



(19) **UA** (11) **66 344** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 49/00, C 07H 15/252, C 07D 295/185, 295/26, 295/104**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

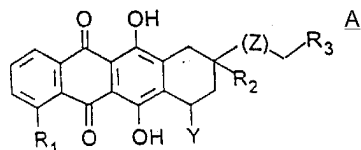
(21), (22) Заявка: 99010341, 18.06.1997
(24) Дата начала действия патента: 17.05.2004
(30) Приоритет: 26.06.1996 GB 9613433.3
(46) Дата публикации: 15.05.2004
(86) Заявка РСТ:
РСТ/ЕР97/03234, 19970618

(72) Изобретатель:
Бандьера Тициано, IT,
Фанчелли Даниэле, IT,
Карузо Микеле, IT,
Лансан Жаклин, BE,
Суарато Антонино, IT
(73) Патентовладелец:
ФАРМАЦИЯ ЭНД АПДЖОН С.П.А, IT

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАЦИКЛИНОНА И АНТРАЦИКЛИНА КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АГЕНТ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Соединения формулы (A), где R₁, R₂, R₃, Y и Z являются органическими заместителями, могут использоваться для диагностики амилоидоза, причем некоторые соединения формулы (A) являются новыми. Описаны также способы их получения и содержащие их фармацевтические композиции



Официальный бюллетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2004, N 5, 15.05.2004. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **66 344** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 49/00, C 07H 15/252, C 07D 295/185, 295/26, 295/104**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99010341, 18.06.1997

(24) Effective date for property rights: 17.05.2004

(30) Priority: 26.06.1996 GB 9613433.3

(46) Publication date: 15.05.2004

(86) PCT application:
PCT/EP97/03234, 19970618

(72) Inventor:

Bandiera Tiziano, IT,
Fancelli Daniele, IT,
Caruso Michele, IT,
Lansen Jacqueline, BE,
Suarato Antonino, IT

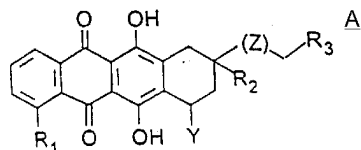
(73) Proprietor:

PHARMACIA AND UPJOHN S.P.A., IT

(54) **DERIVATIVES OF ANTHRACYCLINON AND ANTHRACYCLIN AS DIAGNOSTIC AGENT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

Compounds of formula (A), wherein R_1 , R_2 , R_3 , Y and Z are organic substituents, are useful in the diagnosis of amyloidosis; some of the compounds of formula (A) are novel. Processes for their preparation, and pharmaceutical compositions containing them are also described.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 5, 15.05.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **66 344** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 49/00, C 07H 15/252, C 07D 295/185, 295/26, 295/104**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99010341, 18.06.1997

(24) Дата набуття чинності: 17.05.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 26.06.1996 GB 9613433.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.05.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/ЕР97/03234, 19970618

(72) Винахідник(и):

Бандьєра Тіціано , ІТ,
Фанчеллі Даніеле , ІТ,
Карузо Мікеле , ІТ,
Лансан Жаклін , ВЕ,
Суарато Антоніно , ІТ

(73) Власник(и):

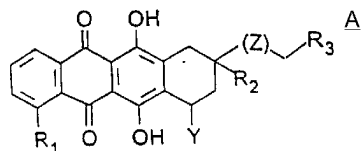
ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН С.П.А, ІТ

(54) ПОХІДНІ АНТРАЦИКЛІНОНУ І АНТРАЦИКЛІНУ ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ АГЕНТ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Сполуки формули (А), де R₁, R₂, R₃, Y і Z – органічні замісники, можуть використовуватися для діагностики амілоїдозу, причому деякі сполуки формули (А) є новими. Описані також способи їх отримання і фармацевтичні композиції, що містять

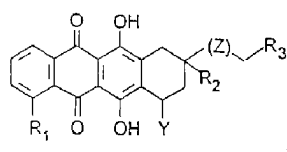
їх.



Опис винаходу

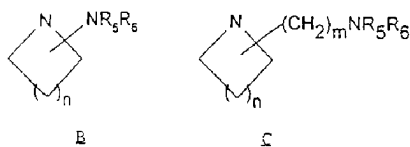
Данное изобретение относится к применению производных фтор антрациклинона и фтор антрациклина в качестве ЯМР-зондов при мониторинге связанных с амилоидозом заболеваний. Термин амилоидоз относится к различным заболеваниям, общей характеристикой которых является тенденция к агрегации и преципитации специфических белков в виде нерастворимых фибрилл во внеклеточном пространстве, вызывающая структурное и функциональное повреждение органов и тканей. Классификация амилоида и амилоидоза была недавно пересмотрена в Bulletin of the World Health Organisation 71(1): 105 (1993). Все различные типы амилоида имеют одну и ту же ультраструктурную организацию в виде антипараллельных β -складчатых листов, вопреки тому факту, что они содержат множество сильно отличающихся белковых субъединиц [см: Glenner G.G., New England Journal of Medicine 1980, vol. 302, p. 1283; Ghiso J. et al., Molecular Neurobiology 1994, vol. 8, P. 49].

Клиническое развитие заболевания зависит от избирательности вовлечения в патологический процесс органов; прогноз может быть крайне неблагоприятным в случае инфильтрации сердца (среднее выживание <12 месяцев) или более благоприятным в случае вовлечения в патологический процесс почек (среднее выживание ~5лет). Соединения формулы А способны взаимодействовать с амилоидными отложениями и бляшками и с амилоидными фибриллами. Таким образом, данное изобретение относится к применению соединения, которое представляет собой производное антрациклина или антрациклинона, общей формулы А:

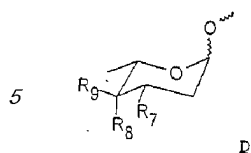


где:

- R₁ обозначает водород, гидроксил, галоген, C₁-C₈ алкоксил, amino, который может быть замещен бензилом, ацилом или трифторацетилом, или OSO₂(R₄), где R₄ обозначает алкил или арил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или несколькими атомами фтора;
- R₂ обозначает водород или гидроксил;
- R₃ обозначает водород, гидроксил, amino, который может быть моно- или -дизамещен C₁-C₁₆ алкилом, арилом, аралкилом, C₂-C₈ алкенилом, C₃-C₈ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, которые являются незамещенными или замещенными или замещены одним или несколькими атомами фтора или трифторметильными группами, морфолино, который может быть замещен C₁-C₁₆ алкилом, арилом, аралкилом, C₂-C₈ алкенилом, C₃-C₈ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, которые являются незамещенными или замещены одним или несколькими атомами фтора или трифторметильными группами, пиперазино, который может быть замещен трифторацетилом или трифторметансульфонилом или арил(трифторметилом), тетрагидропиридин, группу формулы В или С



в которых R₅ обозначает водород или C₁-C₆ алкил, R₆ обозначает COCF₃ или SO₂CF₃, n и m, которые являются одинаковыми или различными, каждый, равны целому числу от 1 до 4, или сахарид формулы D, определенной ниже



- R₇ обозначает водород, гидроксил, amino, который является незамещенным или замещен ацилом, трифторацетилом, трифторметансульфонилом, остаток природной аминокислоты или синтетической аминокислоты или остаток ди- или трипептида;

