



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 176 144** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/19, A 61 P 35/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

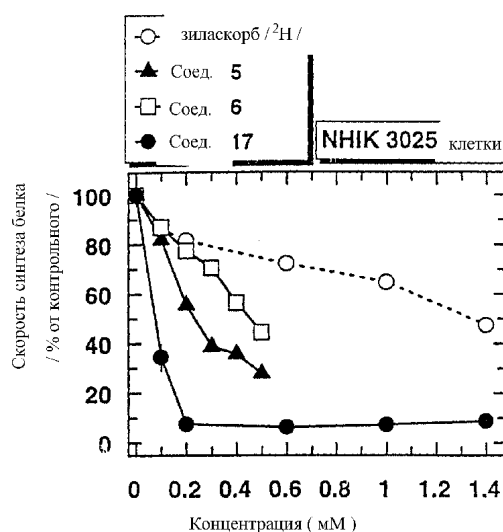
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96116126/14, 03.01.1995
(24) Дата начала действия патента: 03.01.1995
(30) Приоритет: 04.01.1994 GB 9400047.8
(43) Дата публикации заявки: 10.11.1998
(46) Дата публикации: 27.11.2001
(56) Ссылки: RU 1188945, 30.03.1986. EP 0395441,
31.10.1990. EP 0283139, 21.09.1988.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 04.08.1996
(86) Заявка РСТ:
NO 95/00003 (03.01.1995)
(87) Публикация РСТ:
WO 95/18607 (13.07.1995)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,
стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский
и Партнеры", Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
НОРСК ХЮДРО А.С. (NO)
(72) Изобретатель: ПЕТТЕРСЕН Эрик Олай (NO),
ЛАРСЕН Рольф Олаф (NO), ДОРНИШ Йохн
Микаэль (NO), БЕРРЕТЗЕН Бернт
(NO), ОФТЕБРО Рейдар (NO), РАМДАЛЬ
Томас (NO), МОЭН Видар (NO)
(73) Патентообладатель:
НОРСК ХЮДРО А.С. (NO)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(57)
Изобретение относится к медицине, в частности к онкологии, и касается применения ациловых производных ароматических альдегидов для лечения рака. За счет ингибирования синтеза белка в аномальных клетках соединения по данному изобретению позволяет значительно повысить эффективность лечения. 2 с. и 5 з.п. ф-лы., 6 ил., 1 табл.



Фиг. 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 176 144** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/19, A 61 P 35/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

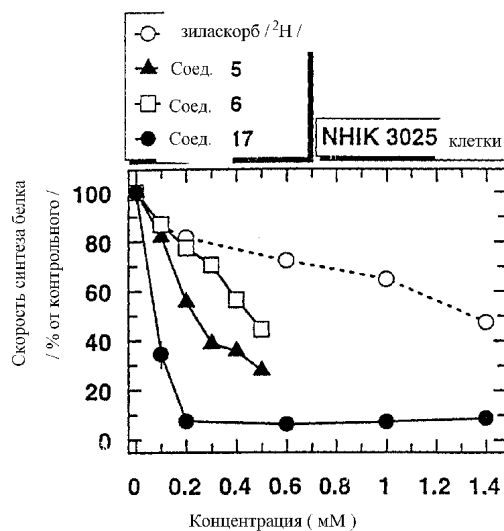
(21), (22) Application: 96116126/14, 03.01.1995
(24) Effective date for property rights: 03.01.1995
(30) Priority: 04.01.1994 GB 9400047.8
(43) Application published: 10.11.1998
(46) Date of publication: 27.11.2001
(85) Commencement of national phase: 04.08.1996
(86) PCT application:
NO 95/00003 (03.01.1995)
(87) PCT publication:
WO 95/18607 (13.07.1995)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij
i Partnery", Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
NORSK KhJuDRO A.S. (NO)
(72) Inventor: PETERSEN Ehrik Olaj (NO),
LARSEN Rol'f Olaf (NO), DORNISH Jokhn
Mikaehl' (NO), BERRETZEN Bernt
(NO), OFTEBRO Rejdar (NO), RAMDAL' Tomas
(NO), MOEHN Vidar (NO)
(73) Proprietor:
NORSK KhJuDRO A.S. (NO)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to use of acyl
derivatives of aromatic aldehydes for
treatment of cancer patients. Proposed
compounds inhibit protein synthesis in
anomal cells. EFFECT: enhanced effectiveness
of treatment. 7 cl, 12 dwg, 22 ex



Фиг.1

RU 2 176 144 C2

RU 2 176 144 C2

Настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, которые могут применяться в лечении рака, особенно карциномы, или болезней, которые возникают по причине повышенной клеточной пролиферации. Соединения, которые активны в композициях по настоящему изобретению, представляют собой ациловые производные ароматических альдегидов, в частности эфиры арилидена и α эфиры алкоксиарилидена.

Из EP 215395, J 63264411, J 88009490, J 55069510 и EP 0283139, помимо других источников, известно, что ароматические альдегиды и их производные обладают противораковым действием. Эти соединения обладают ингибирующим действием на синтез белка в клетках.

В твердых опухолях этот сниженный синтез белка может привести к недостатку жизненно важных белков, что кончается гибелью клеток. Нормальные клетки обладают потенциальной способностью синтеза белка, которая выше, чем в большинстве раковых клеток твердых опухолей. Это показано при сравнении длительности клеточного цикла в нормальных исходных клетках, который часто составляет менее 10 часов, и цикла большинства раковых клеток твердых опухолей, длительность которого обычно 30 - 150 часов /см. Ganosto и Pireli в: The Cell Cycle and Cancer Изд.: Baserga, Marcel Dekker Inc.; N.V. 1971, стр. 99/. Поскольку клетки в среднем удваивают количество своего белка в течение клеточного цикла, это означает, что накопление белка происходит больше в нормальных клетках со стимуляцией роста, чем в большинстве типов раковых клеток.

Кроме этого различия между нормальными и раковыми клетками есть еще одно не менее важное: в то время как нормальные клетки реагируют на стимулятор регуляции роста, у раковых клеток такая реакция отсутствует, либо она снижена. Следовательно, если нормальные клетки при обычных условиях роста могут иметь резервный потенциал роста, раковые клетки не имеют такого резерва или имеют очень небольшой. Если на протяжении долгого времени непрерывно тормозить синтез белка в нормальных клетках и в раковых клетках, можно предположить, что два различных типа клеток будут реагировать по разному. Нормальная ткань воспользуется резервным потенциалом роста и сохранит нормальную продуктивность клеток. Но в раковой ткани такого резерва нет или он незначителен. В то же время скорость накопления белка в большинстве раковых клеток достаточно мала /т.е. синтез белка не намного превышает его распад/. Поэтому ингибирование синтеза белка может быть вполне достаточным, чтобы нарушить баланс накопления белка в опухолевой ткани и привести к отрицательному балансу для некоторых белков. В ходе непрерывного лечения в течение нескольких дней это приведет к инактивации клеток и некрозу в опухолевой ткани, в то время как нормальная ткань останется незатронутой.

В настоящее время соединением, вызывающим обратимое ингибирование синтеза белка и проявляющим противораковую активность, является зиласкорб / ^{2}H / /5,6-бензилиден-d 1/-аскорбиновая кислота,

который проходит тщательное клиническое испытание. Ингибирование синтеза белка соединением известного уровня подробно описано Petersen и др./Anticancer Res, 11:1077-1082, 1991/ и EP 0283139. Зиласкорб / ^{2}H / вызывает некроз опухоли *in vivo* в ксенотрансплантатах опухоли человека у обезволенных мышей /Petersen и др. Br.J. Cancer, 67:650-656, 1993/, и соединение сейчас проходит клинические испытания и Фазе I и Фазе II. Поскольку зиласкорб / ^{2}H / является производным ароматического альдегида, активность новых соединений, описанных в настоящем изобретении, будет сравниваться с активностью зиласкорба / ^{2}H /.

Из патентной заявки Великобритании 9026080.3 известно, что соединения бензальдегида, известные ранее как противораковые средства, можно использовать для борьбы с заболеваниями, являющимися результатом аномально повышенной клеточной пролиферации. Такие соединения действуют и на клетки с аномально повышенной скоростью клеточной пролиферации, и поэтому их можно применять в лечении заболеваний, таких как псориаз, воспалительные заболевания, ревматические заболевания и аллергические дерматологические реакции.

Дерматологические аномалии, такие как псориаз, часто характеризуются быстрой сменой эпидермиса. В то время как нормальная кожа продуцирует около 1250 новых клеток/день/см² кожи, состоящей из около 27000 клеток, псориазная кожа продуцирует 35000 новых клеток/день/см² из 52000 клеток. Клетки, участвующие в этих заболеваниях, все же являются "нормальными" клетками, быстро и повторно размножающимися клеточным делением. Если обновление нормальных клеток кожи происходит приблизительно за 311 часов, в псориазной коже этот процесс ускорен до 10 - 36 часов.

Известно, что ароматические альдегиды и некоторые их ацетальные производные оказывают ингибирующее действие на рост человеческих клеток, который по своей природе является обратимым. Ингибирование роста, вызванное этими соединениями, происходит в основном благодаря снижению синтеза белка клетками /Petersen и др., Eur. J. Clin. Oncol. 19, 935-940 /1983/ и Cancer Res. 45, 2085-2091 /1985//. Ингибирование синтеза белка эффективно только в течение времени, пока эти агенты присутствуют в клеточной среде. Синтез клеточного белка, например, быстро восстанавливается до своего нормального уровня в течение одного часа с момента удаления агента из клеток.

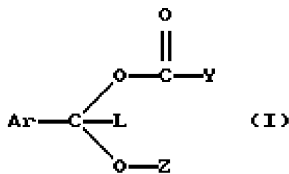
В результате этого нормальные клетки остаются неповрежденными после лечения указанными соединениями. Более того, ингибирование синтеза белка индуцирует пролонгированную длительность клеточного цикла, так что на протяжении лечения достигается снижение клеточного образования, а также снижение синтеза белка.

Примеры заболеваний, которые можно лечить вышеуказанными композициями, включают в себя ревматоидный артрит, псориаз, системную красную волчанку /SLE/, дискоидную красную волчанку

/DLE/, угри, артрит Бехтерева, прогрессирующий системный склероз /PSS/ и себорею.

Было обнаружено, что производные ароматических альдегидов, например дизфиры арилидена и эфиры алкоксиарилидена, оказывают неожиданно более сильное ингибирующее действие на синтез белка, чем известные и испытанные ранее соединения.

Итак, фармацевтические композиции включают соединения общей формулы // ниже:



Формула I
в которой L - H или D

Ar - фенил или 5- или 6- членное гетероциклическое кольцо, при этом гетероатом - O, N или S.

