

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 1333

(22) Přihlášeno: 05.09.1995

(30) Právo přednosti:
09.09.1994 GB 1994/9418260

(40) Zveřejněno: 16.10.1996

(Věstník č. 10/1996)

(47) Uděleno: 02.07.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.09.2003
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: PCT/EP95/03480

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/007665

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 H 15/252

A 61 K 31/704

A 61 P 25/28

(73) Majitel patentu:

PHARMACIA S. p. A., Milan, IT;

(72) Původce vynálezu:

Suarato Antonino, Milan, IT;

Caruso Michele, Milan, IT;

Bargiotti Alberto, Milan, IT;

Ballinari Dario, San Donato Milanese, IT;

Lansen Jacqueline, San Vittore Olona, IT;

(74) Zástupce:

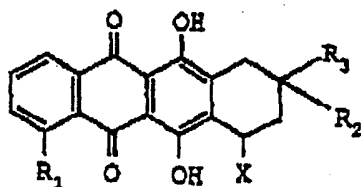
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

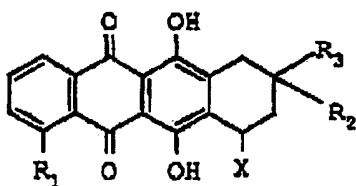
**Léčivo pro ošetřování amyloidosy, anthracyklin,
způsob jeho přípravy a farmaceutický
prostředek s jeho obsahem**

(57) Anotace:

Použití anthracyklinu obecného vzorce A a jeho farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu léčiva pro ošetřování amyloidosy Alzheimerovy choroby nebo Downovy choroby. Jsou popsány i nové anthracykliny obecného vzorce A', způsoby jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují.



(A)



(A')

Léčivo pro ošetřování amyloidosy, anthracyklin, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek s jeho obsahem

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká použití určitých anthracyklinů a jeho farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu léčiva pro ošetřování amyloidosy. Jsou také popsány nové anthracykliny, způsoby přípravy těchto sloučenin a farmaceutické prostředky, které obsahují takové sloučeniny.

10

Dosavadní stav techniky

Vztah mezi amyloidosou, odumřením buněk a ztrátou funkce tkáně se zdá být závažným pro rozdílné typy chorob včetně neurodegenerativních onemocnění. Proto prevence tvorby amyloidu a/nebo vyvolání amyloidní degradace mohou být důležitým terapeutickým prostředkem pro všechny patologické choroby spojené s amyloidosou, včetně AL amyloidosy a neurodegenerativních chorob Alzheimerova typu.

Z US 4 131 649, US 4 166 848, US 4 077 988, US 4 107 423, DE 27 35 455, DE 34 28 945, DE 39 12 867, DE 35 00 017 a DE 35 20 469 jsou známy anthracyklinové deriváty. V této literatuře jsou také popsány způsoby přípravy a použití v nich uvedených sloučenin. Stále však přetrvává potřeba nalezení nových sloučenin vhodných pro potlačování amyloidosy, způsobu jejich přípravy a použití, včetně použití známých sloučenin k takovému novému účelu.

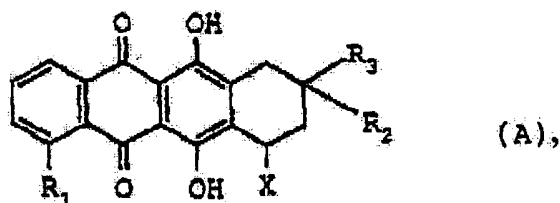
25

Účelem tohoto vynálezu je uspokojit výše zmíněnou přetrvávající potřebu.

Podstata vynálezu

30

Předmětem tohoto vynálezu je použití anthracyklinu obecného vzorce A



ve kterém

35 R_1 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR_4 ,

kde R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R_2 představuje hydroxyskupinu,

40

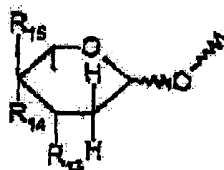
R_3 představuje skupinu vzorce YCH_2R_6 ,

kde Y znamená skupinu vzorce CO nebo CHOH a

45

R_6 představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

X představuje zbytek cukru vzorce X1



(X1),

kde R₁₃ představuje aminoskupinu nebo skupinu vzorce NHCOCH₃,

5 R₁₄ a R₁₅ představuje atom vodíku nebo jeden ze substituentů R₁₄ a R₁₅ znamená atom vodíku a druhý představuje hydroxyskupinu nebo atom jodu,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli, za předpokladu, že sloučeninou obecného vzorce A není 4'-jod-4'-deoxydoxorubicin,

10

pro výrobu léčiva pro ošetřování amyloidosy.

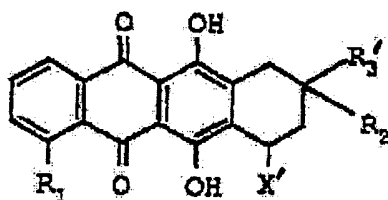
Výhodně podle tohoto vynálezu jde o použití svrchu uvedeného anthracyklinu obecného vzorce A pro výrobu léčiva pro ošetřování AL amyloidosy, Alzheimerovy choroby nebo Downovy choroby.

15

Podle jiného výhodného provedení tohoto vynálezu jde o použití anthracyklinu svrchu uvedeného obecného vzorce A pro výrobu léčiva ve formě dávkové jednotky obsahující od 5 do 500 mg této sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

20

Předmětem tohoto vynálezu také je anthracyklin obecného vzorce A'



(A'),

ve kterém

25 R₁ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR₄,

kde R₄ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₂ představuje hydroxyskupinu,

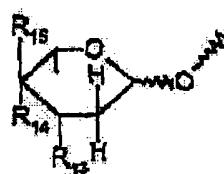
30

R₃ představuje skupinu vzorce YCH₂ R'₆,

kde Y znamená skupinu vzorce CO nebo CHOH a

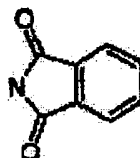
35 R'₆ představuje N-morfolinoskupinu, 3,4-dimethoxybenzylaminoskupinu, zbytek tetrahydropyridinu nebo hydroxyskupinu,

X' představuje zbytek cukru vzorce X1



(X1),

kde R'13 představuje aminoskupinu, skupinu vzorce NHCOCF_3 , $\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ nebo skupinu vzorce E



(E)

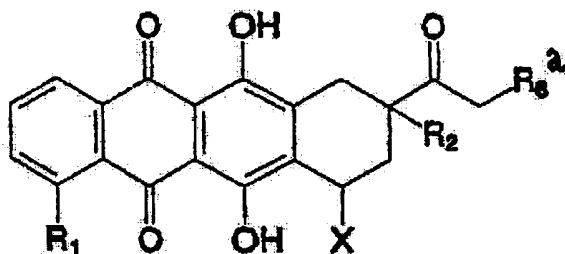
5

R14 a R15 představují atom vodíku nebo jeden ze substituentů R14 a R15 znamená atom vodíku a druhý představuje hydroxyskupinu nebo atom jodu,

10 a jeho farmaceuticky přijatelná sůl, za předpokladu, že sloučeninou obecného vzorce A' není 4'-jod-4'-deoxydoxorubicin.

