C_{1-16} -алкіл, C_{3-8} -циклоалкіл, зазначену вище аралкілну або зазначену вище арилоксіалкілну групу, можуть бути одержані з сполук формули 2, де R_1 має наведені вище значення і R_2 означає водень, за допомогою стандартних процедур алкілювання. Наприклад, 8-N-алкіл-, -алкеніл-, -циклоалкіл-, -аралкіл- або арилоксіалкілантразалинони формули 2 більш прийнятно одержують взаємодією сполуки формули 2, де R_1 має наведені вище значення і R_2 є воднем, з групою R_2-X , де R_2 означає C_{1-16} -алкіл, C_{3-8} -циклоалкіл, зазначений вище аралкіл або зазначений вище арилоксіалкіл і X означає групу, що вилучається, таку як галоген, $O-SO_2CF_3$, $O-SO_2CH_3$ або $O-SO_2C_6H_4CH_3$. Більш прийнятно, X є галогеном, ще більш прийнятно, йодом або бромом. Звичайно взаємодія має місце в присутності підхожої органічної або неорганічної основи. Більш прийнятні умови включають використання 2 - 10 - кратного надлишку R_2-X в органічному розчиннику, такому як дихлорметан або диметилформамід, в присутності триетиламіну, етилдїізопропіламіну або гідрокарбонату натрію/ при температурі від 40 до $80^{\circ}C$ протягом 4 - 24 годин.

Сполуки формули 2, де R_1 має наведені вище значення і R_2 є ацильною групою формули $-C(R_5)=O$, де R_5 має наведені вище значення, більш прийнятно одержують взаємодією сполуки формули 2, де R_2 є воднем, з ацилпохідною формули $R_5-CO-Hal$ або $(R_5CO)_2O$, де R_5 має наведені вище значення і Hal означає галоген, більш прийнятно, хлор. Більш прийнятні умови включають використання 2 - 10 - кратного надлишку ацилпохідної в органічному розчиннику, такому як дихлорметан або диметилформамід, при температурі від -10 до $40^{\circ}C$ протягом 1 - 24 годин.

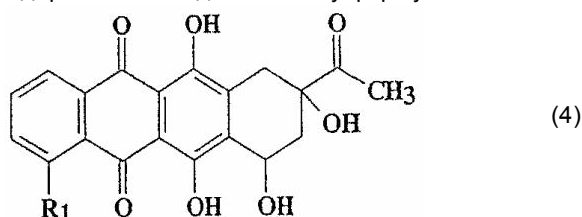
В наступному прикладі сполуки формули 2, де R_1 має наведені вище значення і R_2 є ацильною групою формули $-C(R_5)=O$, де R_5 має наведені вище значення, або ацильним залишком амінокислоти, можуть бути одержані взаємодією антразалинону формули 2, де R_2 є воднем, з похідною кислоти формули R_5-COOH або з підхожим чином захищеною амінокислотою в присутності конденсувального агента, такого як дициклогексилкарбодіїмід або 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінон (EEDQ) в безводному органічному розчиннику. Більш прийнятні умови включають використання 1 - 4 - кратного надлишку кислоти або захищеної амінокислоти в сухому органічному розчиннику, такому як диметилформамід. Еквівалентну кількість EEDQ як правило використовують при кімнатній температурі протягом 15 годин,

Сполуки формули 3 доступні з природних джерел або можуть бути одержані за допомогою таких відомих способів синтезу з відомими антрациклінами або антрациклінонами в якості початкових продуктів.

Наприклад, 7- O -сахарид, в якому цукром є дауносамініл, може бути одержаний з природного джерела, такого як даунорубіцин, або може бути одержаний шляхом синтетичної модифікації.

Інші аглікони, функціоналізовані в положенні С-7, можуть бути одержані за допомогою добре відомих процедур.

Наприклад, похідні 7-О-ТНР формули 3 ($W = \text{OTHP}$) можуть бути одержані взаємодією аглікону формули 4



з 3,4-дигідро-2Н-піраном в органічному розчиннику і в присутності кислотного каталізатора при кімнатній температурі протягом 1 - 4 годин. Більш прийнятні умови включають розчинення аглікону формули 4 в дихлорметані та взаємодію його з 4 еквівалентами 3,4-дигідро-2Н-пірану в присутності каталітичної кількості камфорсульфонової або п-толуолсульфонової кислоти при кімнатній температурі протягом 4 годин. Похідну 7-О-ТНР виділяють промиванням реакційної суміші водним гідрокарбонатом натрію, водою і потім вилученням розчинника за пониженого тиску.

7-О-ацилпохідні формули 3 можуть бути одержані взаємодією аглікону формули 4 з підходящою карбоною кислотою, ангідридом карбоною кислоти або ацилхлоридом в органічному розчиннику в присутності основи при температурі від -10°C до кімнатної температури протягом 1 - 6 годин.

Наприклад, 7-О-ацетилпохідна формули 3 ($W = \text{O-COCH}_3$) може бути одержана взаємодією аглікону формули (4) з оцтовим ангідридом в органічному розчиннику, такому як дихлорметан і в присутності органічної основи, такої як піридин. Сполука може бути виділена осадженням неочищеного матеріалу в аполярному розчиннику, такому як гексан.

Деякі з вихідних продуктів для одержання сполук формули 2 є відомими, інші можуть бути одержані з відомих антрациклінів і антрациклінонів в якості вихідних продуктів за допомогою відомих процедур.

Наприклад, названі далі антрацикліни є відомими і можуть бути представлені тією ж самою формулою 3:

даунорубіцин (3a: $R_1 = \text{OCH}_3$, $W = \text{O-дауносамініл}$), 4-деметоксидаунорубіцин (3b: $R_1 = \text{H}$, $W = \text{O-дауносамініл}$), 4-амінодаунорубіцин (3c: $R_1 = \text{H}$, $W = \text{O-дауносамініл}$). Також відомі деякі 7-О-похідні формули 3, наприклад, 7-О-етоксикарбонілдауноміцинон (3d: $R_1 = \text{OCH}_3$, $M = \text{O-COOC}_2\text{H}_5$), 7-О-ТНР-дауноміцинон (3e: $R_1 = \text{OCH}_3$, $W = \text{O-THP}$), 7-О-ацетилдауноміцинон (3f: $R_1 = \text{OCH}_3$, $W = \text{O-COCH}_3$).

Сполуки даного винаходу характеризуються високою інгібувальною активністю відносно до утворення відкладень амілоїду амілоїдогенними білками та здатні індукувати руйнування існуючих відкладень амілоїду.

Термін амілоїдоз означає групу захворювань, загальною характеристикою яких є схильність певних білків агрегувати і осаджуватися в формі агрегатів нерозчинних фібрил у позаклітинному просторі. Агрегований білок може, таким чином, викликати структурне і функціональне пошкодження органів і тканин. Класифікація амілоїду та амілоїдозу нещодавно була переглянута у Bulletin of the World Health Organisation 1993, 71 (1), 105.

Усі різні типи амілоїду мають загальну ультраструктурну організацію у вигляді антипаралельних β -складчастих листів, незважаючи на той факт, що вони містять різноманітні субодиниці білків, які широко відрізняються [див.: Glenner G.G., New England J. Med. 1980, 302, 1283]. Амілоїдоз AL викликається своєрідними моноклональними легкими ланцюгами імуноглобуліну, які утворюють амілоїдні фібрили. Ці моноклональні легкі ланцюги продукуються моноклональними плазматичними клітинами з низьким мітотичним індексом, що відповідає за їх добре відому нечутливість до хіміотерапії. Злоякісність цих клітин полягає в їх білоксинтезуючій активності.

Клінічний розвиток цього захворювання залежить від селективності участі органу; прогноз може бути вкрай несприятливим у випадку інфільтрації серця (середнє виживання < 12 місяців) або більш доброякісним у випадку участі нирок (середнє виживання приблизно 5 років).

Молекули, які можуть блокувати або уповільнювати утворення амілоїду та збільшувати розчинність існуючих відкладень амілоїду,

представляються єдиною розумною надією для пацієнтів з амілоїдозом AL. Крім того, оскільки надмолекулярна організація фібрил амілоїду є однаковою для всіх типів амілоїду, доступність лікарського засобу, що перешкоджає утворенню амілоїду і збільшує розчинність існуючих відкладень, роблячи можливим виведення з організму за допомогою нормальних механізмів, могла б використовуватись при всіх типах амілоїдозу, у тому числі амілоїдозу центральної нервової системи, такого як хвороба Альцгеймера та інші патології.