Ароматическое кольцо может частично или полностью быть дейтерировано или дополнительно замещено, при этом заместители одинаковы или различны, указанными заместителями могут быть алкил, который может быть разветвленным или линейным с 1-20 атомами углерода, фторалкил, алкенил /разветвленный или линейный/ с 2-20 атомами углерода, алкинил /разветвленный или линейный/ с 2-20 атомами углерода, фенил, нитрофенил, галоген, нитро, циано, amino, моноалкиламино или диалкиламино, в которых алкильные группы могут быть одинаковыми или различными и иметь 1-20 атомов углерода,

указанное ароматическое кольцо может дополнительно замещаться OR, где R может быть D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CA/OR₂, где A может быть H или D и R может быть алкилом или ацилом с 1-20 атомами углерода,

COA, где A может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода,

COOR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода,

CONR₁R₂, где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или различными и могут быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, в которых //I/ - ациклический ацилаль, т. е. Y и Z не связаны для образования кольца, Ar - не может быть незамещенным фенильным кольцом,

Y в формуле // может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, алкенилом с 2-20 атомами углерода и с 1-6 двойными связями, алкинилом с 2-20 атомами углерода и с 1-6 тройными связями, и в которых группы алкила, алкенила или алкинила могут далее замещаться алкилом, фенилом, нитрофенилом, галогеном, нитро, циано, amino, моноалкиламино или диалкиламино, в которых алкильные группы могут быть одинаковыми или различными и иметь 1-20 атомов углерода,

Y в формуле I, кроме того, может быть OR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода,

CA/OR₂, где A может быть H, или D и R может быть алкилом или ацилом с 1-20

атомами углерода,

COA, где A может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода,

COOR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода,

5 CONR₁R₂, где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или различными и могут быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода.

Z в формуле // может быть Y или COY, при этом заместители одинаковые или различные.

10 Последовательность Z-O-C/Ar/L-O-CO-Y в формуле // может также образовывать 5- или 6-членное кольцо, в котором Y и Z включают общую алкиловую цепь из 1 или 2 атомов углерода, которые могут быть моно- или

15 дизамещенными /заместители при этом одинаковые или различные и расположены на одинаковых или различных атомах углерода, и могут быть алкилом с 1-20 атомами углерода, алкенилом с 2-20 атомами углерода и с 1-6 двойными связями, алкинилом с 2-20 атомами углерода и с 1-6 тройными связями. Кроме

20 того, алкильные, алкенильные или алкинильные группы могут замещаться алкилом, фенилом, нитрофенилом, галогеном, нитро, циано, amino, моноалкиламино или диалкиламино, в которых алкильные группы

25 одинаковые или различные и могут иметь 1-20 атомов углерода, OR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CA/OR₂, где A может быть H или D

и R может быть алкидом или ацилом с 1-20 атомами углерода, COA, где A может быть H,

30 D или алкилом с 1-20 атомами углерода, COOR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CONR₁R₂, где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или различными и могут быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода.

35 Указанная связь Y - Z может также включать конденсированное ароматическое ядро и ароматическое ядро может замещаться алкилом, фенилом, нитрофенилом, галогеном, нитро, циано, amino, моноалкиламино, или

40 диалкиламино, в которых алкильные группы могут быть одинаковыми или различными и иметь 1-20 атомов углерода, OR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CA/OR₂, где A может быть H или D

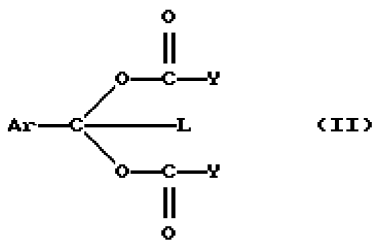
45 и R может быть алкилом или ацилом с 1-20 атомами углерода, COA, где A может быть H, или алкилом с 1-20 атомами углерода, COOR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CONR₁R₂, где R₁ и

50 R₂ могут быть одинаковыми или различными и быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода,

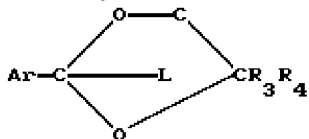
и любую фармацевтически приемлемую соль формулы I.

55 Предпочтительные соединения, которые присутствуют в фармацевтических композициях этого изобретения, можно разделить на некоторые из следующих подгрупп, представленных общими формулами //II-III/ ниже:

60



в которых все остальные заместители имеют вышеуказанные значения;



замещенные кроме того, алкилом, фенилом, нитрофенилом, галогеном, нитро, циано, amino, моноалкиламино или диалкиламино, в которых алкиловые группы могут быть одинаковыми или различными и иметь 1-20 атомов углерода, OR, где R, может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CA/OR₂, где A может быть H или D и R может быть алкилом или ацилом с 1-20 атомами углерода, COA, где A может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, COOR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CONR₁R₂, где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или различными и быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода. При этом все остальные заместители имеют вышеуказанные значения.

Наиболее предпочтительными подгруппами композиций по изобретению являются:

А. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы II, в которой Y-CH₃ и Z-COCH₃.

Б. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы II, в которой Ar - моно- или дизамещенный фенил, и заместитель или заместители, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой CH₃, CF₃, F, NO₂, CN, CO₂CH₃, CH/OCOCH₃/₂, CD/OCOCH₃/₂.

В. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы II, в которой Ar - нитрофуранил.

Г. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы II, в которой Ar - фенил.

Д. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы II, в которой L - дейтерий.

Наиболее предпочтительные композиции приведены в таблице.

Получение

Синтез диацетата бензилидена окислением толуола в присутствии ангидрида уксусной кислоты хорошо известен в течение длительного времени. Действительно, этот способ использовали для крупномасштабного производства бензальдегида, который при образовании и последующем гидролизе промежуточного соединения диацетата защищен от переокисления. Диацетат бензилидена можно также синтезировать прямым воздействием ангидрида уксусной кислоты на бензальдегид.

Из литературы также известен синтез арилзамещенных диацетатов бензилидена из

замещенных бензальдегидов. Способ хорошо описан в нескольких стандартных учебниках по органической химии. Klausener, A. и др. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, E14a/1-711-, Thieme, Stuttgart, 1991 дает обновленный обзорный материал и много ссылок. Следующие ссылки представляют собой наиболее важные статьи: Knoevenagel E., Justus Liebigs Ann. Chem. 402(1914), 111, Freeman, F. и Karachefski. E. M., J. Chem. Eng. Data 11(1977), 355; Olah, G.A. и Mehrotra, A.K., Synthesis (1982), 962; Kochar, K. S. и др. J.Org. Chem., 48(1983), 1765; Cotelle, P. и Cotteau. J.P., Tetrahedron Zettters 33(1992) 3855; Varma, R. S. и др. Tetrahedron Zett, 34 (1993), 3207.

Уделено внимание также применению разных видов кислотных катализаторов. Применение суперкислоты с подложкой из смолы вместо традиционных минеральных кислот усовершенствовало способ, так как можно опустить водную стадию /Olah G., и Mehrotra, A.K., Synthesis /1982/, 962/.

Замещением ангидрида уксусной кислоты различными ангидридами карбоновой кислоты, можно аналогичным образом образовать другие диэфир бензилидена. Диэстеры бензилидена обычно называют ацилалами, по языковой аналогии со структурно похожими ацеталами.

Дибензоат бензилидена был уже синтезирован Wegscheider, R. и Spat, E. /Monatsh. Chem. 30 /1909/, 825/. Синтез дибутаноата бензилидена описан McKusick B. C. /J. Am. Chem. Soc., 70/1948/, 1982/ и Man E.H. и др. /J. Am. Chem. Soc. 72/1950/, 847/.

Кроме того, из литературы известны некоторые гетероциклические диацетаты. Диацетаты из фурфурола или из тиофен-2-карбоксальдегида и их 5-нитро двойники упоминаются следующими авторами: Hermann, E.C. (US 2680117, 1 июня 1954; Chem, Abstr. 1955, 49, 6313 b/; Patric, T.M. и Emerson, W.S. /J. Am. Chem. Soc. 74/1952/, 1356; Freeman, D. и др.; Aust. J. Chem. 29/1976/, 327 и Cymerman-Graig, J. Willis, D., J.Chem.Soc./1954/, 1071.

Синтез ацилалей с двумя различными эфирными частями также возможен и по Klausener, A. и др. /Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, E14a/1, 698, Jhieme, Stuttgart 1991/, наилучший способ достижения этой цели - процедура в две стадии. В первой стадии готовят арилиден-альфа-гало эфир, а затем это промежуточное соединение реагирует с карбоновой кислотой при основных условиях.

Конденсация альдегидов дикарбоновыми кислотами для получения циклических диэфиров /ацилалей/ и конденсация гидрокси карбоновых кислот для получения циклических алкоксиэстеров /ацил-ацеталей/ подробно описана Klausener, A. и др. /Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie E14a-1, 716-Thieme, Stuttgart, 1991/. Однако, хотя, указанные ссылки на алифатические альдегиды многочисленны, описание соответствующих производных бензилидена встречается не часто. Тем не менее из литературы известен синтез некоторых диоксоланонов бензилидена и диоксанонов бензилидена. Subach, D. и др. Tetrahedron, 40/1984/, 1313; Farines M. и Souliers, J. Bull. Soc. Chim. Fr./1970/, 332; и Mashragui, S. H. и др. J.Org. Chem.,

49/1984/, 2513 дает примеры структур этого вида. Реакцию обычно проводят в углеводородной среде, и воду, образованную во время конденсации, лучше отгонять как азеотропную смесь с растворителем.

Seebach и его сотрудники указали на альтернативный способ получения некоторых диоксанонов, которые трудно получить иным путем. Гидрокси карбоновую кислоту вначале активировали как бистриметилсилил производное, и затем это промежуточное соединение подвергли реакции с альдегидом в присутствии трифлата /трифторацетата/ триметилсилила в качестве катализатора. /Seebach и др. *Helv. Chim. Acta* 70/1987/, 449/.

Из описания очевидно, то, что несколько веществ, включенных в настоящую патентную заявку, известны из существующей химической литературы и их легко может получить специалист данной области. В самом деле, многие ацилалли, особенно типа диацетата бензилидена, уже были синтезированы. Однако ни одно из этих веществ не предлагали в качестве терапевтического агента для лечения каких-либо заболеваний, причина которых заключается в повышенной пролиферации клеток, в частности рака.

Таким образом, ациклические производные по настоящему изобретению можно получить реакцией соответствующего ароматического или гетероциклического альдегида с ангидридом карбоновой кислоты в присутствии кислотного катализатора. Катализатором может быть минеральная кислота, например серная кислота, органическая кислота, например *p*-толуолсульфокислота или суперкислота с подложкой из смолы, например Nafion NR 50.

Циклические производные настоящего изобретения можно получить конденсацией соответствующего альдегида гидрокси-карбоновой кислотой или гидрокси-карбоновой кислотой, активированной триметилсилилом в присутствии соответствующего катализатора.

Реакцию можно легко проводить в инертном растворителе, таком как тетрахлорметан, дихлорметан, пентан, толуол или другие, либо в избытке ангидрида без какого-либо дополнительного растворителя.

Условия конкретной реакции, применяемый растворитель и катализатор в любом отдельном случае будут зависеть от растворимости и реактивности реагентов и свойства продукта.

Соединения формулы I, в которой L - дейтерий, можно получить, как описано выше, но из ароматических или гетероциклических альдегидов в качестве исходных материалов, которые дейтерируют в положении формила.

Следующие примеры иллюстрируют получение соединений настоящего изобретения.