15 Předmětem tohoto vynálezu rovněž je způsob přípravy svrchu uvedeného anthracyklinu obecného vzorce A', kde R3 znamená skupinu vzorce $\text{COCH}_2\text{R}'_6$ a ostatní substituenty mají význam uvedený u obecného vzorce A', nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, jehož podstata spočívá v tom, že se

1) sloučenina obecného vzorce G



(G),

ve kterém

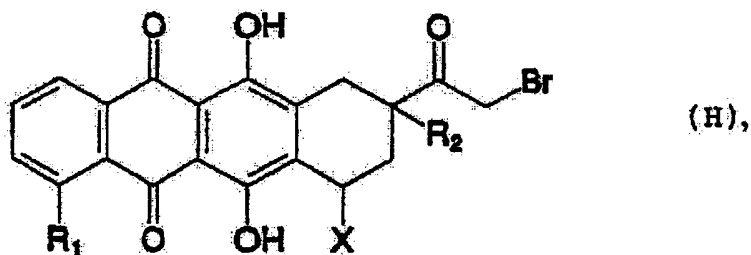
20

R6^a znamená atom vodíku a

R1, R2 a X mají význam definovaný u obecného vzorce A',

25 podrobí bromaci za vzniku odpovídajícího 14-bromového derivátu dále uvedeného obecného vzorce H, potom

2) se nechá reagovat výsledný bromový derivát obecného vzorce H



ve kterém

5 R₁, R₂ a X mají význam definovaný u obecného vzorce A',

s vhodným aminem obecného vzorce

NHR'₆,

10

ve kterém

R'₆ má význam definovaný u obecného vzorce A',

15

a pokud je to žádoucí, výsledná sloučenina obecného vzorce A' se převede na svoji farmaceuticky přijatelnou sůl.

Předmětem tohoto vynálezu je taktéž způsob přípravy anthracyklinu výše uvedeného obecného vzorce A', kde R'₃ znamená skupinu vzorce CHOCH₂R'₆ a ostatní substituenty mají význam uvedený u obecného vzorce A', jehož podstata spočívá v tom, že se redukuje výchozí sloučenina obecného vzorce A', ve kterém R'₃ představuje skupinu vzorce COCH₂R'₆ a ostatní substituenty mají význam definovaný u obecného vzorce A', a pokud je to žádoucí, výsledná sloučenina obecného vzorce A' se převede na svou farmaceuticky přijatelnou sůl.

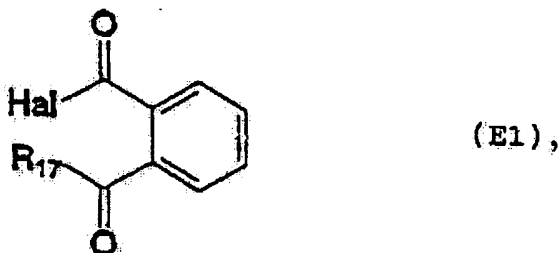
20

25

Předmětem tohoto vynálezu je též způsob přípravy anthracyklinu výše uvedeného obecného vzorce A', kde R'₁₃ znamená skupinu vzorce E a ostatní substituenty mají význam uvedený u obecného vzorce A', jehož podstata spočívá v tom, že se

30

1) nechá reagovat anthracyklin obecného vzorce A', který obsahuje primární aminoskupinu, s halogenacylovým derivátem obecného vzorce E1



ve kterém

Hal představuje atom halogenu a

35

R_{17} znamená alkoxy skupinu,

a pokud je to žádoucí,

2) výsledný monoaminoacylový derivát zpracuje sází za vzniku skupiny vzorce E ve sloučenině obecného vzorce A',

3) a pokud je to žádoucí, výsledná sloučenina převede na svou farmaceuticky přijatelnou sůl.

Předmětem tohoto vynálezu dále je farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že jako aktivní složku obsahuje anthracyklin svrchu uvedeného obecného vzorce A' nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, ve směsi s farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem.

Předmětem tohoto vynálezu konečně je anthracyklin svrchu vymezeného obecného vzorce A' nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, pro použití pro ošetřování amyloidosy.

Dále se uvádí podrobnější popis tohoto vynálezu v širších souvislostech.

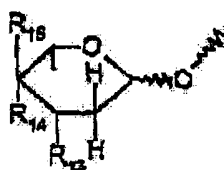
Každá alkylová skupina může mít přímý řetězec nebo může jít o skupinu s rozvětveným řetězcem.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku je výhodně alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku. Alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku výhodně představuje methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, *terc*-butyl, *sek*-butyl nebo n-pentyl. Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku výhodně představuje methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, *terc*-butyl nebo *sek*-butyl.

Peptidy v sobě mohou zahrnovat až 6 aminokyselinových zbytků, například 1 až 4 aminokyselinové zbytky, pokud není uvedeno jinak nebo jinak nevyplývá ze souvislosti. Vhodné zbytky jsou Gly, Ala, Phe, Leu, Gly-Phe, Leu-Gly, Val-Ala, Phe-Ala, Leu-Phe, Phe-Leu-Gly, Phe-Phe-Leu, Leu-Leu-Gly, Phe-Tyr-Ala, Phe-Gly-Phe, Phe-Leu-Gly-Phe, Gly-Phe-Leu-Gly a Gly-Phe-Leu-Gly.

Při tomto vynálezu R_1 je výhodně atom vodíku nebo methoxy skupina. R_2 znamená hydroxyskupinu. R_3 znamená skupinu vzorce YCH_2R_6 , kde Y znamená skupinu vzorce CO nebo skupinu vzorce CHOH a R_6 znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu.

X představuje zbytek cukru vzorce X1



(X1),

kde

40

R_{13} představuje aminoskupinu nebo skupinu vzorce $NHCOCF_3$,

R_{14} a R_{15} představují atom vodíku nebo jeden ze substituentů R_{14} a R_{15} znamená atom vodíku a druhý představuje hydroxyskupinu nebo atom jodu.