Дійсно, одним з основних патологічних ознак хвороби Альцгеймера (ХА), синдрому Дауна, *Dementia pugilistica* і амілоїдної церебральної ангіопатії є відкладення пептиду з 39 - 43 амінокислот, що називається амілоїдним β-пептидом (Aβ), у формі нерозчинних стійких до протеаз амілоїдних відкладень в паренхімі та на стінках судин мозку. Цей маркер пов'язаний з втратою нервових клітин в корі головного мозку, лімбічних ділянках, і підкоркових ядрах. Деякі дослідження показали, що селективне пошкодження різних нейронних систем і втрата синапсу в лобній корі переднього мозку корелюють із зниженням пізнавальної функції. Патогенез і молекулярна основа цих нейродегенеративних процесів в ХА не цілком зрозумілі, але осадження Aβ-пептидів у формі відкладень амілоїду в мозку, можливо, відіграє центральну роль у генезі цього захворювання. Насправді, нейротоксичні ефекти *in vitro* Aβ-пептидів на різних клітинних системах, у тому числі первинних культивованих нейронах, повідомлялися багатьма дослідниками [Yankner et al., Science 1989, 245, 417; Roher et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 174, 572; Koh et al., Brain Res. 1990, 533, 315; Copani et al., NeuroReport 1991, 2, 763; Mattson et al., J. Neurosci. 1992, 12, 376; Mattson et al., Brain Res. 1993, 621, 35; Pike et al., J. Neurosci. 1993, 13, 1676].

Крім того, сегрегація родинної ХА з мутаціями в гені білка-попередника амілоїду (APP) припускає потенційну патогенетичну функцію відкладення β-амілоїду в ХА [Mullan M. Et al, TINS 1993, 16, 392]. Дійсно, розчинна форма Aβ-пептидів продукується *in vivo* та *in vitro* як результат нормального клітинного метаболізму [Haass et al. Nature 1993, 359, 322].

Нейротоксичність Aβ-пептидів пов'язували з їх фібрилогенними властивостями. Дослідження з синтетичними пептидами свідчать про те, що нейрони гіпокампу ніяк не реагували при витримуванні із свіжим розчином Aβ-40 або Aβ-42 протягом 24 годин, тоді як їх життєздатність зменшувалася при витримуванні їх з Aβ-40 або Aβ-42, які попередньо зберігались в сольових розчинах протягом 2 - 4 днів при 37°C для агрегації пептидів [Lorenzo and Yankner PNAS 1994, 91, 12243].

З іншого боку, не-конгофільні "преамілоїдні" утворення, що містять неагреговані Aβ-пептиди, не були зв'язані з зміною нейронів [Tagliavini et al., Neurosci Lett. 1988, 93, 191].

Нейротоксичні і фібрилогенні властивості повнорозмірних Aβ-пептидів були також виявлені в більш короткому фрагменті, який включає в себе 25 - 35 залишків (Aβ25-35) послідовності Aβ. Тривале, але не різке експонування нейронів гіпокампу з мікромольною концентрацією Aβ25-35 індукувало некроз нервових клітин активацією механізму запрограмованої смерті клітин, відомої як апоптоз [Forloni et al., NeuroReport 1993, 4, 523]. В цьому випадку нейротоксичність також була пов'язана з самоагрегувальною властивістю Aβ25-35.

Інші нейродегенеративні розлади, такі як губчаста енцефалопатія (ГЕ), характеризуються некрозом нервових клітин і позаклітинним відкладенням амілоїду, який у цьому випадку відбувається з білка Пріону (PrP). По аналогії з спостереженням, що β-амілоїд є нейротоксичним, досліджували дії синтетичних пептидів, гомологічних різним сегментам PrP, на життєздатність первинних щурячих нейронів гіпокампу. Тривале нанесення пептиду, що відповідає фрагменту PrP 106-126, індукувало некроз нейронів за механізмом апоптозу, тоді як за тих самих умов неупорядковано зібрана послідовність PrP 106-126 не знижувала життєздатності клітин [Forloni et al., Nature 1993, 362, 543]. Було показано, що PrP 106-126 є високофібрилогенним *in vitro* і при забарвленні Конго червоним агрегати пептиду виявляють зелене подвійне променезаломлення, яке свідчить про β-листову конформацію, характерну для амілоїду.

Здатність сполук формули 1 інгібувати утворення амілоїдних фібрил оцінювали за допомогою тестів з світлорозсіянням і з тіофлавіном Т.

Тест світлорозсіяння виконували, як описано нижче.

Aβ25-35	(GSNKGAILGLH)	i	PrP	106-126
(KTNMKH MAGAAAAGAVVGGLG)	синтезували	за	допомогою	

твердофазної хімії з використанням приладів 430A Applied Biosystems Instruments і очищали обернено-фазовою ВРХ (Beckman Inst. mod 243) згідно з Forloni et al., Nature 1993, 362, 543.

Світлорозсіяння розчинів пептидів оцінювали за допомогою спектрофлуориметрії (Perkin Elmer LS 50B), збудження і емісію спостерігали при 600нм.

При розчиненні А β -фрагменту 25-35 і PrP 106-126 в концентрації 0,5 - 1мг/мл (0,4 - 0,8мМ і 0,2 - 0,4мМ, відповідно) в розчині 10мМ фосфатного буферу рН 5, вони спонтанно агрегують в межах години.

При доданні сполук формули 1 до розчинів пептидів в еквімолярній концентрації спостерігали запобігання агрегації.

Тест з тіофлавіном Т вимірює здатність тест-сполуки інгібувати агрегацію пептиду в амілоїдні фібрили. Утворення амілоїду визначали кількісно за флуоресценцією тіофлавіну Т. Тіофлавін Т зв'язується специфічно з фібрилами амілоїду і це зв'язування спричинює зміщення в його спектрах поглинання і емісії: інтенсивність сигналу флуоресценції прямо пропорційна масі утвореного амілоїду.

Цей тест проводили, як описано нижче.

Вихідні розчини пептиду А β 25-36 готували розчиненням ліофілізованого пептиду в диметилсульфоксиді (ДМСО) при концентрації 7,07мг/мл.

Аліквоти цього розчину розчиняли в 50мМ фосфатному буфері, рН 5, так щоб одержати кінцеву концентрацію пептиду 100мкМ, та інкубували протягом 24 годин при 25°C з 30мкМ тест-сполукою, або без неї, в кінцевому об'ємі 113мкл. Сполуки попередньо розчиняли в ДМСО при концентрації 3,39мМ і потім розбавляли водою таким чином, щоб мати менше 3% ДМСО (об/об) в інкубаційних сумішах.

Вимірювання флуоресценції проводили, як описано Naiki et al., Anal. Biochem. 1989, 177, 244 і H. Levin III, Pritein Sci. 1993, 2, 404. Коротко, інкубовані проби розбавляли при концентрації пептиду 8мг/мл в 50мМ натрій-цитратному буфері, рН 5, що містить 47мМ тіофлавін Т в кінцевому об'ємі 1,5мл. Флуоресценцію вимірювали з збудженням при 420нм і емісією при 490нм в спектрофотометрі Kontron fluorescence spectrophotometer і одержували середні величини після віднімання фонові флуоресценції 47мМ ThT.

Результати виражали у вигляді відносної флуоресценції, тобто у вигляді відсотка флуоресценції пептиду А β 25-35, інкубованого окремо (контролю).

Сполуки 1 зменшували флуоресценцію тіофлавіну Т до 90% при спільному інкубуванні з розчином пептиду, і було виявлено, що їх токсичність була дуже незначною. Активність сполук, описаних в даному патенті, показана також їх протидією агрегації пептиду А β 1-40 в мономерній формі, що запускається затравкою. Активність описаних сполук оцінювали згідно з процедурою, яку описано нижче.

Початковий розчин мономера пептиду А β 1-40 готують розчиненням цього пептиду в диметилсульфоксиді при концентрації 33,33мг/мл. Цей вихідний розчин додатково розбавляють 1 : 11,5 диметилсульфоксидом. Потім цей розчин розбавляють 10мМ фосфатним буфером, рН 7,4, що містить 150мМ хлорид натрію, з одержанням тест-розчину.

В пробірку Епендорфа, що містить 47мкл розчину мономера пептиду А β 1-40, додають 3мкл 830мкМ водного розчину тест-сполуки, що містить 66,4мкМ, в розрахунку на вміст мономера А β 1-40, попередньо утворених оброблених ультразвуком фібрил А β 1-40: одержаний розчин є 20мкМ відносно до мономера А β 1-40, 50мкМ відносно до тест-сполуки і містить 4мкМ, в розрахунку на вміст мономера А β 1-40, передутворених оброблених ультразвуком фібрил. Агрегації дають відбуватися протягом двох годин при 37°C. Потім суспензію центрифугують при 15000об/хвил протягом 15 хвилин при +4°C, супернатант збирають і мономер А β 1-40 вимірюють кількісно за допомогою ВРХ.