ПРИМЕР 1

Диацетат бензилидена

К охлажденному льдом/водой раствору бензальдегида /5.0 г, 0,047 M/ в избытке ангидрида уксусной кислоты /50 мл/ добавляли концентрированную серную кислоту /5 кап./ . После 1/2 часа водяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 2 часа. Далее избыток ангидрида выпаривали и бесцветный масляный остаток подвергли перегонке

/140-145°C /2000 Па/. При стоянии дистиллят затвердевал, т. пл. 45 - 47,5°C. Выход: 5,2 г, 53% от теоретического, ЯМР /CDCl₃, D/ppm/ относительно TMS: 7,68 /с, 1H, CH/OAc₂/, 7,52 и 7,42 /м, 2 + 3H, Ar -H/ и 2,15 /с, 6H, CH₃/.

ПРИМЕР 2

Диацетат бензилидена-D₁

Бензальдегид-D₁ /10,0 г, 0,093 M/ и ангидрид уксусной кислоты /9,5 г, 0,093 M/ растворяли в тетрахлорметане /10 мл/ при 0°C. Добавляли Nafion NR 50 /280 мг/ и реакционную смесь перемешивали 12 часа. Ледяную/водяную баню удаляли и реакцию продолжали при комнатной температуре. После 5 часов добавляли еще 0,95 г ангидрида и 300 мг катализатора. Реакцию прерывали после 24 часов отфильтровыванием катализатора /промытием эфиром/ и выпариванием фильтрата. Остаток подвергли перегонке /т. кип. 135-136°C/ 2000 Па/ с получением твердого вещества белого цвета, т. пл. 44,5-47,5°C. Выход составил 13,9 г, 71% от теоретического. ¹H- и ¹³C ЯМР /CDCl₃, D/ppm/ относительно TMS: 7,53 и 7,43 (м, 2+3H, Ar -H/ и 2,14 /с, 6H, CH₃/; 168,743 /C=O/, 135,337; 129,726; 128,561 и 126,627 /Ar/ приблизительно 89 /CD/OAc₂/ и 20,826 /CH₃/.

ПРИМЕР 3.

Диацетат 3-метилбензилидена

3-Метилбензальдегид /4,57 г, 0,038M/ растворяли в избытке ангидрида уксусной кислоты /10 мл/ и с помешиванием добавляли 4 капли концентрированной серной кислоты. Полученную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре 1,5 часа. Далее добавляли гексан /30 мл/ и полученные две фазы дважды промывали 10% водным NaHCO₃ /20 мл/. Органические фазы высушивали /MgSO₄/ и выпаривали. Сырой продукт подвергли перегонке при пониженном давлении /78°C/12Па/ с получением бесцветного масла. Выход составил 3,6 г, 43% от теоретического. ¹H- и ¹³C ЯМР /CDCl₃, D/ppm/ отн. TMS: 7,66 (с, 1H, CH/OAc₂/, 7,36-7,20 (м, 5H, Ar-H/, 2,38 /с, 3H, Ar-CH₃/ и 2,12 /с, 6H, COCH₃/; 168,695 /C= O/, 138,304, 135,288, 130,434, 128,443, 127,180 и 123,621 /Ar/, 89,690/CH/OAc₂/, 21,270/Ar-CH₃ и 20,778 /COCH₃/.

ПРИМЕР 4.

Диацетат 4-метилбензилидена

4-Метилбензальдегид /4,01 г, 0,033 M/ растворяли в избытке ангидрида уксусной кислоты /10 мл/ и с помешиванием добавляли 5 капель концентрированной серной кислоты. Полученную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре 1,5 часа и избыток ангидрида удаляли выпариванием. Остаток промывали 70% этанолом /20 мл/ до растворения в ацетоне и фильтрации через слой силикагеля. Выпаривание растворителя дало белые кристаллы, 2,56 г, 35% от теоретического выхода. ¹H- и ¹³C ЯМР /CDCl₃, D /ppm/ отн. TMS: 7,66 /с, 1H, CH/OAc₂/, 7,43 и 7,23 (кв, 2+2H, Ar-H/, 2,38 (с, 3H, Ar -CH₃/ и 2,12 /с, 6H, COCH₃/; 168,703 /C=O/, 139,693, 132,519, 129,165 и 126,519 /Ar/, 89,684 /CH/OAc₂/, 21,194

$Ar-CH_3$ и 20,775 /COCH₃/.

ПРИМЕР 5.

Диацетат 3-нитробензилидена

3-Нитробензальдегид /20,0 г, 0,132 М/ и ангидрид уксусной кислоты растворяли в тетрахлорметане /50 мл/. Добавляли Nafion NR 50 /600 мл/ и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 35°C всю ночь. Добавляли еще 3,0 г ангидрида и реакционную смесь оставляли на всю ночь снова. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Остаток представлял собой желтое масло вместе с частью осажденных кристаллов, которые отфильтровывали /промыванием холодным гексаном/. Фильтрат вновь выпаривали и остаток рекристаллизовали из гексана /900 мл/. Продукт образовал слегка желтые кристаллы, т. пл. 67-70°C. Выход составил 21,1 г, 63% от теоретического. ¹H- и ¹³C ЯМР /CDCl₃/, Д /ppm/ отн. TMS: 8,45-7,61 /м, 3x1H, Ar-H/, 7,79 /с, 1H, Ar-CH/OAc/ и 2,19 /с, 6H, CH₃/; 168,583 /C=O/, 148-344, 137,496, 132,956, 129,742, 124,578, 121,881 /Ar/, 88,337 /CH/OAc/ и 20,758 /CH₃/.

ПРИМЕР 6.

Диацетат 4-нитробензилидена

4-Нитробензальдегид /10,0 г, 0,066 М/ и ангидрид уксусной кислоты /7,4 г, 0,073 М/ смешивали в тетрахлорметане /25 мл/. Добавляли Nafion NR 50 /300 мг/ и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 35°C несколько дней, Катализатор отфильтровывали /промыванием тетрахлорметаном/ и фильтрат концентрировали до образования слегка желтого осадка. Кристаллы отфильтровывали, промывали эфиром и применяли без дальнейшей очистки. Т. пл.: 124-126°C. Выход составил 4,6 г, 27% от теоретического. ¹H- и ¹³C ЯМР /CDCl₃/, Д /ppm/ отн. TMS: 8,27 и 7,71 /кв. 2+2H/, Ar -H/, 7,74 ppm /с, 1H, CH/OAc/ и 2,19 /с, 6H, CH₃/; 168,464 /C=O/, 149,466; 141,819; 127,754 и 123,696 /Ar/, 88,171 /CH/OAc/ и 20,599 /CH₃/.

ПРИМЕР 7.

Диацетат 4-цианобензилидена

4-Цианобензальдегид /10,0 г, 0,076 М/ ангидрид уксусной кислоты /7,8 г, 0,076 М/ растворяли в тетрахлорметане /15 мл/. Добавляли Nafion NR 50 /300 мг/ и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре. После 5 часов добавляли еще 4 г ангидрида и реакционную смесь оставляли на несколько дней. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Остаток поглощали хлороформом /230 мл/ и непрореагировавший исходный материал осаждали добавлением гексана /100 мл/ и затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали и повторяли последовательность растворения/осаждения. Сырой продукт наконец рекристаллизовали из эфира с получением белых кристаллов, т. пл. 104 - 107°C. Выход составил 5,9 г, 34% от теоретического. ¹H- и ¹³C ЯМР /CDCl₃/, Д /ppm/ отн. TMS: 7,72 и 7,63 /кв. 2+2H, Ar-H, 7,69 /с, 1H, CH/OAc/ и 2,17 /с, 6H, CH₃/; 168,554 /C=O/, 140,103, 132,442, 127,512, 118,166, 113,616 /Ar/ и C=N/, 88,513 /CH/OAc/ и 20,737 /CH₃/.

ПРИМЕР 8.

Диацетат 4-фторбензилидена

4-Фторбензальдегид /10,0 г, 0,081 М/ и ангидрид уксусной кислоты / 8,23 г, 0,081/ растворяли в тетрахлорметане /10 мл/. Добавляли Nafion NR 50 /300 мг/ и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре 21 час. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали с получением бесцветного масла, которое отвердевало при стоянии. Этот сырой продукт подвергали молекулярной перегонке /конденсатор с горячей водой/, т. кип. 68,5-71,5 °C/10 Па. Продукт представлял собой твердое вещество белого цвета, т. пл. 52-53,5°C. Выход составил 14,9 г, 82% от теоретического. ¹H ЯМР /CDCl₃/ Д /ppm/ относительно TMS: 7,67 /с, 1H, CH/OAc/ и 7,52, и 7,11 /кв. 2+2H, Ar -H/, и 2,11 /с, 6H, CH₃/.

ПРИМЕР 9.

Диацетат 4-карбометоксибензилидена

К охлажденной во льду/воде смеси метил-4-формил бензоата /10,0 г, 0,061 М/ и ангидрида уксусной кислоты /50 мл/ добавляли концентрированную серную кислоту /5 капель/. Когда реакционная смесь достигала вновь 0 °C, водяную баню убирали. После 2 часов реакционную смесь выпаривали и остаток кристаллизовали из гексана. Первая масса образовала пушистые белые кристаллы приемлемой чистоты. Вторую массу еще очищали на Lobar C силикатной колонне с элюированием вначале этилацетатом/гексаном 1:10, затем 1:1 /Т.пл. 64-67°C/. Общий выход /кристаллизация и хроматография/ составил 4,85 г, 30% от теоретического. ¹H ЯМР /CDCl₃/ Д /ppm/ относительно TMS: 8,09 и 7,60 /кв. 2+2H, Ar-H/, 7,72 /с, 1H, CH/OAc/ и 2,14 /с, 1H, CH₃/.

ПРИМЕР 10.

Диацетат 4-натрийкарбокисбензилидена

4-Карбокисбензальдегид /10,0 г, 0,067 М/ и ангидрид уксусной кислоты /35 мл/ смешивали в атмосфере азота. Добавляли Nafion NR 50 /300 мг/ и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 дня. Катализатор отфильтровывали и реакционную смесь также фильтровали, промывая эфиром. Фильтрат выпаривали и смешивали с 5% раствором NaHCO₃ /100 мл/. Твердый комок, который не растворился, удалили. Водную фазу высушивали при температуре ниже 0°C на колонне с обращенной фазой Lobar C RP-8 с элюированием 10% этанолом в воде. Продукт из нескольких циклов высушивали при температуре ниже 0°C и соединяли с получением чистого белого пушистого порошка /1,0 г/.

¹H ЯМР /D₂O/, Д /ppm/ относительно TMS: 7,93 и 7,63 /кв, 2+2H, Ar- H/, 7,68 /с, 1H, CH/OAc/ и 2,19 /с, 6H, CH₃/.

ПРИМЕР 11.