45

Tento vynález také používá soli sloučenin obecného vzorce A, které obsahují solitvorné skupiny, zvláště soli sloučenin, které obsahují karboxyskupinu nebo bazickou skupinu.

5 Solemi jsou obzvláště fyziologicky přijatelné soli, například alkalické soli a soli alkalických zemin (například sodné, draselné, lithné, vápenaté a hořečnaté soli), amonné soli, soli s vhodnými organickými aminy nebo aminokyselinami (například argininové nebo prokainové soli) a adiční soli s vhodnými organickými nebo anorganickými kyselinami, například vzniklé z kyseliny

10 Tento vynález také zahrnuje všechny možné stereoizomery, stejně jako jejich racemické nebo opticky aktivní směsi.

Výše uvedené údaje o solích, stereoizomerech a jejich racemických nebo opticky aktivních směsích se také týkají sloučenin obecného vzorce A'.

15 Zvláštními příklady výhodných sloučenin podle tohoto vynálezu a sloučenin jim příbuzných jsou sloučeniny uvedené dále.

- A1: 14-*N*-(morfolino)-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-joddaunomycin,
 A2: 14-*N*-(3,4-dimethoxybenzylamino)-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-joddaunomycin,
 A3: 14-*O*-2-(1-piperaziny)karbonyltetrahydropyran-6-yl-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-joddaunomycin,
 20 A4: 14-*p*-(dimethylaminokarbonylamino)fenoxy-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-joddaunomycin,
 A5: 13-deoxo-13-ethylendioxy-14-*N*-(morfolino)-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-joddaunomycin,
 A6: 13-deoxo-13-ethylendioxy-14-*p*-(dimethylaminokarbonylamino)fenoxy-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-joddaunomycin,
 25 A7: 13-dihydro-14-*N*-(morfolino)-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-joddaunomycin,
 A8: 14-*N*-(morfolino)-3'-*N*-ftaloyl-4'-joddaunomycin,
 A9: 14-*N*-(3,4-dimethoxybenzylamino)-3'-*N*-ftaloyl-4'-joddaunomycin,
 A10: 14-*O*-2-(1-piperaziny)karbonyltetrahydropyran-6-yl-3'-*N*-ftaloyl-4'-joddaunomycin,
 A11: 14-*N*-(morfolino)-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-methansulfonatdaunomycin,
 30 A12: 14-*O*-2-(1-piperaziny)karbonyltetrahydropyran-6-yl-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-methansulfonatdaunomycin,
 A13: 14-*p*-(dimethylaminokarbonylamino)fenoxy-3'-*N*-trifluoracetyl-4'-methansulfonatdaunomycin,
 A14: 14-*N*-(morfolino)-3'-*N*-ftaloyl-4'-methansulfonatdaunomycin,
 35 A15: 3'-*N*-difenylnmethylen-4'-epidaunorubicin,
 A16: 3'-*N*-difenylnmethylen-4'-joddoxorubicin,
 A17: 14-*N*-(morfolino)-3'-*N*-difenylnmethylen-4'-joddaunomycin a
 A18: 4-demethoxy-2'-joddaunorubicin.

40 Sloučeniny obecného vzorce A' se mohou připravovat v závislosti na povaze substituentů, pokud se vychází ze známých anthracyklinů, které se podrobí vhodným chemickým modifikacím aglykonové nebo cukrové části nebo obou těchto částí molekuly, nebo se kondenzují anthracyklinony s cukry.

45 Způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce A' a jejich farmaceuticky přijatelných solí jsou uvedeny dále.

Sloučeniny obecného vzorce A' se mohou připravit jak je popsáno v DE-A-2 557 537 reakcí sloučeniny obecného vzorce H definované výše, připravené ze sloučeniny obecného vzorce G

podle popisu uvedeného v DE-A-1 197 874, s 1 až 1,2 ekvivalentu vhodného aminu obecného vzorce

NHR'_6 ,

5

ve kterém

R'_6 má význam definovaný výše,

10 v suchém polárním rozpouštědle, jako je aceton nebo dimethylformamid, za teploty přibližně od 0 do 30 °C, výhodně za teploty místnosti, po dobu 4 až 24 hodin, a pokud je to žádoucí, výsledná sloučenina obecného vzorce A' se konvertuje na svou farmaceuticky přijatelnou sůl, výhodně zpracováním s bezvodým chlorovodíkem v methanolu.

15 Sloučeniny obecného vzorce A', kde R'_3 znamená skupinu vzorce $\text{CHOHCH}_2\text{R}_6$, se mohou připravit redukcí anthracyklinů obecného vzorce A', ve kterém R'_3 znamená skupinu vzorce COCH_2R_6 , ve vodě nebo v alespoň jednom organickém rozpouštědle, v závislosti na povaze sloučeniny, nebo pomocí mikrobiologické redukce. Například anthracykliny rozpustné ve vodě se redukují ve vodě při hodnotě pH 8 až 9, výhodně při hodnotě pH 8,5, v přítomnosti redukčního
20 činidla, jako je natriumborhydrid, za teploty od 0 °C do teploty místnosti a po dobu 1 až 10 minut, jak je popsáno v Gaz. Chim. Ital., 114, 185 /1984/. Anthracykliny nerozpustné ve vodě se výhodně rozpustí v bezvodém aprotickém rozpouštědle, jako je suchý tetrahydrofuran, ochlazeném na teplotu -50 °C a zpracují s 1,5 ekvivalentu magnesiumbromid-etherátu a 1,5 ekvivalentu natriumborhydridu během 5 až 30 minut a potom se přikape methanol. Příslušný produkt se
25 může dostat z reakční směsi extrakcí methylenchloridem a promytím vodou. Mikrobiální redukce výchozích anthracyklinů se může uskutečnit například za použití blokovaného mutantu *Streptomyces peucetius*, jak je popsáno v Gaz. Chim. Ital., 114, 185 /1984/.

30 Sloučeniny obecného vzorce A', ve kterém R'_{13} znamená skupinu vzorce E, se připravují reakcí anthracyklinu, který obsahuje pouze primární aminoskupinu, s halogenovým derivátem výše uvedeného obecného vzorce E1 v organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo dimethylformamid, za teploty od 0 °C do teploty místnosti po dobu od 1 do 24 hodin. Monoacylový derivát se dále zpracuje s kondenzačním činidlem, jako je tetrabutylamoniumfluorid, aby se dostal cyklický acylanthracyklin.