Активність деяких репрезентативних сполук подано в таблиці. Активність виражено у вигляді відсотка інгібування агрегації 20мкМ розчину мономера А β 1-40, що стимулювалася 4мкМ, в розрахунку на вміст мономера А β 1-40, попередньо утвореними обробленими ультразвуком фібрилами.

Таблиця

Сполука	% інгібування
1a	22,9
1c	36,0

1e	26,2
1p	31,7
1q	24,2
1ac-l	54,2

Сполуки даного винаходу можуть використовуватись для приготування лікарських засобів для попередження, для припинення або для уповільнення утворення чи для індукування деградації відкладень амілоїду, що утворюються різними амілоїдогенними білками. Таким чином, сполуки даного винаходу можуть використовуватись при профілактиці і лікуванні різних типів амілоїдозних захворювань. Амілоїдозні захворювання включають в себе периферійні амілоїдозы, подібні до амілоїдозу AL, амілоїдозы центральної нервової системи, подібні до хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна, губчастим енцефалопатіям тощо.

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль в якості активного інгредієнта, разом з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або іншою домішкою, якщо необхідно.

Також запропоновано сполуку формули (1), визначену вище, або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні організму людини чи тварини. Крім того, даний винахід стосується застосування сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для лікування захворювання, пов'язаного з амілоїдозом.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули 1 або її солі, можуть бути приготувані у звичайні способи з використанням узвичаєних нетоксичних фармацевтичних носіїв або розріджувачів у різноманітних дозованих формах і для різних шляхів введення.

Зокрема, сполуки формули 1 можуть вводитися:

А) перорально, наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, лепішок, водної або олійної суспензії, диспергованих порошків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул чи сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути приготувані згідно з будь-яким способом, відомим у даній області, для приготування фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або кілька агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджувальних агентів, агентів, що покращують смак і запах, забарвлюючих агентів і консервантів для забезпечення фармацевтично добірних та смачних препаратів.

Таблетки містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, що придатні для приготування таблеток. Цими наповнювачами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактозу, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі та дезінтегруючі агенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль, желатин або аравійська камедь, і змочувальні агенти, наприклад, стеарат магнію або стеаринова кислота чи тальк. Таблетки можуть не мати покриття або вони можуть бути покриті відомими способами для уповільнення руйнування їх і усмоктування в шлунково-кишковому тракті та забезпечення завдяки цьому тривкої дії протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може використовуватись такий матеріал для уповільнення дії, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат.

Препарат для перорального застосування може бути також представлений у вигляді твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію чи каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з водою або олійним середовищем, наприклад, арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією. Водні суспензії містять активні речовини в суміші з наповнювачами, підходящими для виготовлення водних суспензій.

Такими наповнювачами є суспендувальні агенти, наприклад, натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідрокси-, пропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і аравійська камедь; диспергувальними або змочувальними агентами можуть бути наявні в природі фосфатиди, наприклад, лецитин, або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад, стеарат поліоксіетилену, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюжковими аліфатичними спиртами, наприклад,

гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, одержаними з жирних кислот і гекситу, такі як моноолеат поліоксіетиленсорбіту, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, виробленими з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, моноолеат поліетиленсорбітану.

Зазначені вище водні суспензії можуть також містити один чи кілька консервантів, наприклад, етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один чи кілька забарвлюючих агентів, один чи кілька агентів, що покращують смак і запах, або один чи кілька підсолоджувальних агентів, таких як сахароза або сахарин. Олійна суспензія може готуватись суспендуванням активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Олійні суспензії можуть містити загущувач, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Можуть додаватись підсолоджувальні агенти, такі як названі вище, та і агенти, що покращують смак і запах, для забезпечення смачної пероральної композиції.

Ці композиції можуть зберігатися шляхом додання аутооксиданту, такого як аскорбінова кислота. Дисперговані порошки і гранули, придатні для одержання водної суспензії шляхом додання води, містять активний інгредієнт в суміші з диспергувальним або змочувальним агентом, суспендувальним агентом і одним чи кількома консервантами. Приклади підходящих диспергувальних або змочувальних агентів вже наведені вище. Можуть також бути присутні додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувальні агенти, агенти, які покращують смак та запах.

Фармацевтичні композиції відповідно до цього винаходу можуть бути також у формі емульсії типу масло-у-воді, Масляною фазою може бути рослинна олія, наприклад, оливкова олія чи арахісова олія, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін, чи їх суміші.

Придатними емульгувальними агентами можуть бути природні камеді, наприклад, аравійська камедь або трагакантова камедь, природні фосфатиди, наприклад, соя, лецитин і ефіри чи неповні ефіри, продуктовані з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, моноолеат сорбітану, і продукти конденсації вищезазначених неповних ефірів з етиленоксидом, наприклад, моноолеат поліоксіетиленсорбітану. Емульсія може також містити підсолоджувальні агенти та агенти, що покращують смак і запах. Можуть бути приготовані сиропи й еліксири з підсолоджувальними агентами, наприклад, гліцерином, сорбітом або сахарозою. Такі препарати можуть також містити засіб, що зменшує подразнення, консервант та агенти, що покращують смак і запах.

В) Парентерально, або підшкірно чи внутрішньовенне або внутрішньом'язово чи внутрішньогруднинно, або в інфузійні способи, у формі стерильної ін'єкційної водної чи маслянистої суспензії. Ці фармацевтичні композиції можуть бути в формі стерильних ін'єкційних водних або маслянистих суспензій.

Така суспензія може бути приготована згідно з відомими в даній області способами з використанням придатних диспергувальних або змочувальних агентів та суспендувальних агентів, що були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат може бути також стерильним ін'єкованим розчином або суспензією в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятих носіїв і розчинників, що можуть застосовуватись, - вода, розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла як правило використовують в якості розчинника або суспендувального середовища.

З цією метою узвичаєним є застосування будь-яких м'яких нелетких масел, у тому числі синтетичних моно- або дигліцеридів. Крім того, у приготуванні ін'єкційних розчинів використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

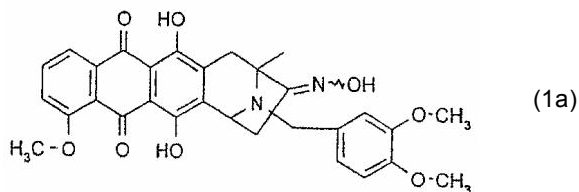
Даний винахід стосується далі способу лікування людини або тварини, наприклад, ссавця, який страждає на захворювання амілоїдозу або схильного до цього захворювання, який передбачає введення йому нетоксично і терапевтичне ефективною кількістю сполуки формули 1 або її фармацевтичне прийнятною солі.

Звичайною денною дозою є доза від ~ 0,1 до ~ 50мг на кг ваги тіла, відповідно до активності конкретної сполуки, віку, ваги і стану суб'єкту, який проходить лікування, типу і тяжкості захворювання і частоти та шляху введення; більш прийнятні денні рівні дози знаходяться в межах 5мг - 2г. Кількість активного інгредієнта, що може комбінуватись з речовинами-носіями для одержання дозованої форми для одного

прийому, буде змінюватись залежно від хазяїна, який проходить лікування, та конкретного способу введення. Наприклад, композиція, призначена для перорального введення, може містити від 5мг до 2г активного агента, компаундованого з підходящою і зручною кількістю речовини-носія, яка може бути в кількості, що варіює від ~5 до ~95 відсотків всієї композиції. Дозовані стандартні форми як правило містять від ~5мг до ~500мг активного інгредієнта.

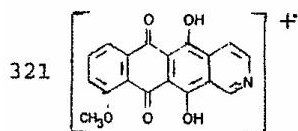
Наведені далі приклади ілюструють винахід без його обмеження.

Приклад 1: Оксим. 8-N-(3,4-диметоксibenзил)антразалону (1a)



Стадія 1

Даунорубіцин (3a, 1,58г, 3ммоль) розчиняли в сухому піридині (20мл), додавали 3,4-диметоксibenзиламін (2г, 12ммоль) і витримували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім до реакційної суміші додавали водну 1н HCl (400мл) і екстрагували дихлорметаном (200мл). Органічну фазу промивали водою (2 x 200мл), сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували до невеликого об'єму за пониженого тиску і флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші толуол-ацетон (9 : 1 за об'ємом) в якості системи елюції з одержанням 1г 8-N-(3,4-диметоксibenзил)антразалону 2a ($R_1 = \text{OCH}_3$, R_2 3,4-диметоксibenзил). ТШХ на пластинці силікагелю F₂₅₄ (Merck), система елюції дихлорметан-ацетон (95 : 5 за об'ємом) $R_f = 0,56$ FAB-MS(+) : m/z 530 [M]⁺ 380 [M-CH₂(C₆H₅)(OCH₃)₂ + 2H]⁺;



¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ:

1,43 (с, 3H, CH₃); 2,34 (д, J=17,5Гц, 1H, CH(H)-12); 2,66, 2,77 (два дублети, J=19,4Гц, 2H, CH₂-10); 2,81 (дд, J=7,3, 17,5Гц, 1H, CH(H)-12); 3,24, 3,79 (два дублети, J=12,8Гц, 2H, N-CH₂-Ph); 3,85, 3,86 (2хс, 6H, 2хOCH₃); 4,08 (с, 3H, 4-OCH₃); 4,77 (д, J=7,3Гц, 1H, H-7); 6,6-6,8 (м, 3H, ароматичні водні); 7,38 (д, J=7,6Гц, 1H, H-3); 7,77 (дд, J=7,6, 7,8Гц, 1H, H-2); 8,03 (д, J=7,8Гц, 1H, H-1); 13,22 (с, 1H, OH-11); 13,50 (с, 1H, OH-6).