- R₈ и R₉ оба обозначают водород или один из R₈ или R₉ обозначает гидроксил, C₁-C₄ алкоксил, тетрагидропиранил, галоген или OSO₂(R₄), как указано выше, а другой из R₈ или R₉ обозначает водород или amino, который является незамещенной или замещена ацилом, трифторацетилом или трифторметансульфонилом;

- Y обозначает водород, гидроксил, C₁-C₁₆ алкоксил, amino, который может быть незамещенным или замещен ацилом, трифторацетилом, C₁-C₁₆ алкилом, арилом или аралкилом, которые являются незамещенными или замещены одним или несколькими атомами фтора, морфолино, пиперазино, которые могут быть замещены трифторацетилом или трифторметансульфонилом, тетрагидропиридин, группу формулы В или С, как указано выше, или сахарид формулы D, как указано выше;

Z обозначает C=O, CHON или CH₂;

где по меньшей мере один атом фтора присоединен к скелету антрациклинона или антрациклина или находится в группах, присоединенные в различных положениях молекулы; или его фармацевтически приемлемой соли для диагностики амилоидоза или для получения композиции для такой диагностики.

Когда R₇ является остатком природной аминокислоты или остатком ди- или трипептида, он предпочтительно находится в форме N-трифторацетила или трифторметансульфонил.

Предпочтительными являются соединения формулы А, где:

- R₁ обозначает водород, гидроксил, фтор, метокси, amino, аминотрифторметансульфонил (NHSO₂CF₃), аминотрифторацетил или О-мезил [OSO₂CH₃];

- R₂ обозначает гидроксил;

- R₃ обозначает

C₁-C₆ моно- или бис-алкиламино, который является незамещенным или замещен одним или несколькими атомами фтора,

бензилтрифторэтиламино,

морфолинил,

трифторметансульфонилпиперазинил,

трифторацетилпиперазинил,

тетрагидропиридинил,

группу формулы В или С, в которых

- R₅ обозначает водород или метил или этил,

- R₆ обозначает COCF₃ или SO₂CF₃,

- n равно 2 или 3,

- m равно 2 или 3,

или сахарид формулы D, где

- R₇ обозначает

амино,

аминотрифторацетил,

аминотрифторметансульфонил или

- 5 α - или ε -N-трифторацетиллизин;
- R₈ обозначает гидроксил, йод, или О-мезил
- R₉ обозначает водород;
- Y обозначает водород,
- 10 гидроксил, метокси, amino,
C₁-C₆моно- или бис-алкиламино, который является незамещенным или замещен одним или несколькими атомами фтора,
- 15 бензилтрифторэтиламино, морфолинил, трифторацетилпиперазинил, трифторметансульфонилпиперазинил, тетрагидропиридинил,
- 20 группу формулы В или С, в которых
- R₅ обозначает водород или метил или этил,
- R₆ обозначает COCF₃ или SO₂CF₃,
- n равно 2 или 3,
- m равно 2 или 3 или
- 25 сахарид формулы D, где:
- R₇ обозначает amino, aminотрифторацетил, aminотрифторметансульфонил,
- 30 α - или ε -(N-трифторацетил) лизин, или α - или ε -(N-трифторметансульфонил)лизин;
- R₈ обозначает гидроксил, йод, или О-мезил [OSO₂CH₃];
- R₉ обозначает водород;
- Z обозначает C=O, или CHON.
- 35 Более предпочтительны соединения формулы А, где:
- R₁ обозначает водород или метокси;
- R₂ обозначает гидроксил;
- R₃ обозначает водород,
- 40 гидроксил, гексафтордиэтиламино, бензилтрифторэтиламино, морфолино,
- 45 трифторметансульфонилпиперазин, трифторацетилпиперазино, тетрагидропиридин, группу формулы В или С, в которых
- R₅ обозначает водород или метил,
- 50 - R₆ обозначает COCF₃,
- n равно 2 или 3,
- m равно 2 или 3 или сахарид формулы D,
- где R₇ обозначает amino,
- 55 aminотрифторметансульфонил, aminотрифторацетил или α - или ε -N-трифторацетиллизин;
- R₈ обозначает йод;
- R₉ обозначает водород;
- 60 - Y обозначает водород,
- 65

- гидрокси,
гексафтордиэтиламин,
бензилтрифторэтиламино,
морфолино,
трифторметансульфонилпиперазин,
трифторацетилпиперазино, или
сахарид формулы В, где
- R₅ обозначает
амино,
аминотрифторацетил, или
 α - или ε -N-трифторацетиллизин;
- R₆ обозначает йод;
- R₇ обозначает водород;
- Z обозначает C=O.
- Дополнительными предпочтительными соединениями формулы А являются соединения, где:
- R₁ обозначает метокси;
- R₂ обозначает гидрокси;
- R₃ обозначает
водород,
гидрокси,
гексафтордиэтиламин,
бензилтрифторэтиламино,
морфолино,
трифторацетилпиперазино, или
тетрагидропиридин;
- Y обозначает
водород,
гидрокси,
трифторметансульфонилпиперазин,
трифторацетилпиперазино,
группу формулы В или С, в которых
- R₅ обозначает водород,
- R₆ обозначает COCF₃,
- n равно 3,
- m равно 2,
или сахарид формулы D, где
- R₇ обозначает
амино,
аминотрифторацетил, или
 α - или ε -N-трифторацетиллизин;
- R₈ обозначает йод;
- R₉ обозначает водород;
Z обозначает C=O.
- Термин "алкил", как здесь используется, включает в себя как радикалы с линейной цепью, так и радикалы с разветвленной цепью до 16 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил, их различные изомеры с разветвленной цепью, а также такие группы, содержащие в качестве заместителей один или несколько атомов галогена, таких как фтор, хлор, бром, йод, CF₃, заместитель алкокси, заместитель арил, заместитель алкиларил, заместитель галогенарил, заместитель циклоалкил или заместитель алкилциклоалкил.
- Термин "алкенил", как здесь используется включает в себя как радикалы с линейной цепью, так и радикалы с разветвленной цепью, содержащие до 8 атомов углерода, например, аллил, бутенил, гексенил, октенил.
- Термин "циклоалкил", как здесь используется, обозначает циклоалкильную группу, имеющую 3-8 атомов углерода, например, циклопропил, циклопентил, циклопентилметил, циклогептил и циклооктил.
- Термин "арил", как здесь используется, включает в себя как моноциклические, так и бициклические группы, содержащие от 6 до 10 атомов углерода, в кольцевой части, такие как фенил, нафтил, замещенный фенил или замещенный нафтил, где заместитель на фениле или нафтиле может быть, например, C₁-C₆ алкилом, галогеном, C₁-C₆ алкокси.
- Термин "галоген", как здесь указано, обозначает фтор, хлор, бром и йод.
- Термин "аралкил", как здесь указано, относится к алкильным группам, рассмотренным выше, имеющим арильный заместитель, например, бензил, фенотил, дифенилметил и трифенилметил.
- Термин "алкокси", как здесь указано, вышеуказанные алкильные группы, связанные с атомом кислорода.
- Данное изобретение включает в себя также все возможные изомеры и их смеси, в том числе диастереоизомерные смеси и рацемические смеси, происходящие из возможной комбинации стереохимических центров R и S в C-7 и C-9, а также α - или β -гликозидной связи сахара.
- Данное изобретение обеспечивает соли соединений формулы А, которые имеют образующие соль группы, в

частности, соли соединений, имеющих карбоксильную группу, основную группу (например, аминогруппу).