35

Jiné anthracykliny uvedené svrchu se mohou připravit analogicky pomocí známých způsobů, přičemž se vychází ze známých sloučenin.

Například dále uvedené sloučeniny jsou známy:

40

daunorubicin,

doxorubicin,

4-demethoxydaunorubicin,

4-demethoxydoxorubicin,

45

4'-epidaunorubicin,

4'-epidoxorubicin,

4'-deoxydaunorubicin,

4'-deoxydoxorubicin,

4'-joddaunorubicin,

50

4'-joddoxorubicin,

9-deoxydaunorubicin,

9-deoxydoxorubicin,

9-deacetyl-daunorubicin,

- 9-deacetyl-9-deoxydaunorubicin,
 9-deacetyl-9-hydroxymethylendaunorubicin,
 13-dihydrodaunorubicin,
 13-dihydrodoxorubicin,
 5 13-dihydro-4-demethoxydaunorubicin,
 13-dihydro-4'-epidaunorubicin,
 13-dihydro-4'-epidoxorubicin,
 13-dihydro-4'-joddoxorubicin,
 13-deoxodaunorubicin,
 10 *N*-trifluoracetyl-daunorubicin,
N-trifluoracetyl-doxorubicin,
N-trifluoracetyl-4-demethoxydaunorubicin,
N-trifluoracetyl-4'-epidaunorubicin,
N-trifluoracetyl-4'-joddaunorubicin (viz F. Arcamone v „Doxorubicin“ Medicinal Chemistry,
 15 sv. 17, Academic Press /1981/),
 4'-deoxy-4'-methansulfonatdaunorubicin nebo
 4'-deoxy-4'-methansulfonatdoxorubicin (viz WO 95/16693).

20 Z výše uvedených anthracyklinů je zvláště výhodná sloučenina 4'-epidoxorubicin.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou charakterizovány vysokou inhibiční aktivitou na amyloidosu.

25 Výrazem amyloidosa se označují různé choroby, jejichž obecná charakteristika spočívá v tíhnutí jednotlivých proteinů polymerovat a vysrážet se jako nerozpustné fibrily v extracelulárním prostoru, co způsobuje strukturální a funkční poškození orgánů a tkání. Klasifikace amyloidu a amyloidosa byly nedávno upraveny v Bulletin of the World Health Organisation 71(1), 105 /1993/.

30 Všechny rozdílné typy amyloidu se podílejí na stejné ultrastrukturní organizaci v antiparalelních β -zřasených strukturách navzdory skutečnosti, že obsahují různé druhy široce rozdílných proteinových podjednotek (viz G. G. Glenner, New England J. Med., 302 (23): 1283-81980). AL amyloidosa je příčinou příznačných monoklonálních imunoglobulinových lehkých řetězců, které vytvářejí amyloidní fibrily. Tyto monoklonální lehké řetězce jsou vytvářeny monoklonálními
 35 buňkami plazmy s nízkým mitotickým indexem, kterému se přičítá jejich dobře známá necitlivost k chemoterapii. Zhoubné bujení těchto buněk spočívá v jejich protidosyntetické aktivitě.

Klinický průběh choroby závisí na selektivitě poškození orgánu. Prognóza může být mimořádně nepříznivá v případě infiltrace srdečního svalu (střední přežití méně než 12 měsíců) nebo více
 40 v případě poškození ledvin (střední přežití přibližně 5 let).

S ohledem na relativní nesenzitivitu amyloidogenních usazenin k proteolytickému trávení se pro pacienty trpící AL amyloidosou zdá, že rozumnou naději poskytuje molekula, která může zablokovat nebo pomalu vytvářet amyloidní formaci a zvyšovat rozpustnost existujících amyloidních
 45 usazenin. Kromě toho protože supermolekulární organizace amyloidních fibril je stejná pro všechny typy amyloidu, dostupnost léčivé látky, která ruší amyloidní formaci a zvyšuje rozpustnost existujících usazenin, co dovoluje klearanci normálními mechanismy, mohla by být větším přínosem pro všechny typy amyloidosy, a zvláště pro ošetřování Alzheimerovy choroby.

50 Ve skutečnosti hlavním patologickým znakem Alzheimerovy choroby (AD), Downovy choroby, demence pugilistica a cerebrální amyloidní angiopatie je amyloidní usazenina v cerebrální parenchymě a na stěnách cév. Tyto indikátory jsou spojeny se ztrátou neuronálních buněk v cereb-

rálním kortexu, limbických oblastech a subkortikálních jádrech. Několik studií ukazuje, že selektivní poškození různých neuronálních systémů a ztráta synapsu ve frontálním kortexu je v korelaci s kognitivní deklínací. Patogeneze a molekulární základ neurodegenerativních procesů při Alzheimerově chorobě nejsou známy, ale úloha β -amyloidu, usazeného v mozkové parenchymě a stěnách cév, představuje světlé místo v nedávných zprávách o neurotoxické aktivitě in vitro a in vivo (Yanker a kol., Science, 245, 417 /1990/, Kowall a kol., PNAS, 88, 7247 /1991/). Kromě toho segregace zaběhnutá u Alzheimerovy choroby s mutací genu amyloidního prekursorového proteinu (APP) má probudit zájem o potenciální patogenetickou funkci β -amyloidu při Alzheimerově chorobě (M. Mullan a kol., TINS, 16(10), 392 /1993/).

Neurotoxická β -amyloidu je spojena s fibrilogenními vlastnostmi proteinu. Studie s homologními syntetickými peptidy ukazují, že buňky hippocampu jsou nesenzitivní k vystavení čerstvému β 1-42 roztoku po dobu 24 hodin, zatímco jejich životaschopnost klesá, pokud se neurony vystaví působení β 1-42 předtím uskladněného ve fyziologickém roztoku po dobu 2 až 4 dnů za teploty 37 °C, co podporuje agregaci peptidů. Vztah mezi fibrilami a neurotoxitou je dále podepřen nedávným zjištěním, které ukazuje, že rozpustná forma β -amyloidu se vytváří in vivo a in vitro během normálního buněčného metabolismu (Hass a kol., Nature, 359, 322 /1993/) a pouze pokud agregát v kongofilní formaci je spojen s distrofinními nevrty. Naproti tomu nekongofilní „preamyloidní“ formace obsahující jedinou molekulu β -amyloidu nejsou spojeny s neuronální alternací (Tagliavini a kol., Neurosci. Lett., 93, 191 /1988/).