Стадія 2

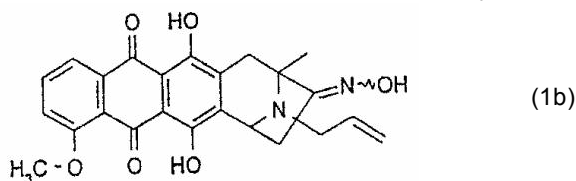
Розчин 8-N-(3,4-диметоксibenзил)антразалону 2a (1г, 1,89ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (0,2г, 2,83ммоль) і ацетатом натрію (0,38г, 2,83ммоль) і нагрівали при температурі дефлегмації протягом трьох годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчин концентрували до невеликого об'єму, додавали діетиловий ефір і осаджений оксим (1a) збирали: 0,55г (вихід 54%).

FAB-MS: m/z 545 [M+H]⁺; 151 [C₉H₁₁O₂]⁺

¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ:

1,55 (с, 3H, CH₃); 2,68 (д, J=16,9Гц, 1H, CH(H)-12); 2,77, 2,87 (два дублети, J=19,3Гц, 2H, CH₂-10); 2,81 (дд, J=5,7, 16,9Гц, 1H, CH(H)-12); 3,15, 3,78 (два дублети, J=12,7Гц, 2H, N-CH₂-Ar); 3,83, 3,85 (два синглети, 6H, два OCH₃); 4,07 (с, 3H, 4-OCH₃); 4,60 (д, J=5,7Гц, 1H, H-7); 6,6-6,8 (м, 3H, ароматичні водні); 7,04 (с, 1H, C=NOH); 7,37 (дд, J=1,1, 8,6Гц, 1H, H-3); 7,76 (дд, J=7,7, 8,6Гц, 1H, H-2); 8,02 (дд, J=1,1, 7,7Гц, 1H, H-1); 13,26, 13,51 (два синглети, 2H, фенольний OH).

Приклад 2: Оксим 8-N-алілантразалону (1b)



Стадія 1

Даунорубіцин (3a, 1,58г, 3ммоль) реагував з аліламіном (0,9г,

12ммоль), як описано для одержання 2a в прикладі 1. Неочищений матеріал флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші дихлорметану й ацетону (98 : 2 за об'ємом) в якості системи елюції з одержанням 0,85г 8-N-алілантразалону 2b ($R_1=OCH_3$, $R_2=аліл$).

ТШХ на пластинці силікагелю F₂₅₄ (Merck), система елюції дихлорметан-ацетон (95 : 5 за об'ємом) $R_f=0,1$

¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ:

1,37 (с, 3H, CH₃); 2,41 (д, J=17,6Гц, 1H, CH(H)-12); 2,64 (м, 2H, CH₂-10); 2,88 (дд, J=7,2, 17,6Гц, 1H, CH(H)-12); 2,8-3,4 (м, 2H, CH₂CH=CH₂); 4,04 (с, 3H, 4-OCH₃); 5,0-5,2 (м, 2H, CH₂CH=CH₂); 5,90 (м, 1H, CH₂CH=CH₂); 7,37 (д, J=8,4Гц, 1H, H-3); 7,75 (дд, J=7,6, 8,4Гц, 1H, H-2); 8,00 (д, J=7,6Гц, 1H, H-1); 13,0, 13,5 (2хс, 2H, OH-6 + OH-11).

Стадія 2

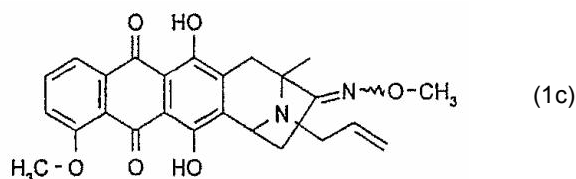
Розчин 8-N-алілантразалону 2b (1,5г, 3,58ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (0,41г, 5,8ммоль) і ацетатом натрію (0,47г, 5,8ммоль) та нагрівали при температурі дефлегмації протягом трьох годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли й сушили над безводним сульфатом натрію. Розчин концентрували до невеликого об'єму, додавали н-гексан і осаджений оксим (1b). Збирали: 1,2г (вихід 77%).

FAB-MS: m/z 435 [M+H]⁺

¹H-NMP (200МГц, CDCl₃) δ:

1,48 (с, 3H, CH₃); 2,6-3,0 (м, 5H, CH₂-12 + CH₂-10 + CH(H)N); 3,30 (м, 1H, CH(H)N); 4,06 (с, 3H, 4-OCH₃); 4,83 (д, J=6,4Гц, 1H, H-7); 5,02 (д, J=17,1Гц, 1H, CH=CH (H-транс)); 5,09 (д, J=10,1Гц, 1H, CH=CH (H-цис)); 5,90 (м, 1H, NCH₂CH=CH₂); 7,08 (с, 1H, C=N-OH); 7,35 (д, J=8,4Гц, 1H, H-3); 7,74 (дд, J=7,7, 8,4Гц, 1H, H-2); 7,99 (д, J=7,7Гц, 1H, H-1); 13,20, 13,55 (два синглети, 2H, фенольний OH).

Приклад 3 О-метилоксим 8-N-алілантразалону (1c)



Розчин 8-N-алілантразалону 2b, одержаного, як описано в прикладі 2, (0,5г, 1,19ммоль) в 15мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-метилгідроксиламіну (0,2г, 2,38ммоль) і ацетатом натрію (0,2г, 2,38ммоль) та нагрівали при температурі дефлегмації протягом чотирьох годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли і сушили над безводним сульфатом натрію. Реакційну суміш флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші циклогексан-етилацетат (80 : 20 за об'ємом) з одержанням 0,15г (вихід 28%) сполуки 1c. ТШХ на пластинці силікагелю F₂₅₄ (Merck), система елюції циклогексан-етилацетат (50 : 50 за об'ємом) $R_f=0,37$.

ESI-MS: m/z 449 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ:

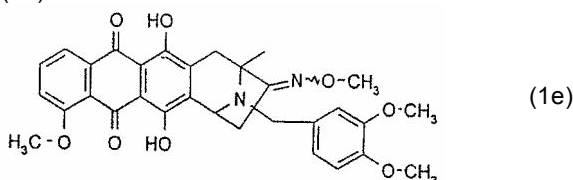
1,50 (с, 3H, CH₃); 2,64 (д, J=17,5Гц, 1H, CH(H)-12); 2,72, 2,82 (два дублети, J=19,2Гц, 2H, CH₂-10); 2,84 (дд, J=6,8, 17,5Гц, 1H, CH(H)-12); 2,55, 3,30 (два мультиплети, 2H, N-CH₂CH=CH₂); 3,79 (с, 3H, N-OCH₃); 4,07 (с, 3H, 4-OCH₃); 4,80 (д, J=6,8Гц, 1H, H-7); 5,05 (м, 2H, CH₂CH=CH₂); 5,89 (м, 1H, CH₂CH=CH₂); 7,36 (дд, J=0,8, 8,5Гц, 1H, H-3); 7,75 (дд, J=7,7, 8,5Гц, 1H, H-2); 8,01 (дд, J=0,8, 7,7Гц, 1H, H-1) 4 13,23, 13,56 (два с, 2H, OH-6 + OH-11).

Діючи, як описано в попередніх прикладах, можна також одержати такі сполуки.

Приклад 4:

О-бензилоксим 8-N-алілантразалону, 1d ($R_1 = OCH_3$, $R_2 = аліл$, $R_3 = OCH_2Ph$);

Приклад 5: О-метилоксим 8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалону (1e)



Розчин 8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалону 2a (1г, 1,88ммоль), одержаного, як описано в прикладі 1, в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-метилгідроксиламіна (0,62г, 7,42ммоль) і ацетатом натрію (1,01г, 7,42ммоль) і нагрівали при температурі дефлегмації протягом 24 годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і випарювали. Залишок розтирали з діетиловим ефіром і фільтрували з одержанням 0,69г (вихід 65%) сполуки 1e. Сполуку 1e перетворювали на гідрохлоридну сіль доданням розчину хлористоводневої кислоти в метанолі до розчину цієї сполуки в дихлорметані і осаджували гідрохлоридну сіль діетиловим ефіром.