Эти соли представляют собой, в частности, физиологически переносимые соли, например, соль щелочного металла и соль щелочно-земельного металла (например, соли натрия, калия, лития, кальция и магния), соли аммония и соли подходящего органического амина или аминокислоты (например, соли аргинина, прокаина) и кислотно-аддитивные соли, образованные подходящими органическими или неорганическими кислотами, например, хлороводородной кислотой, серной кислотой, карбоновой кислотой и органическими сульфоновыми кислотами (например, уксусной, трифторуксусной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой кислотой).

Данное изобретение включает в себя все возможные стереоизомеры, а также их рацемические или оптически активные смеси. Соединения формулы А характеризуются присутствием атомов фтора или групп, несущих атомы фтора, присоединенных в различных положениях скелета антрациклина. Например, атом фтора может быть присоединен в С-4 агликоновой части или в С-4' сахарного остатка. Группы, несущие атомы фтора, например, аминотрифторацетильная группа, NHCOCF_3 , или аминотрифторметансульфонил, NHSO_2CF_3 , могут быть присоединены в различных положениях молекулы, таких как: С-4, С-6 и С-11 агликоновой части антрациклина или С-3' или С-4' сахарного остатка. Трифторацильная или трифторметансульфонильная группы могут также находиться на заместителе, присоединенном к С-14 агликона, таком как, 14-[1-(4-трифторацил)пиперазин], или к С-3' сахарного остатка, таком как, α - или 3'-N-[ϵ -N-трифторацил]лизин]. Предпочтительно, антрациклины формулы А, в которых аминоксахар находится в форме N-ацилпроизводного, такого как N-трифторацетил- или N-трифторметансульфонилпроизводное, превращают в водорастворимые производные при помощи аминозаместителей, присоединенных в положении С-14.

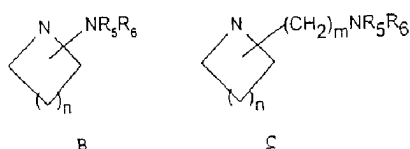
Известные несколько 3-N-трифторацетилпроизводных антрациклинов, например, 4-алкоксипроизводные (см: U.S. Pat. 4 166 848, 4.9.1979), или 6-алкоксипроизводные (см: U.S. Pat. 4 191 756, 4.3.1980), или 11-алкоксипроизводные (см: U.S. Pat. 4 191755, 4.3.1980), или 4'-йодпроизводные (см: U.S. 4 345 070, 17.8.1982), другие были сообщены F. Arcamone in Doxorubicin, Medicinal Chemistry, Vol. 17, Academic Press, 1981. Терапевтическое использование для лечения амилоидоза некоторых соединений формулы А уже было заявлено авторами в патентных заявках РСТ W096/04895 и W096/07665.

Данное изобретение относится также к новым соединениям формулы А, указанной выше, и к их терапевтическому применению при лечении амилоидоза, где

- R_3 обозначает

амино, который является моно- или дизамещенным C_{1-16} алкилом, арилом, аралкилом, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, $\text{C}_5\text{-C}_8$ циклоалкенилом, замещенным одним или несколькими атомами фтора или трифторметильными группами,

морфолино, замещенным $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ алкилом, арилом, аралкилом, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, $\text{C}_5\text{-C}_8$ циклоалкенилом, замещенным одним или несколькими атомами фтора или трифторметильными группами, пиперазино, замещенным трифторацилом или трифторметансульфонилом, или тетрагидропиридин или группу формулы В или С



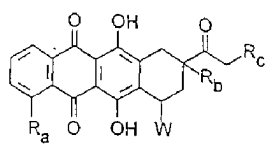
в которых R_5 обозначает водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, R_6 обозначает COCF_3 или SO_2CF_3 , n и m , которые являются одинаковыми или различными, каждый, равны целому числу от 1 до 4.

Следующие конкретные соединения являются новыми per se:

- N-трифторацетил-4'-йоддоксорубин (A1),
- 14-(4-трифторацетилпиперазин-1-ил)дауномицин (A2),
- 14-(4-трифторметансульфонилпиперазин-1-ил)дауномицин (A3),
- 14-[4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил]дауномицин (A4),
- 14-[N-этил-N-(3,5-бис-трифторметилфенил)метил]дауномицин (A5),
- 14-[N-бензил-N-(2,2,2-трифторэтил)]аминодауномицин (A6) и
- 14-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)-4'-деокси-4'-йод-3'-трифторацетилдаунорубин (A7).

Фторпроизводные общей формулы А могут быть получены согласно стандартным методам, описанным в литературе, посвященной антрациклиномам или антрациклинам, исходя из соединений формулы Е

где:

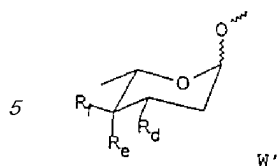


- R_a обозначает водород, гидроксил, метокси, amino, $\text{OSO}_2(\text{R}_4)$, где R_4 имеет указанные выше значения;

- R_b обозначает водород или гидроксил;

- R_c обозначает водород, бром или гидроксил,

- W обозначает водород, гидроксил или остаток сахара формулы W



в которой R_d обозначает водород, гидроксил или амино, R_e и R_f оба обозначают водород или один из R_e или R_f обозначают гидроксил, алкоксил, галоген или $\text{OSO}_2(R_4)$,

где R_4 имеет указанные выше значения, и другой из R_e и R_f обозначает водород или амино.

В частности, соединения формулы А, где R_3 является аминоксодержащей группой, которая содержит атомы фтора, могут быть получены взаимодействием 14-бромпроизводных формулы Е ($R_c=\text{Br}$), полученных, как описано в J. Org. Chem., 42, 3653 (1977), из соответствующего соединения формулы Е, в котором R_c является водородом, с моно- или дизамещенным аминоксоединением в апротонном органическом растворителе, таком как метиленхлорид или ацетон, или диметилформамид, или тетрагидрофуран, при температуре от 4°C до 40°C в течение от 4 до 48 часов. Предпочтительные условия включают использование избытка амина в 2-5 раз относительно 14-бромпроизводного, использование метиленхлорида в качестве растворителя и проведение процесса при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученное 14-аминопроизводное может быть, если требуется, подвергнуто взаимодействию с подходящим реагентом, таким как ангидрид трифторметансульфоновой или трифторуксусной кислоты, для введения желательной содержащей фтор группы.

В другом примере: соединения формулы А, содержащие трифторацетильную группу, такие как соединения, в которых R_7 является группой NHCOCF_3 , могут быть получены взаимодействием соответствующих антрациклинов формулы Е, в которой R_d является аминоксодержащей группой, с трифторуксусным ангидридом в апротонных органических растворителях, таких как сухой метиленхлорид, при 0°C от 15 минут до 3 часов.