Neurotoxická β -amyloidu je také potvrzena za použití peptidového homologního β -amyloidního fragmentu 25-35 (β 25-35), udržujícího samoagregační vlastnosti úplného β -amyloidního fragmentu β 142.

Trvalé, nikoli akutní vystavení neuronů hippocampu mikromolární koncentraci β 25-35 vyvolává neuronální odumření aktivací mechanismu programované buněčné smrti, známé jako apoptosa (Forloni a kol., NeuroReport, 4, 523 /1993/). Zde opět neurotoxická je spojena se samoagregační vlastností β 25-35.

Jiné neurodegenerativní choroby, jako je spongiózní forma encefalopatie (SE), jsou charakterizovány odumřením neuronů a extracelulárním usazováním amyloidu, v tomto případě pocházejícím z Prion (PrP) proteinu. V analogii s pozorováním, že β -amyloid je neurotoxický, zjišťují se účinky syntetických proteinů homologních k rozdílným segmentům PrP na životaschopnost primárních neuronů hippocampu krysy. Trvalá aplikace peptidu odpovídajícího PrP 106-126 vyvolává odumření neuronů vlivem apoptosy, zatímco za stejných podmínek všechny jiné testované peptidy a promíchané sekvence PrP 106-126 nesnižují životaschopnost buňky (Forloni a kol., Nature, 362, 543 /1993/). PrP 106-126 působí vysoce fibrilogenně in vitro a pokud se provede obarvení Kongo červení, agregát peptidu ukazuje zeleň, která svědčí o β -listové konformační charakteristice amyloidu.

Využitelnost

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou používat k přípravě léčiv, vhodných pro prevenci nebo zamezení progresu chorob způsobených amyloidními proteiny, jako je AL amyloidosa, Alzheimerova choroba nebo Downova choroba a podobně.

Tento vynález také zahrnuje do svého rozsahu farmaceutické prostředky, které obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce A nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, jako aktivní složku, ve spojení s farmaceuticky přijatelnými nosnými látkami, pomocnými látkami nebo jinými přísadami, pokud jsou nezbytné.

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce A nebo její sůl se mohou připravovat obvyklým způsobem, za použití běžných netoxických farmaceutických nosných látek nebo ředidel v různých dávkových formách a pro různé cesty podání.

5 Sloučeniny obecného vzorce A se zvláště mohou podávat:

a) Orálně, například jako tablety, trochety, pastilky, vodné nebo olejové suspenze, dispergovatelné prášky nebo granule, emulze, tvrdé nebo měkké kapsle, sirupy nebo elixíry. Prostředky zamýšlené pro orální použití se mohou připravovat podle libovolné metody známé pro přípravu farmaceutických prostředků a takové prostředky mohou obsahovat alespoň jednu látku, vybranou ze souboru zahrnujícího sladící přípravky, ochucovadla, barviva a konzervační přípravky, za účelem získání přijatelných farmaceutických prostředků, které mají příjemnou chuť.

15 Tablety obsahující aktivní složku se míchají s netoxickými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, které jsou vhodné pro přípravu tablet. Těmito pomocnými látkami mohou být například inertní ředidla, jako je uhličitán vápenatý, uhličitán sodný, laktóza, fosforečnan vápenatý nebo fosforečnan sodný, granulační nebo dispergační činidla, jako je například kukuřičný škrob nebo kyselina alginová, pojiva, jako je například kukuřičný škrob, želatina nebo arabská guma, a kluzné látky, jako je například stearat hořečnatý, kyselina stearová nebo mastek. Tablety mohou 20 být nepotažené nebo se mohou potahovat známými technickými postupy, aby se odložil rozpad a absorpce v gastrointestinálním traktu a přitom se dosáhlo trvalého účinku během prodlouženého období. Například se může použít materiál způsobující protrahovaný účinek, jako je glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát. Prostředek pro orální použití se může také předkládat jako tvrdé želatinové kapsle, ve kterých je aktivní složka smíchána s inertním tuhým ředidlem, 25 například uhličitánem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem, nebo jako měkké želatinové kapsle, ve kterých je aktivní složka smíchána s vodou nebo olejovým prostředím, například arašidovým olejem, kapalným parafinem nebo olivovým olejem. Vodné suspenze obsahují aktivní materiály smíchané s pomocnými látkami vhodnými pro přípravu vodných suspenzí.

30 Takovými pomocnými látkami jsou suspenzační činidla, například natriumkarboxymethylcelulóza, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragantová guma a arabská guma, přičemž dispergačními nebo smáčecími činidly mohou být fosfatidy vyskytující se v přírodě, jako například lecithin, nebo kondenzační produkty alkylenoxidu s mastnými kyselinami, například polyoxyethylenstearat, kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy, které mají dlouhý řetězec, například heptadekaethylenoxycetanol, 35 kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými od mastných kyselin a hexitolu, jako je polyoxyethylensorbitol monooleát, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, jako je například polyoxyethylensorbitan monooleát. Uvedené vodné suspenze mohou také obsahovat alespoň 40 jednu konzervační přísadu, například ethyl-, n-propyl- nebo p-hydroxybenzoát, alespoň jedno barvivo, alespoň jedno ochucovadlo nebo alespoň jeden sladící přípravek, jako je sacharóza nebo sacharin. Olejová suspenze se může připravovat suspendováním aktivní složky v rostlinném oleji, například arašidovém oleji, olivovém oleji, sezamovém oleji nebo kokosovém oleji, nebo v minerálním oleji, jako je kapalný parafin. Olejové suspenze mohou obsahovat zahušťovadlo, například 45 včelí vosk, tvrdý parafin nebo cetylalkohol. Sladící prostředky, jako jsou uvedeny výše, a ochucovadla, se mohou přidávat, aby se dostal přijatelný orální přípravek. Tyto přípravky se mohou konzervovat přidáním antioxidantu, jako je kyselina askorbová. Dispergovatelné prášky a granule vhodné pro přípravu vodné suspenze přidáním vody poskytují aktivní složku smíchanou s dispergačním nebo smáčecím činidlem, suspenzačním činidlem nebo alespoň jednou 50 konzervační přísadou. Vhodná dispergační, smáčecí a suspenzační činidla jsou například látky, které jsou uvedeny výše formou příkladů. Mohou být také přítomny další pomocné prostředky, například sladící přípravky a ochucovadla.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být také ve formě emulzí olej ve vodě. Olejovou fází může být rostlinný olej, například olivový olej nebo arašidový olej, nebo minerální olej, například kapalný parafin, nebo jejich směsi.