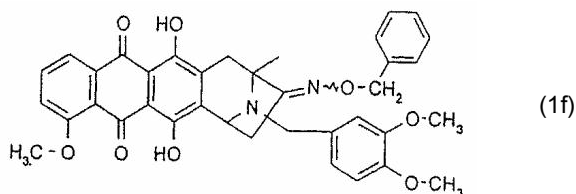
ESI-MS: m/z 559 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆, T = 55°C) δ:

1,52 (с, 3H, CH₃); 2,2-3,8 (м, 6H, CH₂-12 + CH₂-10 + NCH₂-Ar); 3,65, 3,70, 3,71 (три синглети, 9H, три OCH₃); 3,95 (с, 3H, 4-OCH₃); 4,47 (с, 1H, H-7); 6,7-6,9 (м, 3H, C₆H₃-(OCH₃)₂); 7,60 (м, 1H, H-3); 7,88 (м, 1H, H-1 + H-2); 13,00, 13,41 (два синглети, 2H, OH-6 + OH-11).

Приклад 6:

О-бензилоксим 8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалону (1f)



Розчин 8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалону 2a (0,5г, 0,94ммоль), одержаного, як описано в прикладі 1, в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-бензилгідроксиламіну (0,30г, 1,88ммоль) і ацетатом натрію (0,26г, 1,88ммоль) та нагрівали при температурі дефлегмації протягом 12 годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до невеликого об'єму. Реакційну суміш флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші дихлорметан-ацетон (95 : 5 за об'ємом) з одержанням 0,30г (вихід 50%) сполуки 1f.

ESI-MS: m/z 635 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ:

1,54 (с, 3H, CH₃); 2,64 (д, J=17,6 Гц, 1H, CH(H)-12); 2,76, 2,88 (два дублети, J=19,3Гц, 2H, CH₂-10); 2,82 (дд, J=5,9, 17,6Гц, 1H, CH(H)-12); 3,16, 3,77 (два дублети, J=12,7Гц, 2H, N-CH₂-Ar); 3,84, 3,86 (два синглети, 6H, два OCH₃); 4,08 (с, 3H, 4-OCH₃); 4,57 (д, J=5,9Гц, 1H, H-7); 5,03 (м, 2H, OCH₂Ph); 6,74 (м, 3H, C₆H₃-(OCH₃)₂); 7,26 (м, 5H, Ph); 7,36 (м, 1H, H-3); 7,78 (дд, J=9,0Гц, 1H, H-2); 8,04 (д, J=9,0Гц, 1H, H-1); 13,29, 13,50 (два синглети, 2H, OH-6 + OH-11).

Приклад 7:

О-метилоксим 8-N-бензилантразалону, 1g (R₁ = OCH₃, R₂ = бензил, R₃ = OCH₃);

Приклад 8:

О-бензилоксим 8-N-бензилантразалону, 1h (R₁ = OCH₃, R₂ = бензил, R₃ = OCH₂Ph);

Приклад 9:

О-метилоксим 8-M-(4-трифторметилбензил)антразалону, 1i (R₁ = OCH₃, R₂ = 4-трифторметилбензил, R₃ = OCH₃);

Приклад 10:

О-бензилоксим 8-N-(4-трифторметилбензил)антразалону, 1l (R₁ = OCH₃, R₂ = 4-трифторметилбензил, R₃ = OCH₂Ph);

Приклад 11:

Оксим 8-N-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензил)антразалону, 1m (R₁ = OCH₃, R₂ = 3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензил, R₃ = OH);

Приклад 12:

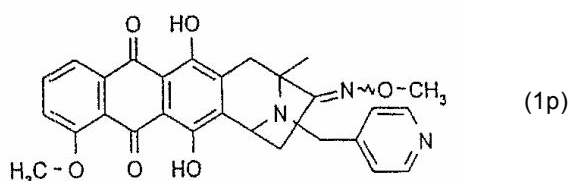
О-метилоксим 8-N-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензил)антразалону, 1m (R₁ = OCH₃, R₂ = 3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензил, R₃ = OCH₃);

Приклад 13:

О-бензилоксим 8-N-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензил)антразалону, 1o (R₁ = OCH₃, R₂ = 3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензил, R₃ = OCH₂Ph);

Приклад 14:

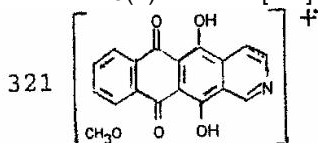
О-метялоксим 8-N-(4-піридилметил)антразалону (1p)



Стадія 1

Даунорубіцин (3a, 1,58г, 3ммоль) розчиняли в сухому піридині (20мл), додавали 4-амінометилпіридин (1,2г, 12ммоль) і витримували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім до реакційної суміші додавали водну 1н HCl (400мл) і екстрагували дихлорметаном (200мл). Органічну фазу промивали водою (2 x 200мл), сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували до невеликого об'єму за пониженого тиску і флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші толуол-ацетон (9 : 1 за об'ємом) в якості системи елюції з одержанням 0,95г (вихід 67%) 8-N-(4-піридилметил)антразалону 2c ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = 4$ -піридилметил).

FAB-MS(+): m/z 471 $[\text{MH}]^+$; 380 $[\text{M}-\text{CH}_2 (\text{C}_5\text{H}_4\text{N}) + 2\text{H}]^+$;



$^1\text{H-NMR}$ (400МГц, CDCl_3) δ :

1,39 (с, 3H, CH_3); 2,50 (д, $J=17,9\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 2,78 (с, 2H, CH_2-10); 2,96 (дд, $J=7,3$, 17,9Гц, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 3,70, 4,07 (два дублети, $J=16,7\text{Гц}$, 2H, $\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{Py}$); 4,07 (с, 3H, OCH_3); 4,76 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-7$); 7,40 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-3$); 7,79 (дд, $J=7,3\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-2$); 7,89 (д, $J=6,0\text{Гц}$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$); 8,02 (д, $J=7,7\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-1$); 8,70 (д, $J=6,0\text{Гц}$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$); 13,14 (с, 1H, $\text{OH}-11$); 13,45 (с, 1H, $\text{OH}-6$).

Стадія 2

Розчин 8-N-(4-піридилметил)антразалону 2c (0,5г, 1,06ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-метилгідроксиламіну (0,18г, 2,15ммоль) і ацетатом натрію (0,29г, 2,15ммоль) та нагрівали при температурі дефлегмації протягом 12 годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до невеликого об'єму. Залишок флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші дихлорметан-ацетон (80 : 20 за об'ємом) з одержанням 0,18г (вихід 34%) сполуки 1p.

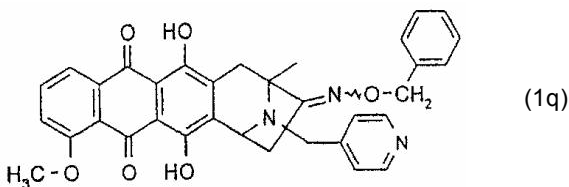
ESI-MS: m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (200МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

1,41 (с, 3H, CH_3); 2,48 (д, $J=19,0\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}(\text{H})-10$); 2,54 (д, $J=17,1\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 2,90 (м, 2H, $\text{CH}(\text{H})-12 + \text{CH}(\text{H})-10$); 3,51, 4,08 (два дублети, $J=17,5\text{Гц}$, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{Py}$); 3,72 (с, 3H, $\text{N}-\text{OCH}_3$); 3,94 (с, 3H, $4-\text{OCH}_3$); 4,48 (д, $J=6,3\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-7$); 7,60 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$); 7,84 (м, 2H, $\text{H}-1 + \text{H}-2$); 8,67 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$); 13,03, 13,48 (два синглети, 2H, $\text{OH}-6 + \text{OH}-11$).

Приклад 15:

О-бензилоксим 8-N-(4-піридилметил)антразалону (1q)



Розчин 8-N-(4-піридилметил)антразалону 2c (0,5г, 1,06ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-бензилгідроксиламіну (0,4г, 2,51ммоль) і ацетатом натрію (0,34г, 2,51ммоль) та нагрівали при температурі дефлегмації протягом 6 годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до невеликого об'єму. Залишок флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші дихлорметан-ацетон (80 : 20 за об'ємом) з одержанням 0,19г (вихід 31%) сполуки 1q.