Пример исходных антрациклинонов или антрациклинов для получения фторпроизводных формулы А включает: дауномицин ($E1: R_a=\text{OCH}_3, W=\text{OH}, R_b=\text{OH}, R_c=\text{H}$), 4-деметоксидауномицин ($E2: R_a=\text{H}, W=\text{OH}, R_b=\text{OH}, R_c=\text{H}$) и их соответствующие 14-бромпроизводные ($E3$ и $E4$, соответственно, в которых $R_c=\text{Br}$), 7-деоксипроизводные ($E5$ и $E4$, соответственно, в которых $W=\text{H}$), 7-деокси- и 14-бромпроизводные ($E7$ и $E8$, соответственно, в которых $W=\text{H}$ и $R_c=\text{Br}$) или 7-бромпроизводные ($E9$ и $E10$, соответственно, в которых $W=\text{Br}$); гликозиды 4-йоддаунорубицин ($E11: R_a=\text{OCH}_3, R_b=\text{OH}, R_c=\text{H}, W=W'$ где $R_d=\text{NH}_2, R_e=\text{I}, R_f=\text{H}$), 4'-йоддоксорубин ($E12: R_a=\text{OCH}_3, R_b=R_c=\text{OH}, W=W', R_e=\text{NH}_2, R_f=\text{I}, R_g=\text{H}$).

Все эти соединения хорошо известны в литературе.

Связывание антраграциклинонов и антрациклинов с $\text{A}\beta$ -фибриллами

Фибриллы из пептида $\text{A}\beta_{25-35}$ суспендируют в растворе 10% диметилсульфоксида в дистиллированной воде, содержащем исследуемое соединение в различных концентрациях, и инкубируют при комнатной температуре в течение 60 минут. После инкубирования пробы центрифугируют при $15000g$ в течение 10 минут при комнатной температуре и супернатант удаляют. Осадки фибрилл промывают три раза 0,3мл 10% ДМСО в дистиллированной воде, растворяют в этаноле и связанное соединение определяют количественно флуоресцентным детектированием. Затем рассчитывают EC_{50} при помощи уравнения равнобочной гиперболы (изотермы связывания) и определяют средство исследуемого соединения в отношении $\text{A}\beta$ -фибрилл.

Соединения данного изобретения имеют EC_{50} , сравнимую с EC_{50} йоддоксорубина (IDOX), который использовали в качестве соединения сравнения (см. W095/04538). В качестве примера представлены следующие данные:

IDOX	$\text{EC}_{50}=52,04\pm 10,66\text{мкМ}$
Соединение A2	$\text{EC}_{50}=8,16\pm 1,32\text{мкМ}$

Мономер пептида $\text{A}\beta_{1-40}$ растворяют в 100мМ Трис- HCl -буфере с pH 7,4 и инкубируют в течение 5 дней при 37°C . Осажденные фибриллы центрифугируют, промывают дистиллированной водой, центрифугируют снова и ресуспендируют в дистиллированной воде при концентрации, эквивалентной 230 мономерам. Суспензию фибрилл обрабатывают ультразвуком в течение 1 минуты и замораживают при -20°C в виде аликвот и хранят до использования. Исследование связывания инициируют добавлением 33мкл 230мкМ суспензии $\text{A}\beta_{1-40}$ -фибрилл к раствору исследуемого соединения в воде, содержащей 3% (об/об) диметилсульфоксида, при различных концентрациях таким образом, чтобы получить конечный объем 100мкл. Полученную суспензию инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут. После инкубирования суспензию наносят на миллипорный фильтр (Millipore ultrafree MC, 0,22мкм удерживание пор) и центрифугируют в течение 5 минут при 4°C . Фильтр промывают два раза по 100мкл дистиллированной воды и связанное соединение извлекают из фильтра промыванием фильтра 100мкл смеси 0,6М хлороводородная кислота/этанол 50:50 (об/об). Количество связанного соединения определяют при помощи ВЖХ. Неспецифическое связывание соединений с фильтром оценивают обработкой проб этих соединений, аналогичной описанной ранее обработке, в отсутствии фибрилл. Это количество соединения, связанного с фильтром, вычитают из общей величины связывания, полученной в присутствии фибрилл. Параметры связывания определяют компьютеризованным нелинейным регрессионным анализом согласно уравнению Хилла. Данные выражают в наномолях связавшегося соединения на мг пептидного мономера ($B_{\text{макс}}$).

В качестве примера приведены следующие данные.

IDOX Вмакс=122,2нмоль/мг Aβ1-40
Соединение A5 Вмакс=223,1нмоль/мг Aβ1-40

Соединения данного изобретения обладают также антифибриллогенной активностью. При инкубировании Aβ-пептидов с этими соединениями наблюдают уменьшение образования амилоидных фибрилл. Количество амилоида, которое происходит из агрегации пептида, можно оценить при помощи тиофлавин Т (ThT)-теста, описанного в литературе Naiki et al. Analytical Biochemistry 1898, vol. 177, p. 244 и H. LeVine III, Protein Science 1993, vol. 2, p. 404. Соединения инкубируют при концентрации 30мкМ в 50мкМ фосфатном буфере pH 5 при 25°С на протяжении 24 часов с 100мкМ пептидом. Затем инкубированные пробы разбавляют содержащим цитрат натрия буфером pH 5, содержащим 47мкМ ThT. Флуоресценцию измеряют с возбуждением при 420нм и эмиссией при 490нм в флуоресцентном спектрофотометре Kontron и получают средние величины после вычитания флуоресценции фона ThT. Чем меньше флуоресценция, тем меньше количество амилоида, образовавшегося во время периода инкубирования.

В качестве примеров приведены следующие данные с пептидом Aβ25-35.

СОЕДИНЕНИЕ	Флуоресценция ThT (% от контроля)
йоддоксорубицин	40,95
A1	20,58
A2	22,24
A3	23,00
A4	22,27
A5	23,05
A6	34,99
A7	33,24

Как указывалось выше, соединения данного изобретения способны связываться с фибриллами и амилоидными отложениями и бляшками из амилоидогенных пептидов. В случае болезни Альцгеймера амилоидными отложениями являются Aβ1-40 или Aβ1-42(3), см. Gravina S.A. et al., Journal of Biological Chemistry, 1995, vol. 270, p. 7013. Атомы ¹⁹F, содержащиеся в этих соединениях, могут определяться спектроскопией ядерного магнитного резонанса (ЯМР): следовательно, эти соединения могут найти применение при определении in vivo амилоидных отложений и бляшек, что позволит диагностировать и наблюдать развитие заболеваний, связанных с образованием и отложением в различных органах и тканях амилоидных белков, как это имеет место в случае первичного и вторичного периферического, системного и центрального амилоидоза, такого как, например, болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, губчатая энцефалопатия. Соединения данного изобретения могут также найти применение в мониторинге эффектов терапии при всех амилоидогенных заболеваниях.

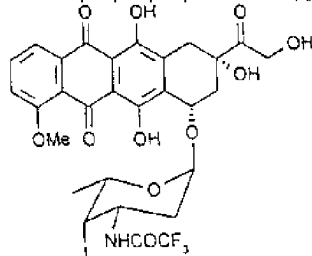
Данное изобретение относится также к способам применения описанных соединений для ¹⁹F магнитного резонансного изображения (MRI). Такие способы включают в себя введение живому субъекту эффективного количества ¹⁹F-меченого соединения с последующим определением вызываемого им сигнала ¹⁹F-ЯМР.