- 5 Vhodnými emulgačními činidly mohou být gumy vyskytující se v přírodě, jako například arabská guma nebo tragantová guma, fosfatidy vyskytující se v přírodě, například soja nebo lecithin a estery nebo parciální estery odvozené od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, jako například sorbitan monooleát, a kondenzační produkty těchto parciálních esterů s ethylenoxidem, například polyoxyethylensorbitan monooleát. Emulze mohou také obsahovat sladící přípravky a ochuco-
- 10 vadla. Sirupy a elixíry se mohou připravovat se sladícími přípravky, například glycerolem, sorbitolem nebo sacharózou. Takové prostředky mohou také obsahovat uklidňující látky, konzervační přísady, ochucovadla a barviva.

- 15 B) Parenterálně, buď subkutánně, intravenózně, intramuskulárně nebo intrasternálně nebo infuzní technikou, ve formě sterilních vodných nebo olejovitých suspenzí pro injekce. Farmaceutické prostředky mohou být ve formě sterilních nebo olejovitých suspenzí pro zavedení injekcí.

- 20 Tyto suspenze se mohou připravovat podle známých údajů, za použití dispergačních, smáčecích nebo suspenzačních činidel, která jsou popsána výše. Sterilním přípravkem pro injekční zavedení může také být sterilní injekovatelný roztok nebo suspenze v netoxickém, parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, například jako roztok v 1,3-butandiolu. Z přijatelných pomocných látek a rozpouštědel se může používat voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho se obvykle používají sterilní netuhnoucí oleje, jako rozpouštědlo nebo jako suspenzační prostředí.

- 25 K tomuto účelu se může obvykle použít libovolný nedráždivý netuhnoucí olej včetně syntetických monoglyceridů a diglyceridů. Kromě toho mastné kyseliny, jako je kyselina olejová, nacházejí použití při přípravě prostředků k injekčnímu zavedení.

- 30 Ještě další předmět tohoto vynálezu skýtá způsob kontroly chorob spojených s amyloidosou tím, že se podává terapeuticky účinné množství alespoň jedné aktivní sloučeniny obecného vzorce A člověku, který potřebuje takové ošetření.

- 35 Denní dávka je v rozmezí od přibližně 0,1 do zhruba 50 mg na kg tělesné hmotnosti, podle aktivity zvláštní sloučeniny, věku, hmotnosti a stavu pacienta určeného k ošetřování, typu a obtížnosti choroby a četnosti a cesty podání, přičemž úroveň denní dávky je v rozmezí od 5 mg do 2 g. Množství aktivní složky, která může být kombinována s nosnými materiály k vytvoření jediné dávkové formy, se bude měnit v závislosti na ošetřovaném pacientovi a obzvláště na způsobu podání. Například prostředek zamýšlený pro orální podání může obsahovat od 5 mg do 2 g
- 40 aktivní složky, která je smísená s vhodným a obvyklým množstvím nosného materiálu, které se může měnit od přibližně 5 do zhruba 95 % celkového prostředku. Formy dávkové jednotky budou obecně obsahovat od přibližně 5 do zhruba 500 mg aktivní složky.

45 Příklady provedení vynálezu

Dále uvedené příklady ilustrují vynález, aniž by jej omezovaly.

50 Příklad 1

Způsob přípravy 14-N-(morfolino)-3'-N-trifluoracetyl-4'-joddaunomycinu (A1)

- 55 1,34 g (1 mmol) hydrochloridu 4'-joddaunorubicinu (A27) se rozpustí ve směsi 30 ml dioxanu a 20 ml methanolu a zpracuje s roztokem 2 ml 10% bromu v chloroformu za teploty 0 °C, jak je

popsáno v US 4 438 105. Po jedné hodině se reakční směs uvede do styku s 200 ml ethyletheru a sraženina se zachytí, promyje 100 ml ethyletheru, znovu rozpustí v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu a na reakční směs se působí 0,25 ml morfolinu za teploty místnosti přes noc. Potom se reakční směs odpaří na malý objem za sníženého tlaku, zředí methylenchloridem, ochladí na teplotu 0 °C a zpracuje s roztokem 2 ml anhydridu kyseliny trifluorocetové v 10 ml methylenchloridu. Po 30 minutách se reakční směs promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát vodou. Organická fáze se odpaří za sníženého tlaku a podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 90:10, jako elučního činidla, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu vzorce A1. Tato sloučenina se konvertuje na odpovídající hydrochlorid přidáním stechiometrického množství chlorovodíku a poté vysrážením ethyletherem. Výtěžek odpovídá 0,9 g. Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (Kieselgel F₂₅₄, Merck), při použití elučního systému methylenchlorid-methanol v objemovém poměru 90:10: R_f = 0,5. FD-MS: m/e 816 [M]⁺.

Příklad 2

Způsob přípravy 13-dihydro-14-N-(morfolino)-3'-N-trifluoracetyl-4'-joddaunomycinu (A7)

0,4 g (0,05 mmol) 14-N-(morfolino)-3'-N-trifluoracetyl-4'-joddaunomycinu (A1), připraveného jak je popsáno v příkladu 1, ve formě volné báze, se rozpustí ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu a uvede do styku s 0,7 g magnesiumbromid-etherátu. Po 10 minutách za teploty místnosti pod dusíkovou atmosférou se směs ochladí na teplotu -50 °C, přidá se 50 mg natriumborhydridu a reakční směs se dvakrát zpracuje vždy s 2 ml bezvodého methanolu během 5 minut. Poté se k reakční směsi přidá 5 ml acetonu. Reakční směs se přivede na teplotu 0 °C a extrahuje 0,1-N vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze se upraví na hodnotu pH 8,5 pomocí 0,1-N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se methylenchloridem, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu vzorce A2. Tato sloučenina se konvertuje na odpovídající hydrochlorid přidáním stechiometrického množství chlorovodíku a poté se provede vysrážení ethyletherem. Výtěžek odpovídá 0,3 g. Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (Kieselgel F₂₅₄, Merck), při použití elučního systému methylenchlorid-methanol v objemovém poměru 90:10: R_f = 0,3. FD-MS: m/e 818 [M]⁺.

Příklad 3

Způsob přípravy 14-N-(3,4-dimethoxybenzylamino)-3'-N-trifluoracetyl-4'-joddaunomycinu (A2)

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu vzorce A2 se připraví reakcí 0,65 g (1 mmol) 14-brom-4'-joddaunomycinu s 0,3 g (2 mmol) 3,4-dimethoxybenzylaminu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu, jak je popsáno v příkladu 1. Výtěžek odpovídá 0,3 g. Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (Kieselgel F₂₅₄, Merck), při použití elučního systému methylenchlorid-methanol v objemovém poměru 90:10: R_f = 0,45. FD-MS: m/e 797 [M]⁺.