Диацетат 3-диацетоксиметилбензилидена

Изофталальдегид /10,0 г, 0,075 М/ и ангидрид уксусной кислоты /16,7 г, 0,164 М/ смешивали в атмосфере азота в тетрахлорметане /25 мл/. Добавляли Nafion NR 50 и реакционную смесь перемешивали при 30°C несколько дней. В течение этого периода добавляли еще катализатор /100 мг/ и растворитель /5 мл/. Катализатор отфильтровывали, реакционную смесь также

фильтровали, промывая эфиром. Сырое твердое вещество рекристаллизовали из циклогексана /540 мл/ с получением белых кристаллов. Т. пл. 110 - 113°C. Выход составил 10,3 г, 41% от теоретического. ¹H- и ¹³C ЯМР /CDCl₃/, Д /ppm/ относительно TMS: 7,72 /с, 1H, CH/OAc/ 2/, 7,70-7,42 /м, 1+2+1H, Ar- H/ и 2,13 /с, 6H, CH₃/; 168,591 /C= O/, 135,908, 128,885, 128,047 и 124,879 /Ar/, 89,072 /CH/OAc/ и 20,717 /CH₃/.

ПРИМЕР 12.

Диацетат 3-ацетокси-5-этоксibenзилидена 3-Этокси-4-гидроксibenзальдегид /4,26 г, 0,025 M/ смешивали с избытком ангидрида уксусной кислоты /10 мл/. С добавлением концентрированной серной кислоты /3 капли/ цвет менялся с оранжевого на темно-красный. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 3 часа. Затем реакционную смесь растворяли в CH₂Cl₂ до промывания водным NaHCO₃. Органическую фазу высушивали /MgSO₄/ и выпаривали. Сырой продукт повторно рекристаллизовали из CHCl₃, и наконец с добавлением пентана из CHCl₃ осаждали белое кристаллическое вещество. ЯМР спектроскопия показала, что полученным продуктом был 3-ацетокси-5-этоксibenзилидендиацетат, который, как считают, был образован ацелированием и неожиданной перегруппировкой 4-гидрокси-группы альдегида. ¹H- и ¹³C ЯМР (CDCl₃), Д (ppm) относительно TMS: 7,61 и 7,25 (с+с, 1+1H, Ar -H), 7,12 (с, 2H, Ar -H+CH(OAc)₂), 4,11 (кв, 2H, CH₃CH₂O), 2,25 (с, 3H, Ar - OCOCH₃), 2,10 (с, 6H, CH/OCOCH₃)₂ и 1,35 (т, 3H, OCH₂CH₃); 169,230 (CH(OCOCH₃)₂), 168,870 (Ar -OCOCH₃), 151,619, 142,068, 135,418, 123,697, 119,540 и 112,749 (Ar), 89,838 (CH/OAc)₂, 65,075 OCH₂, 20,669 (CH(OCOCH₃)₂), 20,389 (Ar-OCOCH₃) и 14,888 (OCH₂CH₃).

ПРИМЕР 13.

Дибутаноат бензилидена-D₁ Бензальдегид-D₁ /10,0 г, 0,093M/ и ангидрид масляной кислоты /15,0 г, 0,095 M/ растворяли в тетрахлорметане в атмосфере азота. Добавляли Nafion NR 50 и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 дня. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Остаток подвергали перегонке с получением бесцветного масла, т. кип. 157-163°C/500 Па. Выход составил 17,7 г, 75% от теоретического. ¹H ЯМР /CDCl₃/, Д /ppm/ относительно TMS: 7,53 и 7,42 /м, 2+3H, Ar -H/, 2,38 /дв. т, 4H, COCH₂/ 1,69 /м, 4H, CH₂CH₂CH₃/ и 0,97 /т, 6H, CH₃/.

ПРИМЕР 14.

Дибутаноат 4-натрийкарбоксibenзилидена 4-Карбоксibenзальдегид /8,6 г, 0,057 M/ и ангидрид масляной кислоты /45 мл/ смешивали в атмосфере азота. Добавляли Nafion NR 50 /300 мг/ и реакционную смесь перемешивали при 30°C несколько дней. Во время этого периода добавляли еще дополнительное количество катализатора /150 мг/. Катализатор отфильтровывали, реакционную смесь также фильтровали

/промывая гексаном/. Фильтрат выпаривали и остаток смешивали с 5% раствором NaHCO₃ /200 мл/. Нерастворенную фракцию удаляли декантированием раствора. Водную фазу высушивали при температуре ниже 0°C на колонне с обращенной фазой Lobar C RP-8 с элюированием метанолом/водой 1: 1. Продукт из нескольких циклов высушивали при температуре ниже 0°C и соединяли. Получали порошок белого цвета /3,1 г/. ¹H ЯМР /D₂O/ Д /ppm/ относительно TMS: 7,95 и 7,63 /кв. 2+2H, Ar -H/ 7,73 /с, 1H, CH/OCOCH₃H₇/ 2,43 /т, 4H, COCH₂/, 1,62 /м, 4H, CH₂CH₂CH₃/ и 0,90 /т, 6H, CH₃/.¹³C ЯМР /D₂O/ - диоксан/ Д /ppm/ относительно TMS: 174,117 /CO₂Na/, 173,434 /COCH₃H₇/, 137,970, 137,048, 129,352 и 126,146 /Ar/, 88,499 /CH/OCOCH₃H₇/, 35,476 /COCH₂/ 17,810 /CH₂CH₂CH₃/ и 12,779 /CH₃/.

ПРИМЕР 15.

Дигексаноат бензилидена

Бензальдегид /26,3 г, 0,25 M/ и ангидрид капроновой кислоты /53,3 г, 0,25 M/ растворяли в тетрахлорметане /200 мл/ в атмосфере азота. Добавляли каталитические количества серной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Реакционную смесь выпаривали всю ночь, остаток растворяли в гексане и раствор фильтровали через слой кремнезема. Фильтрат очищали на силикатной колонне с элюированием гексаном. Выпаренный элюат представлял собой бесцветное масло и выход составил 14,0 г, 18% от теоретического. ¹H- и ¹³C ЯМР /CDCl₃/ Д /ppm/ относительно TMS: 7,72 /с, 1H, CH/OCH₅H₁₁/ 2/, 7,58-7,39 /м, 5H, Ar-H/, 2,37 /дв. т, 4H, COCH₂/, 1,64 /м, 4H, COCH₂CH₂/, 1,30 /м, 4H, CH₂CH₂CH₃/ и 0,88 /т, 6H, CH₃/; 171,524 /C=O/, 135,688, 129,523, 128,466 и 126,547 /Ar/, 89,398 /CH/OCH₅H₁₁/ 2/, 33,965, 31,030, 24,235 и 22,179 /CH₂/ и 13,777 /CH₃/.

ПРИМЕР 16.

Диацетат 2-фурфурилидена

Фуран-2-карбоксальдегид /4,85 г, 0,050 M/ растворяли в избытке ангидрида уксусной кислоты /10 мл/. При добавлении 2 каплей концентрированной серной кислоты раствор становился черным. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 часов. Затем смесь разбавляли CHCl₃ до промывания водным NaHCO₃. Органическую фазу высушивали и выпаривали. Неочищенный продукт черного цвета растворяли в диэтиловом эфире и обрабатывали активированным углем. Жидкость выпаривали и остаток растворяли в гексане. Нерастворенные примеси удаляли и гексан выпаривали с получением белых или бледно-розовых кристаллов. Выход составил 2,12 г, 21% от теоретического. ¹H- и ¹³C ЯМР /CDCl₃/, Д /ppm/ относительно TMS: 7,73 /с, 1H, CH/OAc/ 2/, 7,48, 6,55 и 6,41 /м, 3x1H, Ar- H/, 2,14 /с, 6H, CH₃/; 168,308 /C=O/, 147,751, 143,562, 110,276 и 109,639 /Ar/, 83,328 /CH/OAc/ 2/ и 20,564 /CH₃/.

ПРИМЕР 17.

Диацетат 5-нитро-2-фурфурилидена

Это вещество было коммерческим

образцом от PLU KA и применялось без дальнейшей очистки. Идентичность была подтверждена анализом ЯМР.

ПРИМЕР 18.

Диацетат тиофен-2-карбоксальдегида
Тиофен-2-карбоксальдегид /5,66 г, 0,050 M/ растворяли в избытке ангидрида уксусной кислоты /10 мл/ и с помешиванием добавляли 3 капли концентрированной серной кислоты. Полученной зеленой смеси давали прореагировать при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем реакционную смесь разбавляли CHCl_3 /25 мл/ до промывания дважды 10% водным NaHCO_3 /20 мл/. Органическую фазу высушивали / MgSO_4 / и выпаривали. Сырой продукт растворяли в гексане и нерастворимые примеси удаляли. Затем раствор гексана подвергали реакции с активированным углем и получали бесцветную жидкость. Выпаривание растворителя дало белые или бледно-розовые кристаллы. Выход составил 3,8 г, 35% от теоретического. ^1H - и ^{13}C ЯМР / CDCl_3 /, Д /ppm/, относительно TMS: 7,93 /с, 1H, CH/OAc /, 7,49, 7,27, и 7,02 /м, 3x1H, Ar -H/ и 2,12 /с, 6H, CH_3 /; 168,386, 137,867, 127,179, 126,917 и 126,599 /Ar/, 86,227 / CH/OAc / и 20,663 / CH_3 /.

ПРИМЕР 19.

Диацетат пиридин-3-карбоксальдегида
Пиридин-3-карбоксальдегид /5,45 г, 0,051 M/ растворяли в избытке ангидрида уксусной кислоты /10 мл/ и с помешиванием добавляли 4 капли концентрированной серной кислоты. Полученной красной смеси давали прореагировать при 70 - 75°C в течение 7 дней. Охлажденную реакционную смесь черного цвета разбавляли CHCl_3 , дважды промывали 10% водным NaHCO_3 , а затем несколько раз рассолом. Органическую фазу высушивали / MgSO_4 / и выпаривали. Сырой продукт черного цвета растворяли в CHCl_3 и примеси осаждали добавлением пентана. Осаждения удаляли. Раствор выпаривали и остаточный продукт подвергали перегонке /Kugelrohr/ при пониженном давлении /140 °C/20 Па/ с получением бесцветного масла. ^1H - и ^{13}C ЯМР / CDCl_3 /, Д /ppm/ относительно TMS: 8,80, 8,68, 7,83 и 7,37 /м, 4x1H, Ar -H/, 7,73 /с, 1H, CH/OAc / и 2,14 /с, 6H, CH_3 /; 168,443 /C=O/, 150,778, 148,154, 134,303, 131,172 и 123,253 /Ar/, 87,988 / CH/OAc / и 20,587 / CH_3 /.

ПРИМЕР 20.

(2R,S)-фенил-1,3-диоксолан-4-он
К суспензии гликолевой кислоты /7,6 г, 0,100 M/ в дихлорметане /200 мл/, при 0 - 5°C добавляли триэтиламин /31,2 г, 0,22 M/. При той же температуре добавляли триметилхлоросилан /28,8 мл, 0,22 M/. Эту белую суспензию перемешивали 20 часов, фильтровали и выпаривали для удаления CH_2Cl_2 . Чтобы осадить Et_3NHCl к остатку добавляли пентан /150 мл/. Суспензию фильтровали через 5 мкм фильтр Millipore и выпаривали. Дробная перегонка сырого продукта при пониженном давлении /28°C/100 Па/ дала бесцветную жидкость приемлемой чистоты. Выход составил 15,7 г, 71% от теоретического. Идентичность полученной таким образом бис-/триметилсиллил-/гликолевой кислоты была подтверждена ЯМР спектроскопией.