Данное изобретение включает в себя также, в его объеме, фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько новых или известных соединений формулы А в качестве активных ингредиентов в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или другими добавками, если необходимо, для применения в диагностическом способе или при лечении амилоидоза. В диагностике или лечении амилоидоза соединение формулы А или его фармацевтически приемлемую соль обычно вводят пациенту в количестве от 0,1 до 50мг/кг массы тела.

Следующие далее Примеры иллюстрируют данное изобретение без его ограничения.

Пример 1:

N-трифторацетил-4'-йоддоксорубицин (A1)



Гидрохлорид 4'-йоддоксорубицина (E12: 0,7г, 1ммоль) суспендируют в безводном метиленхлориде (50мл), охлаждают при 0°С и добавляют по каплям в течении 5 минут при перемешивании раствор трифторуксусного ангидрида (0,26мг, 0,2ммоль) в сухом метиленхлориде (5мл). Смесь хранят при перемешивании в течении 30 минут, затем добавляют водный раствор гидрокарбоната натрия (20мл 5% раствора). После 15 минут органическую фазу отделяют, промывают водой (50мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение A1 (0,7г)

извлекают добавлением смеси этиловый эфир/гексан (1:1об/об).

ТСХ на Кизельгеле F₂₅₄ (Мерк), элюирующая система метиленхлорид:уксусная кислота (95:5 по объему) R_f=0,53

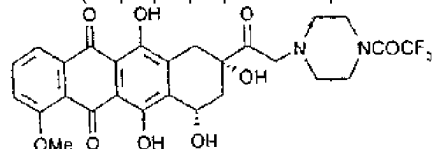
FD-MS: m/e 748 [M]⁺

¹H-NMR (200Mz, CDCl₃) δ:

1,30 (d, J=6,1Hz, 3H, CH₃-5'); 1,84 (dd, J=4,6, 13,4Hz, 1H, H-2'eq); 2,05 (m, 1H, H-2'ax); 2,24 (dd, J=4,2, 14,9Hz, H-8ax); 2,36 (ddd, J=1,5, 2,2, 14,9Hz, 1H, H-8eq); 2,99 (s, J=5,1Hz, 1H, CH₂OH); 3,05 (d, J=1,5, 18,9Hz, 1H, H-10eq); 3,42 (dq, J=1,5, 6,1Hz, 1H, H-5'); 3,60 (m, 1H, H-3'); 4,09 (s, 1H, 4-OCH₃); 4,28 (s, 1H, OH-9); 4,61 (m, 1H, OH-9); 4,77 (d, J=5,0Hz, 2H, CH₂-14); 5,30 (dd, J=2,2, 4,2Hz, 1H, H-7); 5,52 (d, J=8,3Hz, 1H, NH-CO); 7,40 (dd, J=1,1, 8,6Hz, H-3); 7,79 (dd, J=7,7, 8,6Hz, H-2); 8,04 (dd, J=1,1, 7,7Hz, 1H, H-1); 13,24 (s, 1H, OH-11); 14,00 (s, 1H, OH-6).

Пример 2:

14-(4-трифторацетилпиперазин-1-ил)дауномицинон (A2)



14-Бромдауномицинон (E3, 3,2г, 6,9ммоль), полученный, как описано в J. Org. Chem., 42, 3653 (1977), растворяют в сухом метиленхлориде (200мл), обрабатывают безводным пиперазином (1,19г, 13,8ммоль) и выдерживают при комнатной температуре в течение 18 часов.

Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и сырой продукт подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метиленхлорид-метанол-уксусная кислота (90:10:0,3 по объему) с получением 14-(N-пиперазинил)дауномицинона (0,9г, выход 27%).

FAB-MS: m/z 483 [M+H]⁺; m/z 447 [M+H-2H₂O]⁺

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ:

2,14 (dd, J=5,0, 14,8Hz, 1H, H-8ax); 2,36 (ddd, J=2,0, 2,2, 14,8Hz, 1H, H-8eq); 2,59, 2,98 (two multiplets, 8H, N(CH₂CH₂)₂NH); 2,97 (d, J = 18,7Hz, 1H, H-10ax); 3,16 (dd, J=2,0, 18,7Hz, 1H, H-10eq); 3,58, 3,69 (two doublets, J=16,5Hz, 2H, CH₂-14); 4,08 (s, 3H, OCH₃); 5,26 (dd, J=2,2, 5,0Hz, 1H, H-7); 7,38 (dd, J=0,9, 8,6Hz, 1H, H-3); 7,77 (dd, J=7,7, 8,6Hz, 1H, H-2); 8,01 (dd, J=1,1, 7,7Hz, 1H, H-1).

Раствор 14-(N-пиперазинил)дауномицинона (0,35г, 0,7ммоль) и триэтиламина (0,2г, 1,4ммоль) в 30мл метиленхлорида обрабатывают трифторуксусным ангидридом (0,1г, 0,7ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом, промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метиленхлорида и метанола (8:2 по объему), с получением указанного в заголовке соединения A2, которое превращают в соответствующий гидрохлорид (0,23г, выход 50%) путем добавления стехиометрического количества метанольного хлористого водорода с последующим осаждением этиловым эфиром.

ТСХ на Кизельгеле F₂₅₄ (Мерк), элюирующая система метиленхлорид/метанол/уксусная кислота/вода (60:8:2:1 по объему), R_f=0,57.

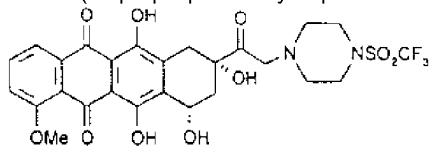
FAB-MS: m/z 579 [M+H]⁺; m/z 562 [M+H-H₂O]

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ:

2,03 (dd, J=4,0, 14,3Hz, 1H, H-8ax); 2,30 (m, 1H, H-8eq); 2,90, 3,14 (two doublets, J=18,0Hz, 2H, CH₂-10); 3,0-4,0 (m, 8H, N(CH₂CH₂)₂N); 3,98 (s, 3H, OCH₃); 4,77 (m, 2H, CH₂-14); 5,12 (m, 1H, H-7); 6,30 (broad signal, 1H, OH-9); 7,64 (m, 1H, H-3); 7,90 (m, 2H, H-1 + H-2); 10,60 (broad signal, 1H, NH⁺); 13,26 (s, 1H, OH-11); 13,97 (s, 1H, OH-6).

Пример 3:

14-(4-трифторметансульфонилпиперазин-1-ил)дауномицинон (A3)



Раствор 14-(N-пиперазинил)дауномицинона (0,35г, 0,7ммоль), полученного, как описано в Примере 2, и триэтиламина (0,2г, 1,4ммоль) в метиленхлориде (10мл) обрабатывают ангидридом трифторметансульфоновой кислоты (0,1г, 0,7ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом, промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метиленхлорида и метанола (8:2 по объему), с получением указанного в заголовке соединения A3, которое преобразуют в соответствующий гидрохлорид (0,11г, выход 23%) путем добавления стехиометрического количества метанольного хлористого водорода с последующим осаждением этиловым эфиром.