Příklad 4

Způsob přípravy 14-N-(morfolino)-3'-N-ftaloyl-4'-joddaunomycinu (A8)

0,7 g (1 mmol) 14-N-(morfolino)-4'-joddaunomycinu, připraveného jak je popsáno v příkladu 1, se nechá reagovat s 0,4 g (2 mmol) ftaloylchloridu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu za teploty 0 °C po dobu 4 hodin. Směs se zředí 100 ml methylenchloridu a promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a poté se vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a surová látka se podrobí velmi rychlé chromatografii

na silikagelu, za použití směsi methylenchloridu a acetonu v objemovém poměru 95:5, jako elučního systému, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu vzorce A8 o hmotnosti 0,5 g. Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (Kieselgel F₂₅₄, Merck), při použití elučního systému methylenchlorid-methanol v objemovém poměru 90:10: $R_f = 0,25$. FD-MS: m/e 851 [M]⁺.

Příklad 5

10 Způsob přípravy 3'-N-difenylmethylen-4'-joddoxorubicinu (A16)

0,65 g (1 mmol) hydrochloridu 4'-joddoxorubicinu (A27) se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a zpracuje s 0,36 g (2 mmol) benzofenoniminu. Směs se udržuje za teploty místnosti přes noc, potom se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a surová látka se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu vzorce A16 a hmotnosti 0,6 g. Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (Kieselgel F₂₅₄, Merck), při použití elučního systému methylenchlorid-aceton v objemovém poměru 95:5: $R_f = 0,55$. FD-MS: m/e 816 [M]⁺.

20 Příklad 6

Způsob přípravy 14-N-(morfolino)-3'-N-difenylmethylen-4'-joddaunorubicinu (A17)

0,7 g (1 mmol) 14-N-(morfolino-4'-joddaunomycinu, připraveného jak je popsáno v příkladu 1, se nechá reagovat s 0,36 g (2 mmol) benzofenoniminu, jak je popsáno v příkladu 5. Dostane se 0,65 g sloučeniny pojmenované v nadpisu vzorce A17. Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (Kieselgel F₂₅₄, Merck), při použití elučního systému methylenchlorid-methanol v objemovém poměru 95:5: $R_f = 0,40$. FD-MS: m/e 885 [M]⁺.

30

Příklad 7

Způsob přípravy 14-(1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)-4'-deoxy-4'-joddaunorubicinu (FCE29767A)

500 mg (0,742 mmol) 4'-deoxy-4'-joddaunorubicinu (A27) se převede na odpovídající 14-bromový derivát podle standardního pracovního postupu, jak je popsáno v patentu US 3 803 124 ze dne 9. dubna 1974. Sloučenina se rozpustí v 10 ml acetonu, přidá se 0,5 ml (5 mmol) 1,2,3,6-tetrahydropyridinu a reakční směs se míchá při teplotě 35 °C během 1 hodiny. Reakční směs se vyjme dichlorethanem a vodou, organická fáze se oddělí, vysuší síranem sodným a přidá se hexan k vysrážení surového produktu. Vysrážený produkt se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové.

45 Příklad 8

Způsob přípravy 14-N-(morfolino)-4'-deoxy-4'-joddaunorubicin-dihydrochloridu (FCE29648A)

Postupuje se jak je popsáno v Příkladu 7 s tím rozdílem, že se použije morfolin na místo 1,2,3,6-tetrahydropyridinu. Sloučenina uvedená v nadpise se dostane ve výtěžku 68 %.

Vzorec: C₃₁H₃₅IN₂O₁₀, molekulová hmotnost 795,46.

55

Biologický test

Anthracyklinové deriváty obecného vzorce A ruší se samoagregační aktivitou β -amyloidový fragment 25-35 a PrP fragment 106-126, za použití analýzy rozptylu světla.

β 25-35 (GSNKGAIIGLH) a PrP 106-126 (KTNMKHMAGAAAAGAVVGGLG) se syntetizují za využití chemických postupů v tuhé fázi, při použití přístrojů 430A Applied Biosystems Instruments a čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií na reverzní fázi (Beckman Inst. mod 843), jak popsal Forloni a kol. v Nature, 362, 543 /1993/.

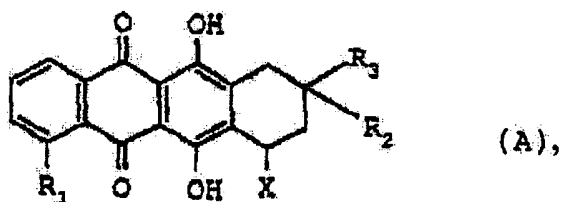
Rozptyl světla peptidových roztoků se hodnotí spektrofotometricky (Perkin Elmer LS 50B), přičemž excitace a emise se monitorují při vlnové délce 600 nm. β -amyloidový fragment 25-35 a PrP 106-126 se rozpustí na koncentraci 0,5 až 1 mg/ml (0,4 až 0,8 mM a 0,2 až 0,4 mM) v roztoku 10mM fosfátového pufru, o hodnotě pH 5, a živelně agreguje během 1 hodiny.

13-Dihydro-4'-joddoxorubicin (A39), rozpuštěný při několika koncentracích (0,2 až 2 mM) v 5 mM Tris pufru, o hodnotě pH 7,4, se přidá k peptidickým roztokům v okamžiku jejich přípravy, za účelem ohodnocení procesu fibrilogeneze.

Sloučenina A39, přidaná v ekvimolární koncentraci s β -amyloidním fragmentem 25-35 a PrP 106, projevuje úplné zabránění agregaci.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití anthracyklinu obecného vzorce A



ve kterém

R_1 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR_4 ,

kde R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

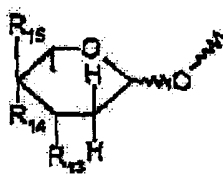
R_2 představuje hydroxyskupinu,

R_3 představuje skupinu vzorce YCH_2R_6 ,

kde Y znamená skupinu vzorce CO nebo CHOH a

R_6 představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

X představuje zbytek cukru vzorce X1



(X1),

kde R_{13} představuje aminoskupinu nebo skupinu vzorce NHCOCH_3 ,

5 R_{14} a R_{15} představují atom vodíku nebo jeden ze substituentů R_{14} a R_{15} znamená atom vodíku a druhý představuje hydroxyskupinu nebo atom jodu,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli, za předpokladu, že sloučeninou obecného vzorce A není 4'-jod-4'-deoxydoxorubicin,

10

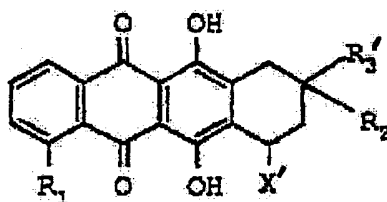
pro výrobu léčiva pro ošetřování amyloidosy.