Каталитические количества трифторметансульфоната триметилсиллил /0,4 мл/ добавляли к раствору, содержащему бис-/триметилсиллил-/гликолевую кислоту /8,0 г, 36 мМ/ и бензальдегид -2,6 г, 24 мМ/ и дихлорметане /70 мл/ при -75°C. При этой температуре раствор перемешивали 20 часов. Добавляли пиридин /0,2 г, 2,5 мМ/ и температуре давали подняться до комнатной. После хроматографического разделения / $\text{SO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / остальные примеси удаляли выпариванием при пониженном давлении /66,7 Па/ при 20°C в течение 16 часов. Выход составил 2,5 г, 42% от теоретического.

^1H и ^{13}C ЯМР / CDCl_3 /, Д /ppm / относительно TMS: 7,55-7,41 /м, 5H, Ar -H/, 6,51 /с, 1H, Ar -CH/и 4,45 /кв. 2H, CH_2 /; 171,122 /C=O/, 134,521, 130,495, 128,669 и 126,328 /Ar/, 105,155 /Ar-CH/ и 64,137 / CH_2 /.

ПРИМЕР 21.

/2R,S;

5S/-2-фенил-5-метил-1,3-диоксолан-4-он
Бензальдегид /88,5 г, 0,834 M/ и L /+/-молочную кислоту смешивали в толуоле /600 мл/ в трехгорловой колбе объемом в 1 л, снабженной водоотделителем Дина-Старка. Добавляли каталитические количества п-толуолсульфокислоты и реакционную смесь подвергали флегмации с помешиванием всю ночь. Реакционную смесь охлаждали и промывали 10% раствором NaHCO_3 /600 мл/ в разделяющей воронке. Органическую фазу высушивали / MgSO_4 /, фильтровали и выпаривали. Сырой продукт растворяли в эфире и добавляли пентан, пока раствор не помутнел. При охлаждении в бане с ацетоном/сухим льдом образовался светложелтый осадок. Его отделили /т. пл. 50 - 53 °C/ и он представлял собой 4:1 цис/трис изомерную смесь искомого соединения. Выход составил 12,4 г, 42% от теоретического. ^1H - и ^{13}C ЯМР /ацетон- D_6 /, Д /ppm/относительно TMS: 7,65-7,46 /м, 5H, Ar -H/, 6,71 и 6,51 /с+с/, 1H, A -CH/, 4,69 /кв, 1H, OCHCH_3 / и 1,52 /д, 3H, CH_3 /; 174,167 /C=O/ 136,248, 131,322, 130,984, 129,473, 127,836 и 127,293 /Ar/, 103,585 /Ar -CH/, 72,519 / OCHCH_3 / и 16,544 и 15,983 / CH_3 /.

ПРИМЕР 22.

Бензилиден ди-/альфа-хлорацетат/
Бензальдегид /10,0 г, 0,094 M/ и ангидрид хлоруксусной кислоты /16,1 г, 0,094 M/ растворяли в тетрахлорметане /50 мл/ в атмосфере азота. Добавляли Nafion NR 50 /240 мг/ и реакционную смесь перемешивали при 35°C всю ночь. Далее добавляли еще дополнительное количество бензальдегида /5,0 г/ и катализатора /120 мг/, и реакция продолжалась несколько дней. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Остаток подвергали перегонке при пониженном давлении /т. кип. 123-125°C /10 Па/ с получением бледно-желтого масла, которое при стоянии затвердевало. Выход составил 7,9 г, 30% от теоретического. ^1H ЯМР / CDCl_3 /, Д /ppm/ относительно TMS: 7,75 /с, 1H, CH/OCO- /, 7,57-7,41 /м, 2+3H, Ar-H/ и 4,14 /д, 4H, CH_2Cl /.

Биологические эксперименты

В следующих экспериментах ин витро скорость синтеза белка измеряли для соединения из известного уровня, которое

представляет собой дейтерированную натрий 5,6-О-бензилиден-Д₁-L-аскорбиновую кислоту /зиласкорб²H/, и для 14 соединений настоящего изобретения.

Методы культивирования клеток

Человеческие клетки адаптированной линии NHK 3025 от цервикальной карциномы in situ /Nordbye, K. и Offerbo R., Exp. Cell Res., 58:458, 1969; Offerbo, R. и Nordbye, K., Exp. Cell Res., 58:459-460, 1969/ культивировали в среде E2a/Puck и др. J. Exp. Med. 106: 145-165, 1957/, дополненной 20% человеческой /приготовленной в лаборатории/ и 10% лошадиной сывороткой /GIBCO/.

Клеточная линия A549 человеческой легочной карциномы " /ATCC CCL /185/ была получена из Коллекции культур американского типа. Клетки культивировали в модифицированной по способу Дюльбекко среде Игла /D-MEM/, дополненной 10% фетальной коровьей сывороткой, инактивированной температурой /CIBCO/.

Клетки V 79 379-A /Ford и Yerganian, J.N.Cancer Inst. 21:393-425, 1958/ были предоставлены Д-ром Revesz, Karolinska Inst. Stockholm, Sweden, в 1976 г. Эти клетки культивировали в минимальной поддерживающей среде Игла /MEM/, дополненной 10% сывороткой новорожденного теленка.

Человеческие клетки карциномы молочной железы T-47 /Keydar и др., Europ. J. Cancer, 15: 659-670, 1979/ культивировали в среде RPM1 1640, дополненной 10% фетальной коровьей сывороткой.

Все клетки выращивались в колбах для тканевых культур как монослойные культуры. Рост клеток постоянно поддерживали частым рекультивированием, т.е. каждый второй или третий день. Во время рекультивирования, а также во время экспериментов клетки содержали в инкубаторах /автономных или контролируемых/ при 37°C.

Рост стероидов инициировали трипсиной исходной культуры, удалением раствора трипсина центрифугированием /250 xg/ и высеванием приблизительно 100,000 клеток в пластиковую колбу для тканевой культуры в 25 см² /NUNC, Denmark/, содержащую 12 мл среды /Wibe и др. Cell Tissue Kin. 14:639-651, 1981/. Эту колбу подвергали колебанию /30 циклов в минуту/ в течение 24 часов на качающейся платформе /Mixer, Labinco, Jhe Netherlands/ при температуре 37°C. Постоянное движение не давало клеткам прикрепиться ко дну колбы, и клетки образовали агрегаты, каждый из которых состоял из 10 - 100 клеток. После 24-часового встряхивания агрегаты переносили в пластиковую колбу для клеточных культур площадью в 75 см², которую заранее покрыли тонким /1 мл на 25 см²/ слоем 1% простерилизованного агара /Bactoagar, Difco США/. Покрытие из агара препятствовало креплению агрегатов ко дну колбы. В течение периода роста среду /50 мл на колбу/ меняли три раза в неделю. Спустя неделю пипеткой Пастера выбрали по 200 сфероидов одного размера из колб. Рост объема сфероида измеряли переносом отдельных сфероидов в лунки /диаметром 16 мм/ с агарным покрытием /0,15 мл/ на пластиковые многолуночные планшеты для тканевых культур /Falcon, Oxnard, США/, по

одному сфероиду на лунку. Среду меняли ежедневно. Два перпендикулярных диаметра на сфероидах измеряли с использованием калиброванного окулярного микрометра в инвертированном фазово-контрастном микроскопе. Средний объем рассчитывали как среднюю величину 48 сфероидов, используя формулу $\frac{4}{3}\pi r^3$ x диаметр³. Все объемы нормализовали таким образом, что объем сразу после обработки установили на 1.

Противораковое действие тестировалось in vivo ежедневным оральным введением интубацией раствора тестируемого соединения в желудок. Использовали самок атимических мышей /BAL B/C/nu /nu BOM. Мышам в возрасте 9 недель, когда средний вес достиг $25,5 \pm 0,3$ г, подкожно в боковую часть задней ноги имплантировали опухоли либо человеческой легочной карциномы A 549, либо человеческой карциномы яичника SK-OV. Лекарство начали вводить приблизительно через 4 недели, когда диаметры опухоли достигли 3 - 6 мм. Лекарственные средства растворяли в 0,9% физрастворе.

Синтез белка

Скорость синтеза белка рассчитывали, как описано выше /Ronning и др. J. Cell Physiol. 107:47-57, 1981/. Вкратце, до эксперимента клеточный белок помечали до насыщения в течение 2 - 4-го дня преинкубации /¹⁴C/валином с постоянной удельной радиоактивностью /0,5 Ки/моль/. Этого достигали применением высокой концентрации валина, так что разбавление /¹⁴C/валина внутриклеточным валином и протеолитически образованным валином, было незначительным /Ronning и др. Exp. Cell Res. 123:63-72, 1979/, и удельная радиоактивность поддерживалась на постоянном уровне. Скорость синтеза белка рассчитывали из внедрения /³H/ валина постоянной удельной активности. Измерения внедренного /³H/ предполагали общую радиоактивность /¹⁴C/ в белке в начале соответствующих периодов измерения, выраженную в процентном показателе в час.

Результаты

Ингибирование синтеза белка, вызванное зиласкорбом /²H/ и 14 соединениями настоящего изобретения, оценивали в нескольких клеточных линиях млекопитающих. Для каждого соединения опробовали несколько концентраций с 3-4 повторами выборки на концентрацию.

На фиг. 1 скорость синтеза белка /как% от контрольной скорости/ показана в зависимости от концентрации двух диацетатов нитробензилидена /Соединений 5 и 6/ и одного нитрофурана /Соединение 17/ в человеческих клетках NHK 3025 цервикальной карциномы. Обработку проводили 1 час, в течение которого среда клеточной культуры содержала /³H/валин в дополнение к исследуемому соединению. В сравнении с действием соединения известного уровня, зиласкорба /²H/, в гораздо большей степени синтез белка тормозили все три соединения, при этом нитрофуран /Соединение 17/ вызывал наибольшее ингибирование синтеза белка.

На фиг. 2 показана скорость синтеза белка /как % от контрольной скорости/ в зависимости от концентрации диацетата нитробензилидена, соединения 5, применяемого в обработке клеток T- 47D

карциномы молочной железы человека, культивируемых *in vitro*. Условия обработки были те же, что описаны на фиг. 1. Соединение 5 диацетата нитробензилидена вызывало более сильное торможение синтеза белка, чем соединение зиласкорб ^{125}I , известное из предшествующего уровня.

На фиг. 3 показана скорость синтеза белка /как % от контрольной скорости/ в зависимости от концентрации 14 различных соединений, применяемых в обработке человеческих клеток А 549 легочной карциномы, культивируемых *in vitro*. Обработка делалась 1 час, в течение которого среда клеточной культуры содержала ^{13}N валин в дополнение к исследуемому соединению. На фиг. 3А показано, что скорость синтеза белка ингибируется в гораздо большей степени при обработке бензилиден-Д₁-диацетатом /Соединением 2/, или любым из двух соединений диацетата нитробензилидена, соединений 5 и 6, в сравнении с действием соединения, известного из предшествующего уровня, зиласкорб ^{125}I .