ESI-MS: m/z 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (200МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

1,40 (с, 3H, CH_3); 2,47 (д, $J=17,0\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 2,50, 2,89 (два дублети, $J=18,8\text{Гц}$, 2H, CH_2-10); 2,85 (дд, $J=6,8$, 17,0Гц, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$);

3,20, 3,90 (два дублети, $J=15,0\text{Гц}$, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-Py}$); 3,93 (с, 3H, 4- OCH_3); 4,39 (д, $J=6,8\text{Гц}$, 1H, H-7); 4,96 (с, 2H, OCH_2Ph); 7,23 (м, 7H, Ph + $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$); 7,60 (м, 1H, H-3); 7,87 (м, $\text{H-1} + \text{H-2}$); 8,43 (дд, $J=1,7$, 4,3Гц, 2H, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$); 13,00, 13,40 (широкі сигнали, 2H, $\text{OH-6} + \text{OH-11}$).

Приклад 16:

N,N-диметилгідрозон 8-N-алілантразалону, 1r ($\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_2 = \text{аліл}$, $\text{R}_3 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$);

Приклад 17:

4-метилпіперазинілгідрозон 8-N-(4-піридинметил)антразалону, 1s: ($\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_2 = 4\text{-піридинметил}$, $\text{R}_3 = 4\text{-метилпіперазиніл}$);

Приклад 18:

4-морфолінілгідрозон 8-N-(4-піридинметил)антразалону, 1t: ($\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_2 = 4\text{-піридинметил}$, $\text{R}_3 = 4\text{-морфолініл}$);

Приклад 19:

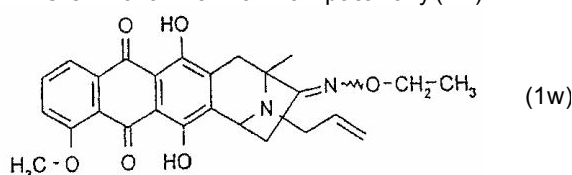
О-метилоксим 4-деметокси-8-N-(4-піридинметил)антразалону, 1u ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = 4\text{-піридинметил}$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$);

Приклад 20:

О-метилоксим 8-N-(3-бромбензил)антразалону, 1v ($\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_2 = 3\text{-бромбензил}$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$).

Приклад 21

О-етилоксим 8-N-алілантразалону (1w)



Розчин 8-N-алілантразалону 2b (0,6г, 1,43ммоль), одержаного, як описано в прикладі 2, в 15мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-етилгідроксиламіну (0,27г, 2,77ммоль) і ацетатом натрію (0,36г, 2,77ммоль) і нагрівали при температурі дефлегмації протягом чотирьох годин. Розчинник випарювали. Залишок примішували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до невеликого об'єму. Реакційну суміш флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші циклогексан-етилацетат (90 : 10 за об'ємом) з одержанням 0,43г (вихід 65%) сполуки 1w.

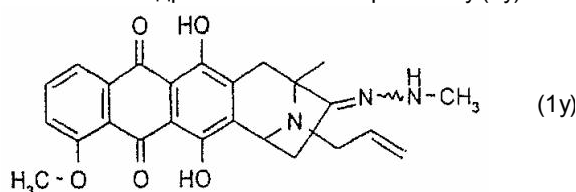
ESI-MS: m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400МГц, CDCl_3) δ :

1,18 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H, OCH_2CH_3); 1,50 (с, 3H, CH_3); 2,64 (д, $J=16,5\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{-12}$); 2,70, 2,80 (два дублети, $J=18,0\text{Гц}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-10}$); 2,75, 3,30 (два мультиплети, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH=CH}_2$); 2,84 (дд, $J=6,4$, 16,5Гц, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{-12}$); 4,04 (м, 2H, $\text{N-OCH}_2\text{CH}_3$); 4,08 (с, 3H, 4- OCH_3); 4,82 (д, $J=6,8\text{Гц}$, 1H, H-7); 5,10 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$); 5,90 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$); 7,37 (дд, $J=1,1$, 6,8Гц, 1H, H-3); 7,75 (дд, $J=7,9$, 8,6Гц, 1H, H-2); 8,02 (дд, $J=1,1$, 7,9Гц, 1H, H-1); 13,24, 13,56 (два синглети, 2H, $\text{OH-6} + \text{OH-11}$).

Приклад 22

N-метилгідрозон 8-N-алілантразалону (1y)



Розчин 8-N-алілантразалону 2b (0,5г, 1,19ммоль), одержаного, як описано в прикладі 2, в 15мл етанолу обробляли N-метилгідрозином (0,45г, 9,52ммоль) і нагрівали при температурі дефлегмації протягом 24 годин. Розчинник випарювали. Залишок примішували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до невеликого об'єму. Реакційну суміш флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші дихлорметан-метанол (95 : 5 за об'ємом) з одержанням 0,31г (вихід 58%) сполуки 1y.

ESI-MS: m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

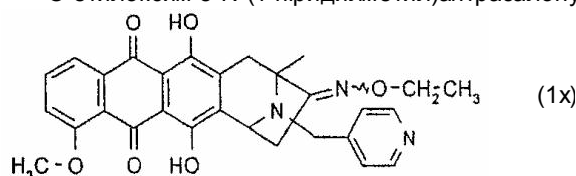
$^1\text{H-NMR}$ (200МГц, CDCl_3) δ :

1,45 (с, 3H, CH_3); 2,35 (д, $J=16,2\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{-12}$); 2,68 (дд, $J=6,4$, 16,2Гц, 1H, $\text{CH}(\text{H})\text{-12}$); 2,72 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-10}$); 2,70, 3,30 (два мультиплети, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH=CH}_2$); 2,88 (с, 3H, NHCH_3); 4,08 (с, 3H, 4- OCH_3); 4,88 (д, $J=6,4\text{Гц}$, 1H, H-7); 5,10 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$); 5,90 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$);

7,36 (дд, J=0,9, 8,5Гц, 1H, H-3); 7,75 (дд, J=7,7, 8,5Гц, 1H, H-2); 8,01 (дд, J=0,9, 7,7Гц, 1H, H-1); 13,21, 13,59 (два с, 2H, OH-6 + OH-11).

Приклад 23:

О-етилноксид 8-N-(4-піридилметил)антразалону (1x)



Розчин 8-N-(4-піридилметил)антразалону 2с (0,5г, 1,06ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-етилгідроксиламіну (0,4г, 4,1ммоль) і ацетатом натрію (0,56г, 4,1ммоль) та нагрівали при температурі дефлегмації протягом 16 годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та випарювали. Залишок розтирали з сумішшю етанолу і діетилового ефіру, фільтрували і промивали тією ж самою сумішшю з одержанням 0,5г (вихід 92%) зазначеної в заголовку сполуки 1x.

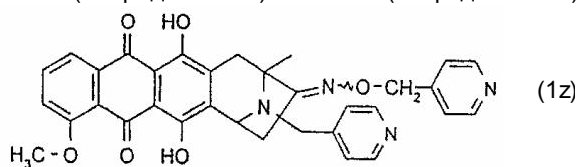
ESI-MS: m/z 448 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (200МГц, DMSO-d₆) δ:

1,12 (т, J=7,0Гц, 3H, CH₃CH₂O); 1,41 (с, 3H, CH₃); 2,55, 2,98 (два дублети, J=19,0Гц, CH₂-10); 2,55 (д, J=17,1Гц, 1H, CH(H)-12); 2,94 (дд, J=6,4, 17,1Гц, 1H, CH(H)-12); 3,62, 4,21 (два дублети, J=17,3Гц, 2H, N-CH₂-Py); 3,95 (с, 3H, 4-OCH₃); 4,00 (м, 2H, CH₂CH₂O); 4,48 (д, J=6,4Гц, 1H, H-7); 7,63 (м, 1H, H-3); 7,86 (м, 4H, H-1 + H-2 + C₅H₅N); 8,78 (д, J=6,6Гц, 2H, C₅H₅N); 13,04, 13,49 (два синглети, 2H, OH-6 + OH-11).

Приклад 24:

О-(4-піридилметил)ноксид 8-N-(4-піридилметил)антразалону (1z)



Розчин 8-N-(4-піридилметил)антразалону 2с (0,5г, 1,06ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-(4-піридилметил)гідроксиламіну (0,42г, 2,61ммоль) і ацетатом натрію (0,36г, 2,61ммоль) і нагрівали при температурі дефлегмації протягом 4 годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до невеликого об'єму. Залишок флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші хлороформ-метанол (20 : 1 за об'ємом) з одержанням 0,23г (вихід 38%) сполуки 1z. Сполуку перетворювали на гідрохлоридну сіль, як описано у прикладі 5.