2. Použití anthracyklinu obecného vzorce A definovaného v nároku 1 pro výrobu léčiva pro ošetřování AL amyloidosy, Alzheimerovy choroby nebo Downovy choroby.

15

3. Použití podle nároku 1 nebo 2 pro výrobu léčiva ve formě dávkové jednotky obsahující od 5 do 500 mg této sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

4. Anthracyklin obecného vzorce A'



(A')

20

ve kterém

R_1 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce OR_4 ,

25

kde R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R_2 představuje hydroxyskupinu,

$R_{3'}$ představuje skupinu vzorce $\text{YCH}_2 \text{R}_6'$,

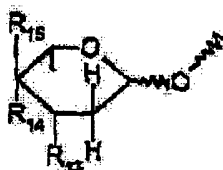
30

kde Y znamená skupinu vzorce CO nebo CHOH a

R_6' představuje N-morfolinoskupinu, 3,4-dimethoxybenzylaminoskupinu, zbytek tetrahydropyridinu nebo hydroxyskupinu,

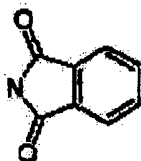
35

X představuje zbytek cukru vzorce X1



(X1)

kde R'_{13} představuje aminoskupinu, skupinu vzorce NHCOF_3 , $\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ nebo skupinu vzorce E



(E)

5

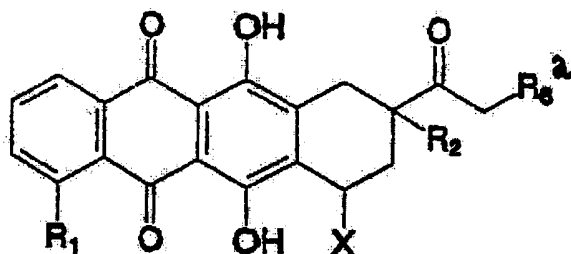
R_{14} a R_{15} představují atom vodíku nebo jeden ze substituentů R_{14} a R_{15} znamená atom vodíku a druhý představuje hydroxyskupinu nebo atom jodu,

10 a jeho farmaceuticky přijatelná sůl, za předpokladu, že sloučeninou obecného vzorce A' není 4'-jod-4'-deoxydoxorubicin.

5. Způsob přípravy anthracyklinu podle nároku 4 obecného vzorce A', kde R'_3 znamená skupinu vzorce $\text{COCH}_2\text{R}'_6$ a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 4, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, vyznačující se tím, že se

15

1) sloučenina obecného vzorce G



(G)

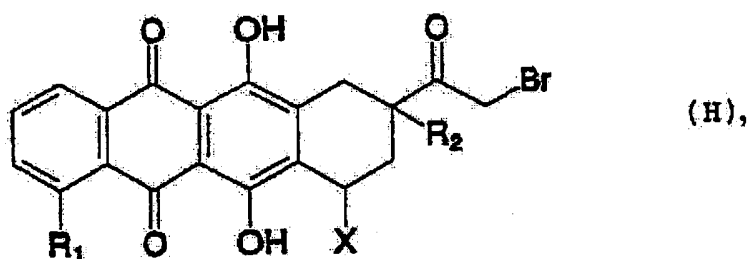
ve kterém

20 R_6^a znamená atom vodíku a

R_1 , R_2 a X mají význam definovaný v nároku 4,

25 podrobí bromaci za vzniku odpovídajícího 14-bromového derivátu dále uvedeného obecného vzorce H, potom

2) se nechá reagovat výsledný bromový derivát obecného vzorce H



ve kterém

5 R_1 , R_2 a X mají význam definovaný v nároku 4,

s vhodným aminem obecného vzorce



10

ve kterém

R'_6 má význam definovaný v nároku 4,

15

a pokud je to žádoucí, výsledná sloučenina obecného vzorce A' se převede na svoji farmaceuticky přijatelnou sůl.

20

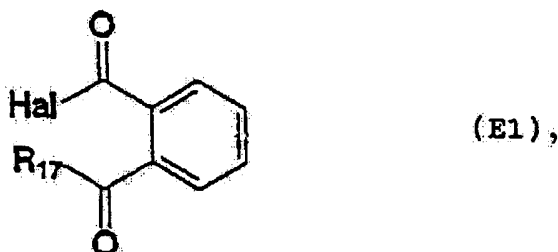
6. Způsob přípravy anthracyklinu podle nároku 4 obecného vzorce A', kde R'_3 znamená skupinu vzorce $\text{CHOHCH}_2\text{R}'_6$ a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se redukuje výchozí sloučenina obecného vzorce A', ve kterém R'_3 představuje skupinu vzorce $\text{COCH}_2\text{R}'_6$ a ostatní substituenty mají význam definovaný v nároku 4, a pokud je to žádoucí, výsledná sloučenina obecného vzorce A' se převede na svou farmaceuticky přijatelnou sůl.

25

7. Způsob přípravy anthracyklinu podle nároku 4 obecného vzorce A', kde R'_{13} znamená skupinu vzorce E a ostatní substituenty mají význam uvedený v nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se

30

1) nechá reagovat anthracyklin obecného vzorce A', který obsahuje primární aminoskupinu, s halogenacylovým derivátem obecného vzorce E1



ve kterém

Hal představuje atom halogenu a

35

R₁₇ znamená alkoxykupinu,

a pokud je to žádoucí,

5 2) výsledný monoaminoacylový derivát zpracuje s bází za vzniku skupiny vzorce E ve sloučenině obecného vzorce A',

3) a pokud je to žádoucí, výsledná sloučenina převede na svou farmaceuticky přijatelnou sůl.

10 8. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako aktivní složku obsahuje anthracyklin podle nároku 4 obecného vzorce A' nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, ve směsi s farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem.

15 9. Anthracyklin podle nároku 4 obecného vzorce A' nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, pro použití pro ošetřování amyloidosy.

20

Konec dokumentu