На фиг. 3В показано, что скорость синтеза белка в человеческих клетках легочной карциномы А 549 ингибируется в гораздо большей степени при обработке несколькими замещенными диацетатами бензилидена /Соединением 3, соединением 4, соединением 8, соединением 9/ в сравнении с действием соединения известного уровня зиласкорб ^{125}I .

На фиг. 3С показано, что скорость синтеза белка в человеческих клетках А 549 легочной карциномы ингибируется в гораздо большей степени при обработке производными диоксана, соединением 20 и 21, в сравнении с действием соединения известного уровня зиласкорб ^{125}I . Кроме того, соединения ацетоксибензилидена, соединения 11 и 12, также ингибируют синтез белка в большей степени, чем соединение известного уровня зиласкорб ^{125}I , причем соединение 11 из них самое активное.

На фиг. 3Д показано действие на синтез белка в человеческих клетках А 549 легочной карциномы, которое оказала обработка гетероциклическим ацетокси соединением. Соединение пиридина, соединение 19, вызвало гораздо большее торможение синтеза белка, чем соединение известного уровня зиласкорб ^{125}I .

На фиг. 4 показано действие диацетата нитробензилидена, соединения 5, на рост многоклеточных опухолевых сфероидов, выращенных *in vitro*. Из этого чертежа можно видеть, что соединение 5 тормозит рост сфероидов, образованных из легочных клеток V79 китайского хомячка, человеческих клеток NHIK 3025 цервикальной карциномы, и человеческих клеток Т-47D карциномы молочной железы. Рост сфероидов из всех трех типов клеток тормозился в зависимости от дозы, при этом наиболее чувствительны к соединению 5 были сфероиды Т-47D.

На фиг. 6 показано торможение *in vivo* роста опухоли ежедневным введением бензилиден-Д₁-диацетата /Соединения 2/. Данные на фиг. 6А демонстрируют, что ежедневное оральное введение 8,5 мг/кг бензилиден-Д₁-диацетата /Соединение 2/ атимическим мышам с ксено-трансплантатами человеческой карциномы яичника SK-OV

снижает гораздо больше рост опухоли, чем соединение предшествующего уровня зиласкорб ^{125}I , назначенный орально с дозой 200 мг/кг. Другой тестируемой человеческой опухолью была легочная карцинома А 549 /фиг. 6В/. Лечение мышей ежедневным оральным введением соединения 2 с дозировкой 10 мг/кг тормозило рост опухоли в гораздо большей степени, чем соединение известного уровня зиласкорб ^{125}I , который был малоэффективен в лечении опухоли этого типа.

Назначение

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно назначать для лечения рака или заболеваний, которые возникают из-за аномально повышенной клеточной пролиферации.

Для этой цели соединения формулы // можно применять в приготовлении лекарственного средства любым подходящим образом для введения пациенту, в чистом виде или в смеси с подходящими фармацевтическими носителями или адьювантами.

Наиболее предпочтительно готовить средства для систематического лечения в виде оральных препаратов или парентеральных лекарственных средств.

Подходящими препаратами для назначения внутрь являются таблетки, капсулы, например мягкие или твердые желатиновые капсулы, гранулы, порошки, сиропы, суспензии, растворы или суппозитории. Их готовят, как известно, смешиванием одного или нескольких соединений формулы // с нетоксичными, инертными, твердыми или жидкими носителями.

Подходящими парентеральными препаратами соединений формулы // являются инъекционные или инфузионные растворы.

Для местного назначения соединения формулы // можно готовить в виде лосьонов, целебных мазей, кремов, гелей, настоек, спреев или других препаратов, содержащих соединения формулы // в смеси с нетоксичными, инертными, твердыми или жидкими носителями, которые применяются в препаратах для местного назначения. Особенно удобно применять препарат, который защищает активный ингредиент от воздуха, воды и пр.

Препараты могут содержать инертные или фармацевтически и динамически активные добавки. Таблетки или гранулы, например, могут содержать ряд связующих агентов, наполнителей, носителей и/или разбавителей. Жидкие препараты могут быть в форме стерильного раствора. Капсулы в дополнение к активному ингредиенту могут включать наполнитель или загуститель. Кроме того, могут быть включены вкусовые добавки, а также вещества, применяемые обычно в качестве консервирующих, стабилизирующих, эмульгирующих и сохраняющих влагу агентов, солей для регулирования осмотического давления, буферов и другие добавки.

Дозировки, в которых назначаются препараты, могут быть различными в зависимости от показаний, режима и способа введения, а также от потребностей пациента. В общем ежедневная дозировка при систематическом лечении среднего взрослого

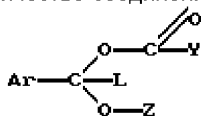
пациента, нуждающегося в лечении против рака, будет составлять около 0,1-500 мг/кг веса тела/день, предпочтительно от 2 до 200 мг/кг веса тела/день.

Ежедневная дозировка при систематическом лечении среднего взрослого пациента, нуждающегося в лечении повышенной клеточной пролиферации, будет составлять около 0,1-50 мг/кг/день, лучше 1-15 мг/кг/день. Для местного назначения целебная или обычная мазь может содержать от 0,1 до 50 вес.% фармацевтического средства, в частности 1-20 вес.%.

При необходимости фармацевтический препарат соединения формулы I может содержать антиокислитель, например токоферол, N-метил-токоферамин, бутилированный гидроксизол, аскорбиновую кислоту или бутилированный гидрокситолуол.

Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая эффективное количество соединения формулы I



в которой L - H или D;

Ar - фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо с гетероатомом O, N или S.

ароматическое кольцо может быть частично или полностью дейтеризировано, или дополнительно замещено при этом заместители одинаковые или различные, указанными заместителями может быть алкил, разветвленный или линейный с 1-20 атомами углерода, фторалкил, алкенил (разветвленный или линейный) с 2-20 атомами углерода, алкинил (разветвленный или линейный) с 2-20 атомами углерода, фенил, нитрофенил, галоген, нитро, циано, amino, моноалкиламино или диалкиламино, в которых алкильные группы могут быть одинаковыми или различными и иметь 1-20 атомов углерода, указанное атоматическое кольцо может быть замещено OR, где R может быть D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CA(OR)₂, где A может быть H или D и R может быть алкилом или ацилом с 1-20 атомами углерода, COA, где A может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, COOR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CONR₁R₂, где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или различными и представлять собой H, D или алкил с 1-20 атомами углерода, в которых (1) - ациклический ацилаль, т. е. Y и Z не связаны для образования кольца, Ar не может быть незамещенным фенильным кольцом, Y в формуле I может быть H, D, или алкилом с 1-20 атомами углерода, алкенилом с 2-20 атомами углерода и с 1-6 двойными связями, алкинилом с 2-20 атомами углерода и с 1-6 тройными связями, в которых алкильная, алкенильная или алкинильная группы, могут еще замещаться алкилом, фенилом, нитрофенилом, галогеном, нитро, циано, amino, моноалкиламино или диалкиламино, в которых алкильные группы могут быть одинаковыми или различными и содержать 1-20 атомов углерода, Y в формуле I может еще быть OR, где R может быть H, D или

алкилом с 1-20 атомами углерода, CA(OR)₂, где A может быть H или D, и R может быть алкилом или ацилом с 1-20 атомами углерода, COA, где A может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, COOR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CONR₁R₂, где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или различными и представлять собой H, D или алкил с 1-20 атомами углерода, Z в формуле I может быть Y или COY, причем заместители одинаковые или различные, Z-O-C(Ar)L-O-CO-Y последовательность в формуле I может также образовывать 5- или 6-членное кольцо, в котором Y и Z включают общую алкильную цепь из 2 или 3 атомов углерода, которые могут быть моно- или дизамещенными (при этом заместители одинаковые или различные) и расположены на одинаковых или различных атомах углерода, и могут быть алкилом с 1-20 атомами углерода, алкенилом с 2-20 атомами углерода и с 1-6 двойными связями, алкинилом с 2-20 атомами углерода и с 1-6 тройными связями, алкильные, алкенильные или алкинильные группы могут замещаться алкилом, фенилом, нитрофенилом, галогеном, нитро, циано, amino, моноалкиламино или диалкиламино, причем алкильные группы могут быть одинаковыми или различными и иметь 1-20 атомов углерода, OR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CA(OR)₂, где A может быть H или D и R может быть алкилом или ацилом с 1-20 атомами углерода, COA, где A может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, COOR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CONR₁R₂, где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или различными и представлять собой H, D или алкил с 1-20 атомами углерода, указанное Y-Z звено может также включать конденсированное ароматическое кольцо и ароматическое кольцо может замещаться алкилом, фенилом, нитрофенилом, галогеном, нитро, циано, amino, моноалкиламино или диалкиламино, в которых алкильные группы могут быть одинаковыми или различными и иметь 1-20 атомов углерода, OR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CA(OR)₂, где A может быть H или D и R может быть алкилом или ацилом с 1-20 атомами углерода, COA, где A может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, COOR, где R может быть H, D или алкилом с 1-20 атомами углерода, CONR₁R₂, где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или различными и представлять H, D или алкил с 1-20 атомами углерода, при условии, что соединение 5-нитро-2-фурфурилидендиацетат исключено или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит соединение формулы I, в котором Y представляет собой CH₃ и Z-COCH₃.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит соединение формулы I, в котором Ar представляет собой моно- или дизамещенный фенил, причем заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными, являются CH₃, CF₃, F, NO₂, CN, CO₂CH₃, CH(OAc)₂, CD(OAc)₂.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит соединение формулы I, в котором Ar - нитрофуранил.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит соединение формулы I, в котором Ar - фенил.

6. Фармацевтическая композиция по п.1,

отличающаяся тем, что содержит соединение формулы I, в котором L - дейтерий.