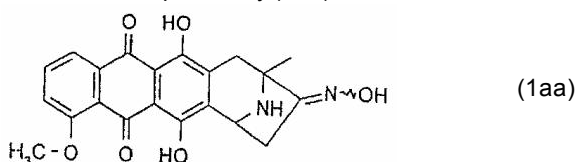
ESI-MS: m/z. 577 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (200МГц, DMSO-d₆) δ:

1,38 (с, 3H, CH₃); 2,57, 3,00 (два дублети, J=19,0Гц, 2H, CH₂-10); 2,76 (д, J=17,6Гц, 1H, CH(H)-12); 3,05 (дд, J=6,3, 17,6Гц, 1H, CH(H)-12); 3,61, 4,16 (два дублети, J=16,6Гц, 2H, N-CH₂-Py); 3,96 (с, 3H, 4-OCH₃); 4,56 (д, J=6,3Гц, 1H, H-7); 5,24 (с, 2H, OCH₂Py); 7,60 (м, 3H, H-3 + C₅H₅N); 7,89 (м, 4H, H-1 + H-2 + C₅H₅N); 8,67, 8,75 (два дублети, J=6,3Гц, 4H, C₅H₅N); 13,05, 13,52 (два синглети, 2H, OH-6 + OH-11).

Приклад 25:

Оксид антразалону (1aa)



Стадія 1

8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалон (2a, 1,0г, 1,89ммоль) розчиняли в суміші метиленхлориду (40мл) і води (2мл) та обробляли 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохіноном (DDQ, 0,5г, 1,89ммоль) при кімнатній температурі. Після 4 годин реакційну суміш промивали 5% водним гідрокарбонатом натрію (3 x 200мл), потім водою. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник вилучали за пониженого тиску з одержанням 0,61г (85%) антразалону 2 d (R₁ = OCH₃,

R₂ = H).

FD-MS: 380 [M⁺H]⁺; 362 [M-NH₃]⁺

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ:

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

Стадія 2

Розчин антразалону 2с1 (0,5г, 1,32ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (0,14г, 2ммоль) і ацетатом натрію (0,27г, 2ммоль) та нагрівали при температурі дефлегмації протягом трьох годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до невеликого об'єму. Залишок флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші хлороформ-метанол (48 : 2 за об'ємом) з одержанням 0,06г (вихід 12%) сполуки 1аа у вигляді суміші 1 : 1 E- та Z-оксимів.

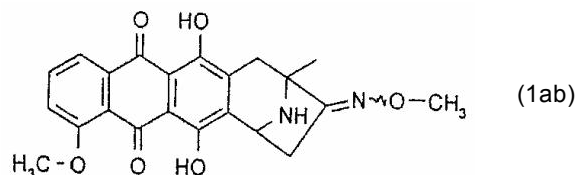
ESI-MS: m/z 395 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (200МГц, DMSO-d₆) δ:

1,43, 1,59 (два синглети, 6H, CH₃); 2,28, 2,51 (два дублети, J=14,7Гц, 2H, CH(H)-12 двох оксимів); 2,60, 2,72 (два дублети, J=18,6Гц, 2H, CH₂-10 одного ізомеру); 2,58, 3,13 (два дублети, J=18,6Гц, 2H, CH₂-10 іншого ізомеру); 2,68, 2,90 (два дублети, J=7,6, 14,7Гц, 1H, CH(H)-12 двох оксимів); 3,96 (с, 3H, OCH₃); 4,65, 4,68 (два дублети, J=7,6Гц, 2H, H-7 двох оксимів); 7,64 (м, 1H, H-3); 7,85 (м, 2H, H-1 + H-2); 10,45, 10,52 (два синглети, 2H, NOH двох оксимів); 13,00, 13,60 (широкі сигнали, 2H, OH-6 + OH-11).

Приклад 26:

О-метилоксим антразалону (1ab)



Розчин антразалону 2d (0,5г, 1,32ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-метилгідроксиламіну (0,33г, 3,9ммоль) і ацетатом натрію (0,53г, 3,9ммоль) і нагрівали при температурі дефлегмації протягом 12 годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до невеликого об'єму. Залишок флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші дихлорметан-ацетон (90 : 10 за об'ємом) з одержанням 0,12г (вихід 23%) сполуки 1ab.

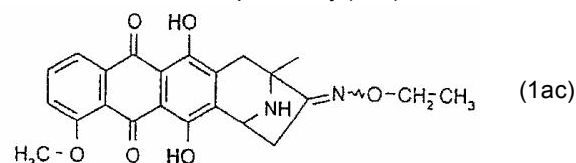
ESI-MS: m/z 409 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (200МГц, DMSO-d₆) δ:

1,71 (два синглети, 6H, CH₃); 2,60 (д, J=15,5Гц, 1H, CH(H)-12); 2,74, 3,32 (два дублети, J=18,5Гц, 2H, CH₂-10); 3,02 (дд, J=6,2, 15,5Гц, 1H, CH(H)-12); 3,80 (с, 3H, NOCH₃); 4,08 (с, 3H, 4-OCH₃); 4,94 (д, J=6,2Гц, 1H, H-7); 7,37 (дд, J=1,3, 8,6Гц, 1H, H-3); 7,75 (дд, J=7,7, 8,6Гц, 1H, H-2); 8,01 (дд, J=1,3, 7,7Гц, 1H, H-1); 13,22, 13,64 (с, 2H, OH-2 + OH-11).

Приклад 27

О-етилоксим антразалону (1ac)I та II



Розчин антразалону 2d (0,5г, 1,32ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-етилгідроксиламіну (0,51г, 5,2ммоль) і ацетатом натрію (0,71г, 5,2ммоль) та нагрівали при температурі дефлегмації протягом 24 годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до невеликого об'єму. Залишок флеш-хроматографували на силікагелі з використанням суміші гексан-етилацетат-метанол (50 : 20 : 5 за об'ємом) з одержанням 0,085г (вихід 15%) менш полярного ізомеру сполуки 1ac-I, т. пл. 258 - 261°C (розкл.) і 0,095г (вихід 17%) більш полярного ізомеру сполуки 1ac-II, т. пл. 147-

149°C.

ESI-MS: m/z 423 $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ , менш полярний ізомер:

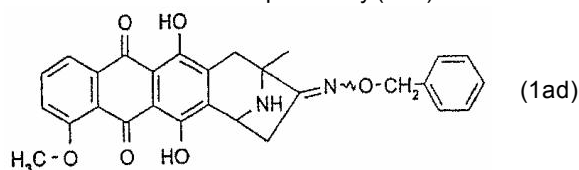
1,19 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,60 (с, 3H, CH_3); 2,82 (м, 2H, CH_2-12); 2,91 (м, 2H, CH_2-10); 4,05 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,08 (с, 3H, 4- OCH_3); 4,97 (м, 1H, $\text{H}-7$); 7,37 (дд, $J=1,3$, 8,6Гц, 1H, $\text{H}-3$); 7,76 (дд, $J=7,7$, 8,6Гц, 1H, $\text{H}-2$); 8,01 (дд, $J=1,3$, 7,7Гц, 1H, $\text{H}-1$); 13,19, 13,62 (два синглети, 2H, $\text{OH}-6 + \text{OH}-11$).

^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ , більш полярний ізомер:

1,23 (т, $J=7,3\text{Гц}$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,72 (с, 3H, CH_3); 2,60 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 2,74, 3,34 (два дублети, $J=18,4\text{Гц}$, 2H, CH_2-10); 3,02 (дд, $J=6,4$, 15,8Гц, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 4,03 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,08 (с, 3H, 4- OCH_3); 4,95 (д, $J=6,4\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-7$); 7,37 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-3$); 7,76 (дд, $J=7,7$, 8,5Гц, 1H, $\text{H}-2$); 8,01 (д, $J=7,7\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-1$); 13,23, 13,65 (два синглети, 2H, $\text{OH}-6 + \text{OH}-11$).

Приклад 28:

О-бензилоксим антразалону (1ad)



Розчин антразалону 2d (0,43г, 1,13ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом О-бензилгідроксиламіну (0,36г, 2,26ммоль) і ацетатом натрію (0,31г, 2,26ммоль) і нагрівали при температурі дефлегмації протягом 16 годин. Розчинник випарювали. Залишок приміщували в дихлорметан і воду, органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і випарювали. Залишок розтирали з діетиловим ефіром з одержанням 0,28г (вихід 51%) сполуки 1ad.

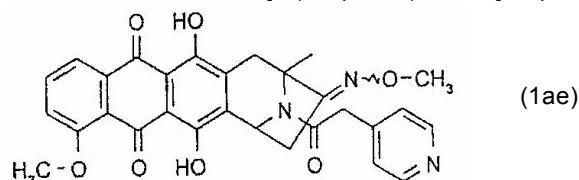
ESI-MS: m/z 485 $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (200МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ :

1,43 (с, 3H, CH_3); 2,56 (д, $J=16,5\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 2,62, 2,76 (два дублети, $J=18,0\text{Гц}$, 2H, CH_2-10); 2,78 (дд, $J=6,1$, 16,5Гц, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 3,97 (с, 3H, 4- OCH_3); 4,68 (д, $J=6,1\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-7$); 4,97 (с, 2H, CH_2Ph); 7,25 (м, 5H, Ph); 7,62 (м, 1H, $\text{H}-3$); 7,87 (м, 2H, $\text{H}-1 = \text{H}-2$); 13,03, 13,62 (с, 2H, $\text{OH}-6 + \text{OH}-11$).