ТСХ на Кизельгеле F₂₅₄ (Мерк), элюирующая система метиленхлорид/метанол/уксусная кислота/вода (60:8:2:1 по объему), R_f=0,62.

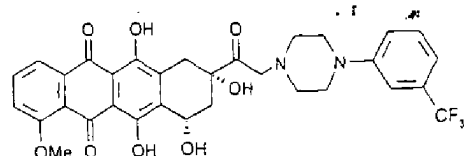
FAB-MS: m/z 615 [M+H]⁺; m/z 597 [M+H-H₂O]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ:

2,02 (dd, J=4,0, 14,3Hz, 1H, H-8ax); 2,27 (m, 1H, H-8eq); 2,93, 3,11 (two doublets, J=18,5Hz, 2H, CH₂-10); 3,2-4,0 (m, 8H, N(CH₂CH₂)₂N); 3,99 (s, 3H, OCH₃); 4,60 (m, 2H, CH₂-14); 5,13 (m, 1H, H-7); 7,66 (m, 1H, H-3); 7,93 (m, 2H, H-1 + H-2); 13,28 (s, 1H, OH-11); 13,98 (s, 1H, OH-6).

Пример 4:

14-[4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил]дауномицин (A4)



14-бромдауномицин (ЕЗ, 1г, 2,1ммоль), полученный, как описано в J. Org. Chem., 42, 3653 (1977), растворяют в сухом метиленхлориде (125мл), обрабатывают 1-(3-трифторметилфенил)пиперазином (1г, 4,4ммоль) и выдерживают при комнатной температуре в течение 42 часов. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и сырой продукт подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью хлороформ-метанол (98:2 по объему) с получением указанного в заголовке соединения А4 (1,02г, выход 78%), которое преобразуют в соответствующий гидрохлорид путем добавления стехиометрического количества метанольного хлористого водорода с последующим осаждением этиловым эфиром.

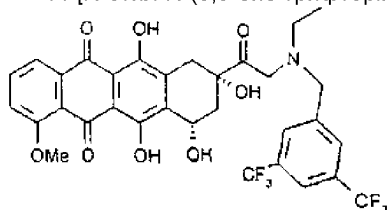
FAB-MS: m/z 627 [M+H]⁺; m/z 619 [M+H-H₂O]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ:

2,06 (dd, J=4,0, 14,3Hz, 1H, H-8ax); 2,28 (m, 1H, H-8eq); 2,96, 3,14 (two doublets, J=18,7Hz, 2H, CH₂-10); 3,2-4,0 (m, 8H, N(CH₂CH₂)₂N); 3,99 (s, 3H, OCH₃); 4,90 (m, 2H, CH₂-14); 5,17 (m, 1H, H-7); 5,70 (broad signal, 1H, OH-7); 6,28 (s, 1H, OH-9); 7,1-7,5 (m, 4H, m.CF₃-C₆H₄); 7,67 (m, 1H, H-3); 7,92 (m, 2H, H-1 + H-2); 10,2 (broad signal, 1H, NH⁺); 13,29 (s, 1H, OH-11); 14,00 (s, 1H, OH-6).

Пример 5:

14-[N-этил-N-(3,5-бис-трифторметилфенил)метил]дауномицин (A5)



14-Бромдауномицин (ЕЗ, 0,5г, 1,05ммоль) добавляют порциями в течение более 75 минут к раствору N-этил-N-(3,5-дитрифторметилфенил)метиламина (0,34г, 1,25ммоль) и диизопропилэтиламина (0,215мл, 1,26ммоль) в сухом N,N-диметилацетамиде (3мл) при 60°C. Реакционную смесь выдерживают при 60°C еще в течение 30 минут.

Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток обрабатывают соевым раствором и экстрагируют этилацетатом. Экстракты промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривают. Сырой материал очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол 98:2) с получением указанного в заголовке соединения А5 в виде красного порошка (0,21г, выход 30%), который преобразуют в соответствующий гидрохлорид добавлением стехиометрического количества метанольного хлористого водорода с последующим осаждением этиловым эфиром.

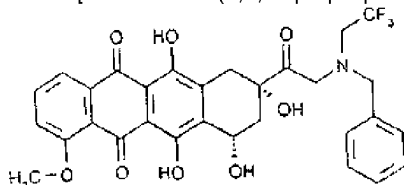
FAB-MS: m/z 668 [M+H]⁺; m/z 650 [M+H-H₂O]⁺, m/z 632 [M-2H₂O+H]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ:

1,07 (t, J=7,3Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,6-3,6 (m, 6H, CH₂CH₃ + CH₂-8 + CH₂-10); 3,99 (s, 3H, OCH₃); 4,60 (m, 2H, NCH₂Ph); 4,83 (m, 2H, CH₂-14); 5,07 (m, 1H, H-7); 5,5, 6,3 (broad signal, 2H, OH-7 + OH-9); 7,65 (m, 1H, H-3); 7,92 (m, 2H, H-1 + H-2); 8,24, 8,36 (two singlets, 3H, aromatic hydrogens); 10,14 (broad signal, 1H, NH⁺); 13,24 (s, 1H, OH-11); 13,96 (s, 1H, OH-6).

Пример 6

14-[N-бензил-N-(2,2,2-трифторэтил)]аминодауномицин (A6)



14-Бромдауномицин (0,70г, 1,47ммоль) добавляют порциями в течение более 75 минут к раствору бензил-(2,2,2-трифторэтил)амин (0,554мл, 2,93ммоль) и диизопропилэтиламина (0,25мл, 1,46ммоль) в сухом N,N-диметилацетамиде (3мл) при 60°C. Реакционную смесь выдерживают при 60°C еще в течение 30 минут. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток обрабатывают соевым раствором и экстрагируют этилацетатом. Экстракты промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель

выпаривают с получением 0,46г сырого материала, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол 99:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде красного порошка (60мг), которое преобразуют в соответствующий гидрохлорид путем добавлением стехиометрического количества метанольного хлористого водорода с последующим осаждением этиловым эфиром.

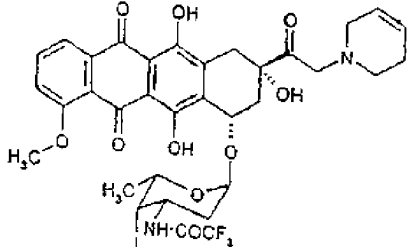
FAB-MS: m/z 586 [M+H]⁺; m/z 568 [M+H-H₂O]⁺; m/z 550 [M-2H₂O]⁺; m/z 516 [M-CF₃]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ:

1,8-2,2 (m, 2H, CH₂-8); 2,83-2,99 (two doublets, J=18,7Hz, 2H, CH₂-10); 3,52 (q, J=10,1Hz, 2H, NCH₂CF₃); 3,98 (s, 3H, OCH₃); 3,8-4,2 (m, 4H, NCH₂Ph + CH₂-13); 5,04 (m, 1H, H-7); 5,39 (d, J=6,8Hz, 1H, OH-7); 7,1-7,4 (m, 5H, Ph); 7,6-7,8 (m, 3H, H-1 + H-2 + H-3); 13,2-13,9 (two bs, 2H, OH-6 + OH-11).