7. Способ лечения пациента, страдающего раком, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I по п.1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

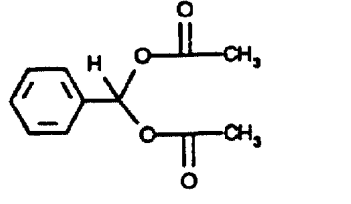
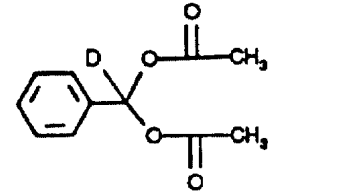
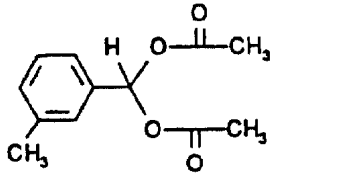
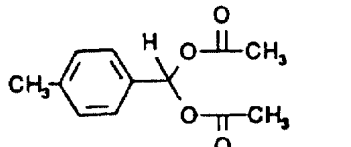
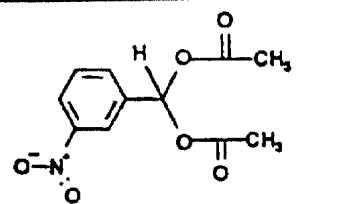
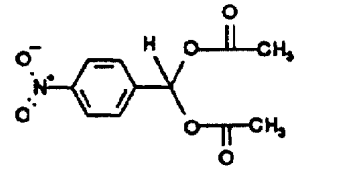
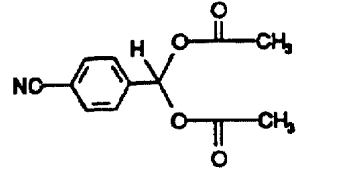
50

55

60

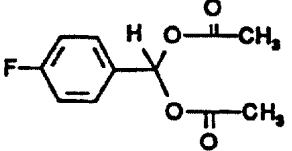
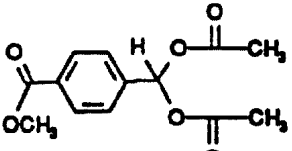
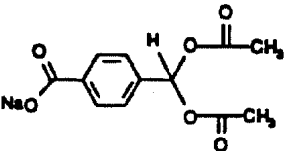
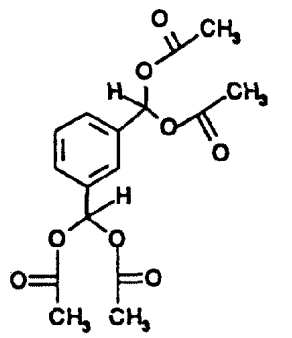
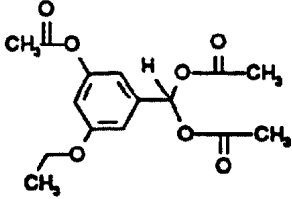
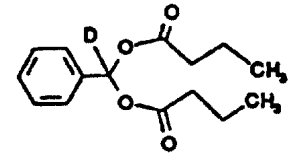
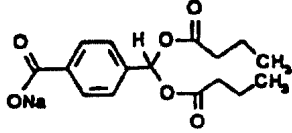
RU 2 1 7 6 1 4 4 C 2

RU 2 1 7 6 1 4 4 C 2

No.	Структурная формула	Название
1		Диацетат бензилидена
2		Диацетат бензилидена- D ₁
3		Диацетат 3-метилбензилидена
4		Диацетат 4-метилбензилидена
5		Диацетат 3-нитробензилидена
6		Диацетат 4-нитробензилидена
7		Диацетат 4-цианобензилидена

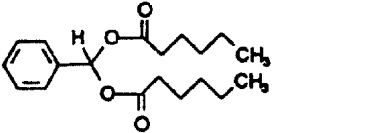
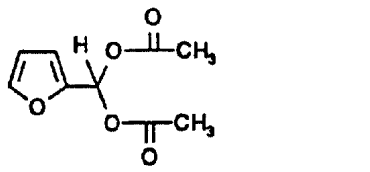
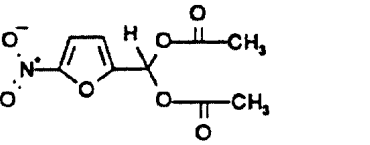
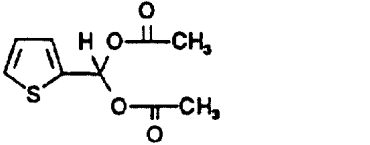
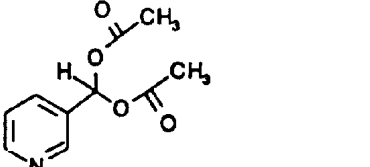
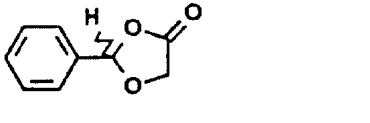
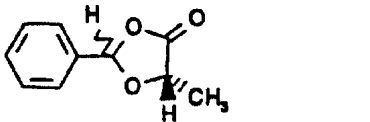
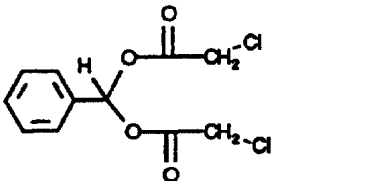
RU 2176144 C2

RU 2176144 C2

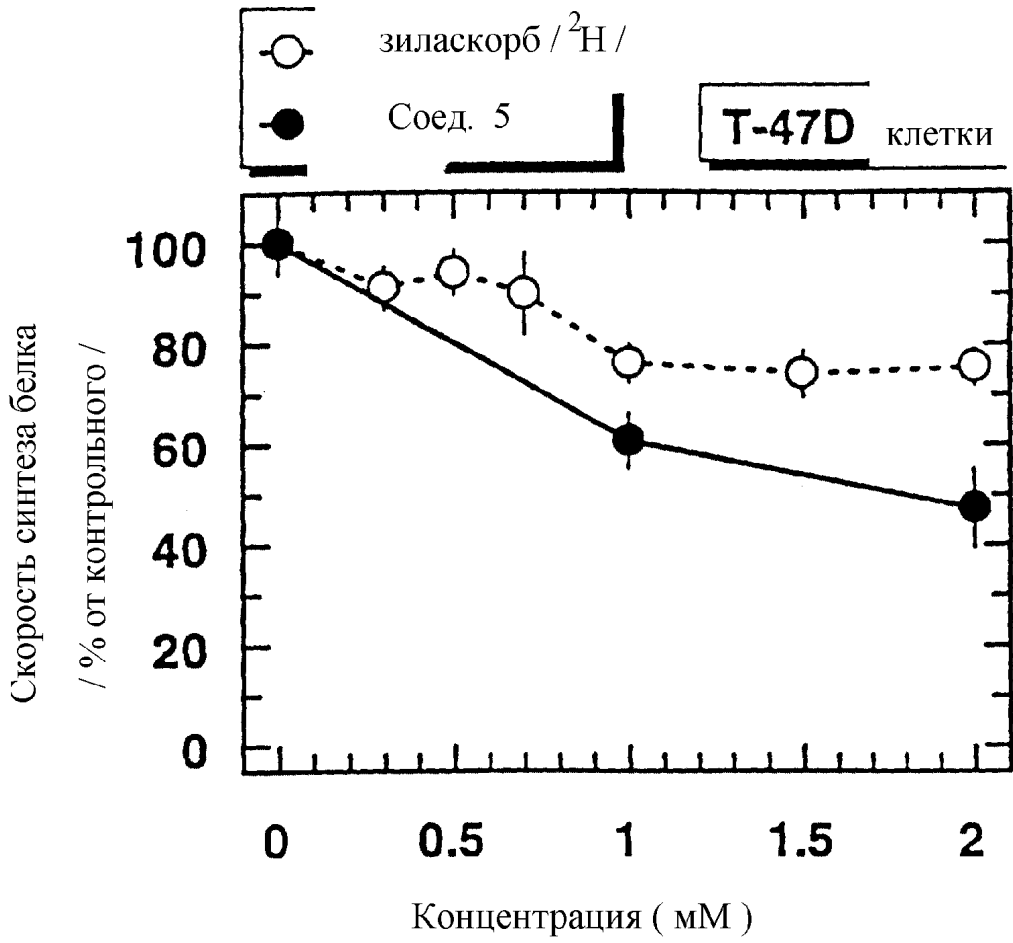
№.	структурная формула	Название
8		Диацетат 4-фторобензилидена
9		Диацетат 4-карбометокси-бензилидена
10		Диацетат 4-натрийкарбок-бензилидена
11		Диацетат 3-диацетоксиметил-бензилидена
12		Диацетат 3-ацетокси-5-этокси бензилидена
13		Дибутаноат бензилидена-D ₁
14		Дибутаноат 4-натрийкарбок-си бензилидена

RU 2176144 C2

RU 2176144 C2

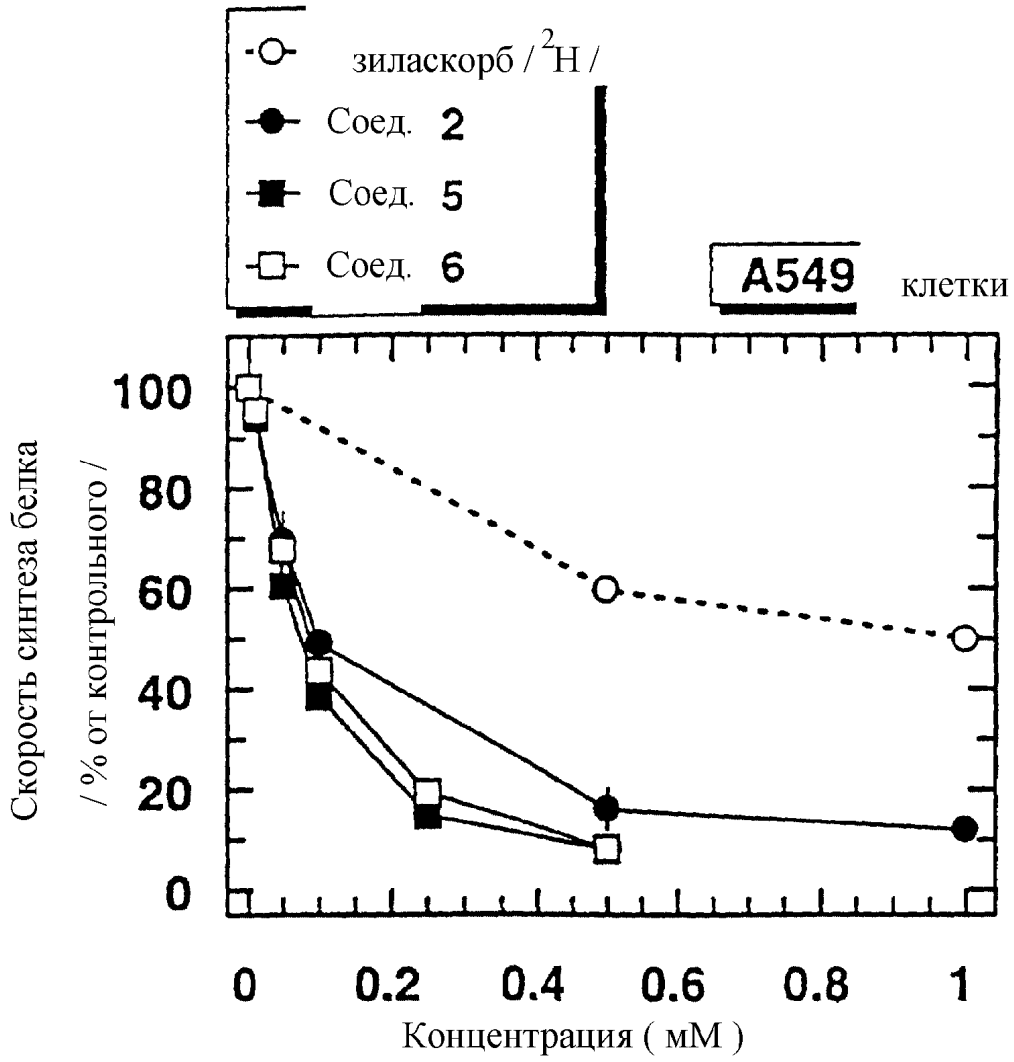
No.	Структурная формула	Название
15		Дигексаноат бензилидена
16		Диацетат 2-фурфурилдена
17		Диацетат 5-нитро-2-фурфурилдена
18		Диацетат Тиофен-2-карбоксальдегида
19		Диацетат пиридин-3-карбоксальдегида
20		2- <i>R, S</i> /-фенил-1,3-диоксолан-4-он
21		/2 <i>R, S</i> ; 5 <i>S</i> /-2-фенил-5-метил-1,3-диоксолан-4-он
22		Бензилиден ди- α -хлорацетат/