Приклад 29:

О-метилоксим 8-N-[2-(4-піридил)ацетил]антразалону (1ae)



До розчину О-метилоксиму антразалону 1ab (0,117г, 0,29 ммоль) в 5мл безводного дихлорметану додавали 2-(4-піридил)-оцтову кислоту (0,05г, 0,29ммоль), триетиламін (0,04мл, 0,29ммоль) і 4-диметиламінопіридин (0,017г, 0,145ммоль). Реакційну суміш охолоджували при 0°C і додавали N,N' -діізопропілкарбодімід (0,051мл, 0,33ммоль) при перемішуванні. Реакцію перемішували протягом п'яти годин при кімнатній температурі, виливали в буферний розчин з рН 3 та екстрагували двічі дихлорметаном. Органічну фазу промивали буферним розчином з рН 7 і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник вилучали за пониженого тиску і залишок розтирали з діетиловим ефіром. Тверду речовину збирали і промивали ретельно діетиловим ефіром з одержанням 0,08г (вихід 52%) зазначеної в заголовку сполуки (1ae).

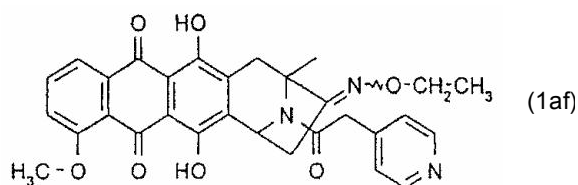
ESI-MS: m/z 528 $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (200МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ :

1,92 (с, 3H, CH_3); 2,66 (д, $J=17,1\text{Гц}$, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 2,97 (дд, $J=6,4$, 17,1Гц, 1H, $\text{CH}(\text{H})-12$); 2,67, 3,35 (два дублети, $J=18,2\text{Гц}$, 2H, CH_2-10); 3,74 (с, 3H, NOCH_3); 3,80 (с, 2H, COCH_2Py); 3,98 (с, 3H, 4- OCH_3); 5,69 (д, $J=6,4\text{Гц}$, 1H, $\text{H}-7$); 7,07 (д, $J=5,9\text{Гц}$, 2H, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$); 7,66 (м, 1H, $\text{H}-3$); 7,87 (м, 2H, $\text{H}-1 + \text{H}-2$); 8,20 (д, $J=5,9\text{Гц}$, 2H, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$); 12,87, 13,40 (с, 2H, $\text{OH}-6 + \text{OH}-11$).

Приклад 30:

О-етилоксим 8-N-[2-(4-піридил)ацетил]антразалону (1af)



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 28, з використанням О-етилоксима антразалону 1ас (0,15г, 0,36ммоль), 2-(4-піридил)оцтової кислоти (0,06г, 0,36ммоль), триетиламіну (0,05мл, 0,36ммоль), 4-диметиламінопіридину (0,02г, 0,178ммоль) і N,N'-діізопропілкарбодіміду (0,063мл, 0,41ммоль) в якості вихідних продуктів: одержували 0,11г (57%) сполуки 1af.

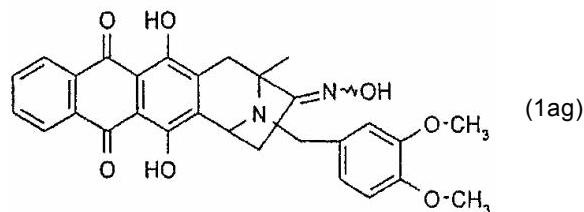
ESI-MS: m/z 542 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (200МГц, ДМСО-d₆) δ:

1,11 (т, J=7,0Гц, 3H, CH₃CH₂O); 1,93 (с, 3H, CH₃); 2,68 (д, J=16,9Гц, 1H, CH(H)-12); 2,71, 3,35 (два дублети, J=18,2Гц, 2H, CH₂-10); 2,98 (дд, J=6,6, 16,9Гц, 1H, CH(H)-12); 3,79 (с, 2H, COCH₂Py); 3,98 (с, 3H, 4-OCH₃); 3,99 (м, 2H, CH₃CH₂O); 5,68 (д, J=6,6Гц, 1H, H-7); 7,07 (д, J=6,1Гц, 2H, C₅H₅N); 7,67 (м, 1H, H-3); 7,87 (м, 2H, H-1 + H-2); 8,21 (д, J=6,1Гц, 2H, C₅H₅N); 13,5 (широкий сигнал, 2H, OH-6 + OH-11).

Приклад 31:

Оксим 4-деметокси-8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалону (1ag)



Стадія 1

4-деметоксидаунорубіцин (3b, 1,38г, 3ммоль) і 3,4-диметоксибензиламін (2г, 12 ммоль) реагували, як описано в прикладі 1, з утворенням 1г (вихід 66%) 4-деметокси-8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалону 2е (R₁ = H, R₂ = 3,4-диметоксибензил) т. пл. 112 - 115°C.

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

Стадія 2

Розчин 4-деметокси-8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалону 2е (0,5г, 1ммоль) в 30мл етанолу обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (0,15г, 2,16ммоль) і ацетатом натрію (0,29г, 2,16ммоль) і нагрівали при температурі дефлегмації протягом 8 годин. Осад фільтрували, промивали сумішшю етанол-вода, потім етанолом і сушили з одержанням 0,4г (вихід 77%) зазначеної в заголовку сполуки 1ag.

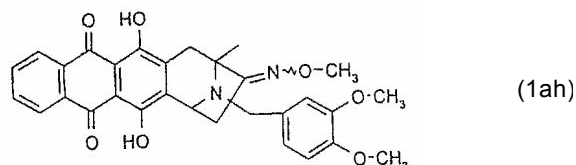
ESI-MS: m/z 515 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ:

1,55 (с, 3H, CH₃); 2,72 (д, J=17,0Гц, 1H, CH(H)-12); 2,80, 2,92 (два дублети, J=18,4Гц, 2H, CH₂-10); 2,86 (м, 1H, CH(H)-12); 3,19, 3,80 (два дублети, J=12,7Гц, 2H, N-CH₂-Ar); 3,84, 3,86 (два синглети, 6H, OCH₃); 4,61 (д, J=5,7Гц, 1H, H-7); 6,70 (м, 3H, C₆H₃-(OCH₃)₂); 6,90 (с, 1H, NOH); 7,85 (м, 2H, H-2 + H-3); 8,35 (м, 2H, H-1 + H-4); 13,16, 13,30 (два синглети, 2H, OH-6 + OH-11).

Приклад 32:

О-метилксим 4-деметокси-8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалону (1ah)



Діючи, як описано в прикладі 30, одержували 0,37г (вихід 70%) зазначеної в заголовку сполуки 1ah з використанням 4-деметокси-8-N-(3,4-диметоксибензил)антразалону 2е (0,5г, 1ммоль), підрохлориду О-метилгідроксиламіну (0,18г, 2,15ммоль) та ацетату натрію (0,29г, 2,15ммоль) в якості вихідних продуктів.

ESI-MS: m/z 529 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ:

1,58 (с, 3H, CH₃); 2,62 (д, J=17,5Гц, 1H, CH(H)-12); 2,80 (дд, J=6,1,

17,5Гц, 1H, CN(H)-12); 2,80, 2,92 (два дублети, J=18,5Гц, 2H, CN₂-10), 3,18, 3,80 (два дублети, J=12,7Гц, 2H, N-CN₂-Ar); 3,81, 3,84, 3,86 (три синглети, 9H, OCN₃); 4,58 (д, J=6,1Гц, 1H, H-7); 6,80 (м, 3H, C₆H₃-(OCN₃)₂); 7,85 (м, 2H, H-2 + H-3); 8,36 (м, 2H, H-1 + H-4); 13,15, 13,30 (два синглети, 2H, OH-6 + OH-11).

Приклад 33

Таблетки, що містять названі далі інгредієнти, можуть бути приготовані у звичайний спосіб:

Інгредієнт	На таблетку
Сполука 1	25,0мг
Лактоза	125,0мг
Кукурудзяний крохмаль	75,0мг
Тальк	4,0мг
Стеарат магнію	1,0мг
Загальна вага	230,0мг

Приклад 34

Капсули, що містять названі далі інгредієнти, можуть бути приготовані у звичайний спосіб:

Інгредієнт	На капсулу
Сполука 1	50,0мг
Лактоза	165,0мг
Кукурудзяний крохмаль	20,0мг
Тальк	5,0мг
Вага капсули	240,0мг