Пример 7

14-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)-4'-деокси-4'-йод-3'-N-трифторацетилдаунорубин (A7)



4'-Деокси-4'-йоддаунорубин (Е11: 500мг, 0,742ммоль) преобразуют в соответствующее 14-бромпроизводное согласно стандартным процедурам (описанным в US Patent 3 803 124, 9 апреля, 1974). Соединение растворяют в ацетоне (10мл), добавляют 1,2,3,6-тетрагидропиридин (0,5мл, 5ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 35°С в течение одного часа. Реакционную смесь обрабатывают метиленхлоридом и водой, органическую фазу отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и добавляют гексан для осаждения сырого продукта. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле осажденного продукта с применением смеси метиленхлорид/метанол/уксусная кислота (30:4:1) в качестве элюента дает чистое соединение, которое преобразуют в его гидрохлоридную соль обработкой метанольным хлористым водородом (160мг, выход 28%). ТСХ (Пластины Кизельгеля F₂₅₄): элюирующая система метиленхлорид/метанол/уксусная кислота/вода 60:8:2:1 (об/об), R_f=0,25.

14-(1,2,3,6-Тетрагидропиридин-1-ил)-4'-деокси-4'-йоддаунорубин (70мг, 0,1ммоль) преобразуют в соответствующее 3'-N-трифторацетилпроизводное путем обработки ангидридом трифторуксусной кислоты (0,2мл, 1,4ммоль) при 0°С в течение одного часа согласно стандартным методам (см. F.Arcamone et al., Chim. Ind. (Milan), 1969, vol. 51, p. 834). Реакционную смесь подвергают флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси метиленхлорид/ацетон (9:1 по объему). Очищенный продукт преобразуют в гидрохлоридную соль путем обработки метанольным хлористым водородом с получением 46мг (выход 58%) желаемого соединения. ТСХ (Пластины Кизельгеля F₂₅₄): элюирующая система метиленхлорид/ацетон 80:20 (об/об), R_f=0,50.

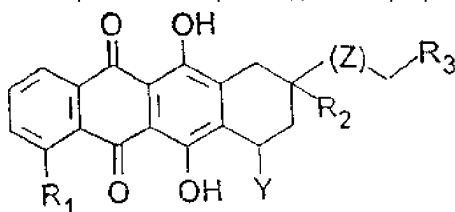
FAB-MS: m/z 815 [M]⁺; m/z 462 [M-сахар-H₂O]⁺, 444 [M-сахар-2H₂O]⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ:

1,15 (d, J=6,0Hz, 3H, CH₃-5'); 1,56 (dd, J=3,8, 14,1Hz, 1H, H-2'eq); 2,06 (m, 1H, H-2' ax); 2,23 (m, 2H, CH₂-8); 2,40 (m, 2H, N-CH₂CH₂-CH=CH); 2,95, 3,14 (two d, J=18,0Hz, 2H, CH₂-10); 3,30 (m, 2H, N-CH₂CH₂-CH=CH); 3,50 (m, 1H, H-3'); 3,60 (m, 1H, H-5'); 3,70 (m, 2H, N-CH₂-CH=CH); 3,99 (s, 3H, OCH₃); 4,59, 4,72 (two d, J=18,8Hz, 2H, CH₂-14); 4,79 (s, 1H, H-4'); 5,04 (m, 1H, H-7); 5,29 (d, J=3,4Hz, 1H, H-1'); 5,69, 5,90 (two d, J=10,7Hz, 1H, CH=CH); 5,98 (s, 1H, OH-9); 7,64, 7,91 (two m, 3H, H-1, H-2, H-3); 9,51 (d, J=5,6Hz, 1H, NHCOCF₃); 9,96 (broad signal, 1H, NH⁺); 13,28 (s, 1H, OH-11); 14,05 (s, 1H, OH-6).

Формула винаходу

1. Применение производных антрациклина или антрациклинона общей формулы А:



где:

R₁ обозначает
водород,
гидроксигруппу,
галоген,
C₁-C₈ алкокси,

амино, который может быть замещен бензилом, ацилом или трифторацетилом, или $\text{OSO}_2(\text{R}_4)$, где R_4 обозначает алкил или арил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или несколькими атомами фтора;

R_2 обозначает водород или гидрокси;

R_3 обозначает водород или гидрокси,

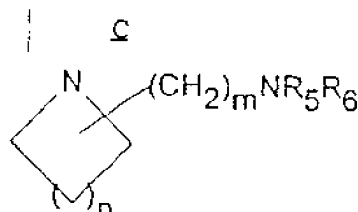
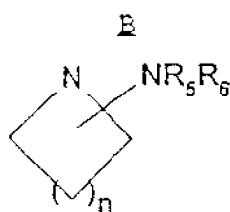
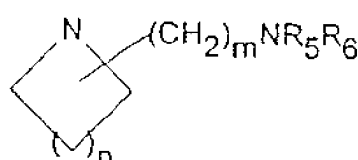
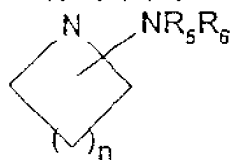
амино, который может быть моно- или дизамещен $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ алкилом, арилом, аралкилом, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, $\text{C}_5\text{-C}_8$ циклоалкенилом, которые являются незамещенными или замещены одним или несколькими атомами фтора, или трифторметильными группами,

морфолино, который может быть замещен $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ алкилом, арилом, аралкилом, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, $\text{C}_5\text{-C}_8$ циклоалкенилом, которые являются незамещенными или замещены одним или несколькими атомами фтора или трифторметильными группами,

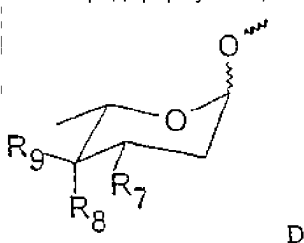
пиперазино, который может быть замещен трифторацетилем или трифторметансульфонилом или арилом(трифторметил),

тетрагидропиридин,

группу формул В или С



в которых R_5 обозначает водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, R_6 обозначает COCF_3 или SO_2CF_3 , n и m , которые являются одинаковыми или различными, и каждый равен целому числу от 1 до 4, или сахарид формулы D, как указано ниже



где

R_7 обозначает водород, гидрокси,

амино, который является незамещенным или замещен ацилом, трифторацетилом, трифторметансульфонилом,

остаток природной аминокислоты или синтетической аминокислоты или остаток ди- или трипептида;

R_8 и R_9 оба обозначают водород или один из R_8 или R_9 обозначает гидрокси, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, тетрагидропиранил, галоген или $\text{OSO}_2(\text{R}_4)$, где R_4 указан выше, а другой R_8 или R_9 обозначает водород или амино, который является незамещенным или замещен ацилом, трифторацетилом или трифторметансульфонилом;

Y обозначает водород,

гидрокси,

$\text{C}_1\text{-C}_{16}$ алкокси,

амино, который может быть незамещенным или замещен ацилом, трифторацетилом, $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ алкилом, арилом или аралкилом, которые являются незамещенными или замещены одним или несколькими атомами фтора, морфолино, пиперазино, который может быть замещен трифторацетилем или трифторметансульфонилом, тетрагидропиридин, группу формул В или С, указаны выше, или сахарид формулы D, как указано выше; и

Z обозначает

C=O,
CHON или
CH₂;

- 5 причем арил обозначает как моноциклическую, так и бициклическую ароматическую группу, содержащую от
6 до 10 атомов углерода, и аралкил обозначает алкильную группу, замещенную арилом, как указано выше,
или его фармацевтически приемлемой соли,
при условии, что исключены соединения, где, по меньшей мере, один атом фтора присоединен к скелету
антрациклинона или антрациклина или находится в группах, присоединенных в различных положениях
10 молекулы;
в качестве диагностического агента или в качестве компонента композиции для диагностики амилоидоза.
2. Применение по п.1, где
R₁ обозначает
водород,
15 гидрокси,
фтор,
метокси,
амино,
аминотрифторметансульфонил (NHSO₂CF₃),
20 аминотрифторацетил или
О-мезил [OSO₂CH₃];
R₂ обозначает гидрокси;
R₃ обозначает
С₁-С₆ моно- или бис-алкиламино, который является незамещенным или замещен одним или несколькими
25 атомами фтора или трифторметильными группами,
бензилтрифторэтиламино,
морфолинил,
трифторметансульфонилпиперазинил,
трифторацетилпиперазинил,
30 тетрагидропиридинил,
группу формул В или С, в которых
R₅ обозначает водород, метил или этил,
R₆ обозначает COCF₃ или SO₂CF₃,
n равно 2 или 3,
35 m равно 2 или 3,
сахарид формулы D, где
R₇ обозначает
амино,
аминотрифторацетил,
40 аминотрифторметансульфонил,
α- или ε-N-трифторацетиллизин;
R₈ обозначает
гидрокси,
йод или
45 О-мезил;
R₉ обозначает водород;
Y обозначает
водород,
гидрокси,
50 метокси,
амино,
С₁-С₆ моно- или бис-алкиламино, которые являются незамещенными или замещены одним или несколькими
атомами фтора,
бензилтрифторэтиламино,
55 морфолинил,
трифторацетилпиперазинил, трифторметансульфонилпиперазинил,
тетрагидропиридинил,
группу формул В или С, в которых
R₅ обозначает водород, метил или этил,
60 R₆ обозначает COCF₃ или SO₂CF₃,
n равно 2 или 3,
m равно 2 или 3,
или сахарид формулы D, где:
R₇ обозначает
65 амино,
аминотрифторацетил,

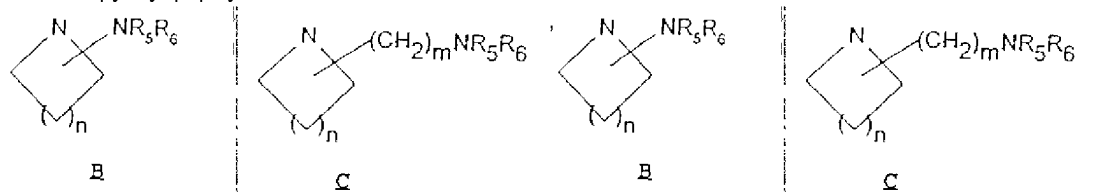
аминотрифторметансульфонил,
 α - или ε -(N-трифторацетил)лизин или
 α - или ε -(N-трифторметансульфонил)лизин;
5 R₈ обозначает
гидрокси,
йод или
O-мезил [OSO₂CH₃];
R₉ обозначает водород; и
10 Z обозначает
C=O или
CHON.
3. Применение по п.1, где
R₁ обозначает
15 водород или
метокси;
R₂ обозначает
гидрокси;
R₃ обозначает
20 водород,
гидрокси,
гексафтордиэтиламин,
бензилтрифторэтиламино,
морфолино,
25 трифторметансульфонилпиперазинил,
трифторацетилпиперазино,
тетрагидропиридинил,
группу формул В или С, в которых
R₅ обозначает водород или метил,
30 R₆ обозначает COCF₃,
n равно 2 или 3,
m равно 2 или 3,
сахарид формулы D, где
R₇ выбран из группы, включающей
35 амино,
аминотрифторацетил,
аминотрифторметансульфонил,
 α - или ε -N-трифторацетиллизин;
R₈ обозначает йод;
40 R₉ обозначает водород;
Y обозначает
водород,
гидрокси,
гексафтордиэтиламин,
45 бензилтрифторэтиламино,
морфолинил,
трифторметансульфонилпиперазинил,
трифторацетилпиперазино,
или сахарид формулы D, где
50 R₇ обозначает
амино,
аминотрифторацетил,
 α - или ε -(N-трифторацетил)лизин;
R₈ обозначает йод;
55 R₉ обозначает водород; и
Z обозначает C=O.
4. Применение по п.1, где
R₁ обозначает метокси;
R₂ обозначает гидрокси;
60 R₃ обозначает
водород,
гидрокси,
гексафтордиэтиламино,
бензилтрифторэтиламино,
морфолино,
65 трифторацетилпиперазино или

тетрагидропиридино,
Y обозначает
водород,
гидрокси,
трифторацетилпиперазино,
трифторметансульфонилпиперазино,
группу формул В или С, в которых
R₅ обозначает водород,
R₆ обозначает COCF₃,
n равно 3,
m равно 2,
сахарид формулы D, где
R₇ обозначает
амино,
аминотрифторацетил, или
α- или ε-N-трифторацетиллизин;
R₈ обозначает йод;
R₉ обозначает водород; и
Z обозначает C=O.

5. Применение по п.1 в качестве компонента композиции для диагностики амилоидоза.

6. Производные антрацилина или антрациклинона общей формулы А по п.1, где

R₃ обозначает
амино, который моно- или дизамещен C₁-C₁₆ алкилом, арилом, аралкилом, C₂-C₈ алкенилом, C₃-C₈ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, замещенными одним или несколькими атомами фтора или трифторметильными группами,
морфолино, замещенный C₁-C₁₆ алкилом, арилом, аралкилом, C₂-C₈ алкенилом, C₃-C₈ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, замещенными одним или несколькими атомами фтора или трифторметильными группами,
пиперазино, замещенный трифторацетил или трифторметансульфонил, или тетрагидропиридин,
или группу формул В или С



в которых R₅ обозначает водород или C₁-C₆ алкил, R₆ обозначает COCF₃ или SO₂CF₃, n и m, которые являются одинаковыми или различными, каждый равен целому числу от 1 до 4,
при условии, что по крайней мере один атом фтора присоединен к скелету антрацилина или антрациклинона или имеется в составе групп, присоединенных к молекуле в различных положениях.

7. Соединение по п. 6, которое представляет собой
N-трифторацетил-4'-йоддоксорубин,
14-(4-трифторацетилпиперазин-1-ил)дауномицин,
14-(4-трифторметансульфонилпиперазин-1-ил)дауномицин,
14-[4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил]дауномицин,
14-[N-этил-N-(3,5-бис-трифторметилфенил)метил]-дауномицин,
14-[N-бензил-N-(2,2,2-трифторэтил)]аминодауномицин или
14-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)-4'-дезоксид-4'-йод-3'-N-трифторацетилдаунорубин.

8. Соединение по п. 6 или 7 для лечения амилоидоза.

9. Фармацевтическая композиция для диагностики или лечения амилоидоза, которая содержит в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1, 6 или 7 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 5, 15.05.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.