RU 2176144 C2

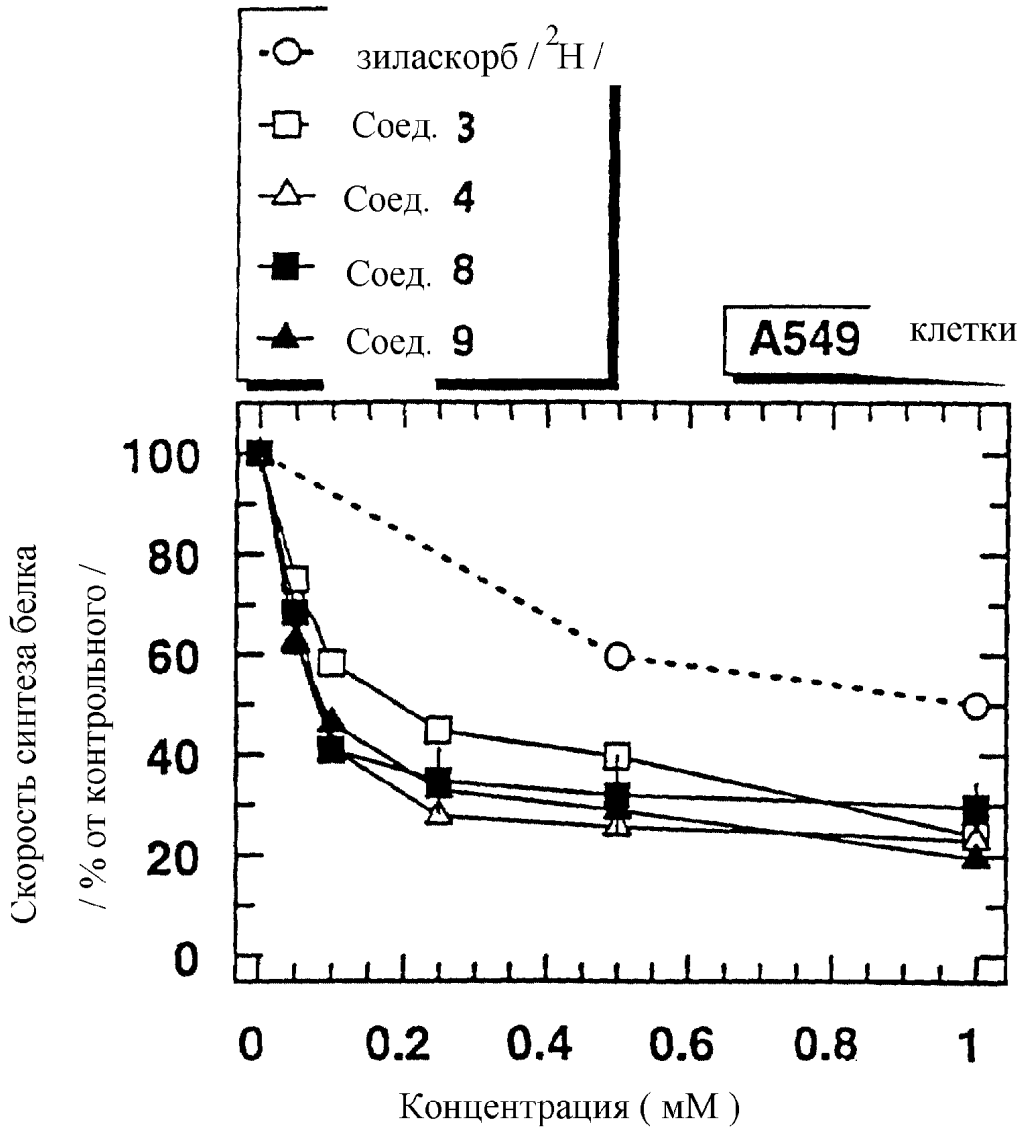


Фиг.2

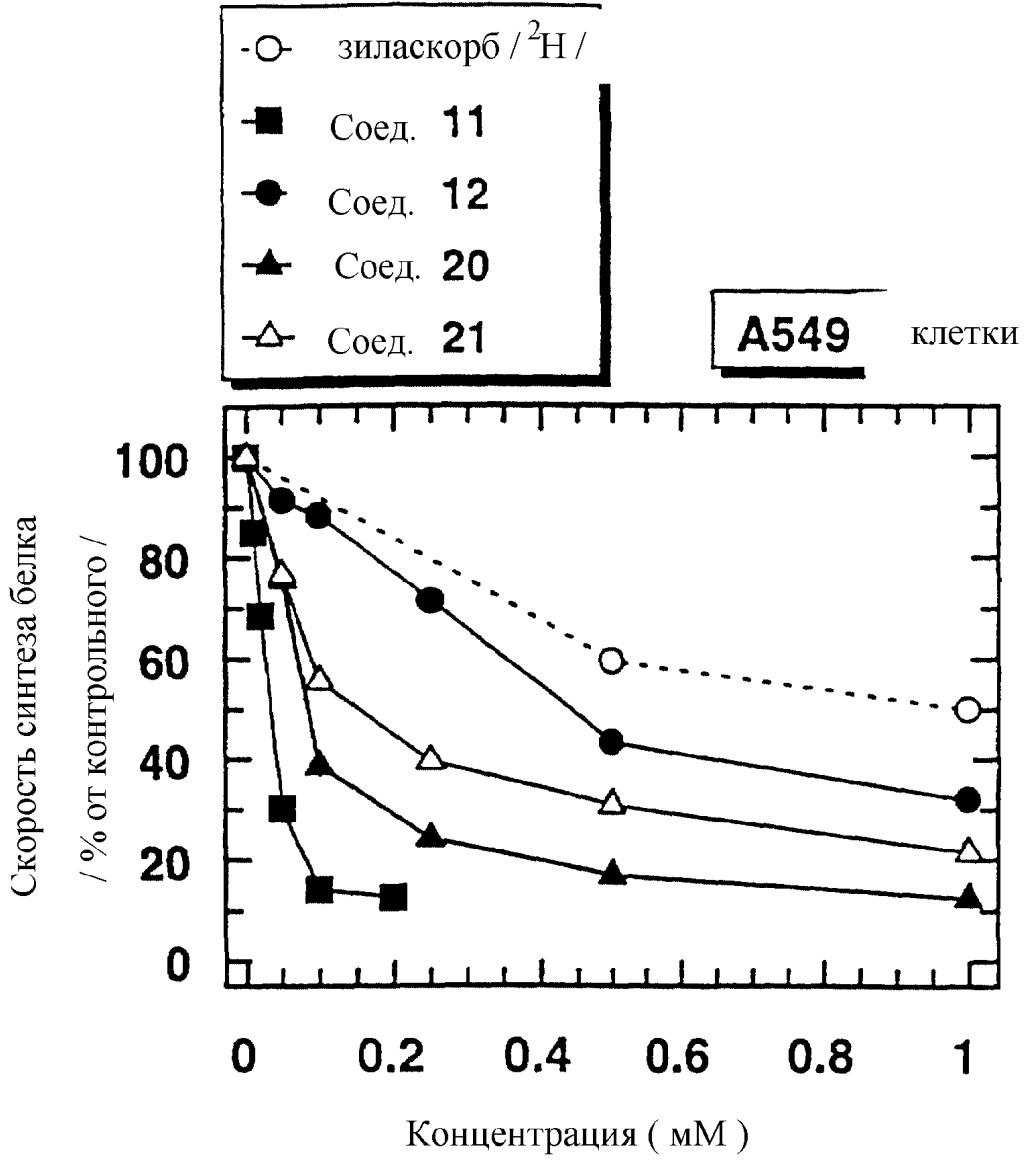
RU 2176144 C2



Фиг.3А

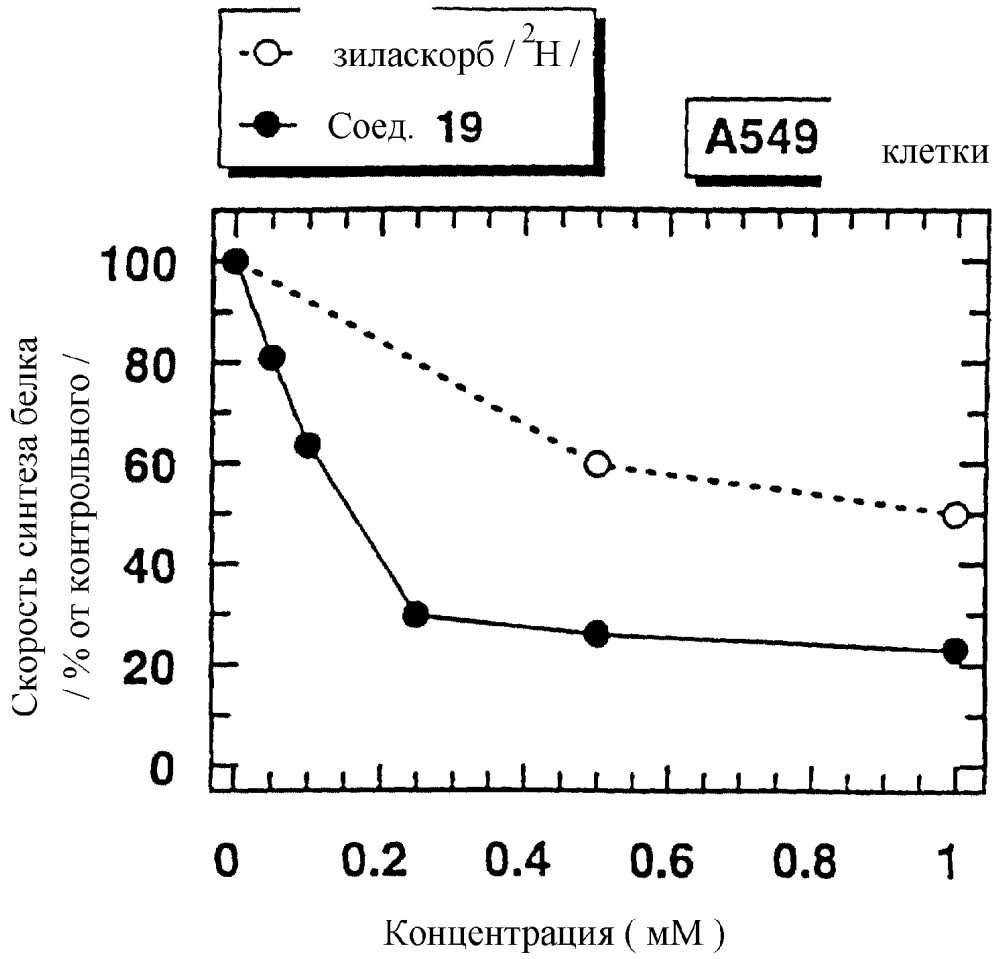


Фиг.3В



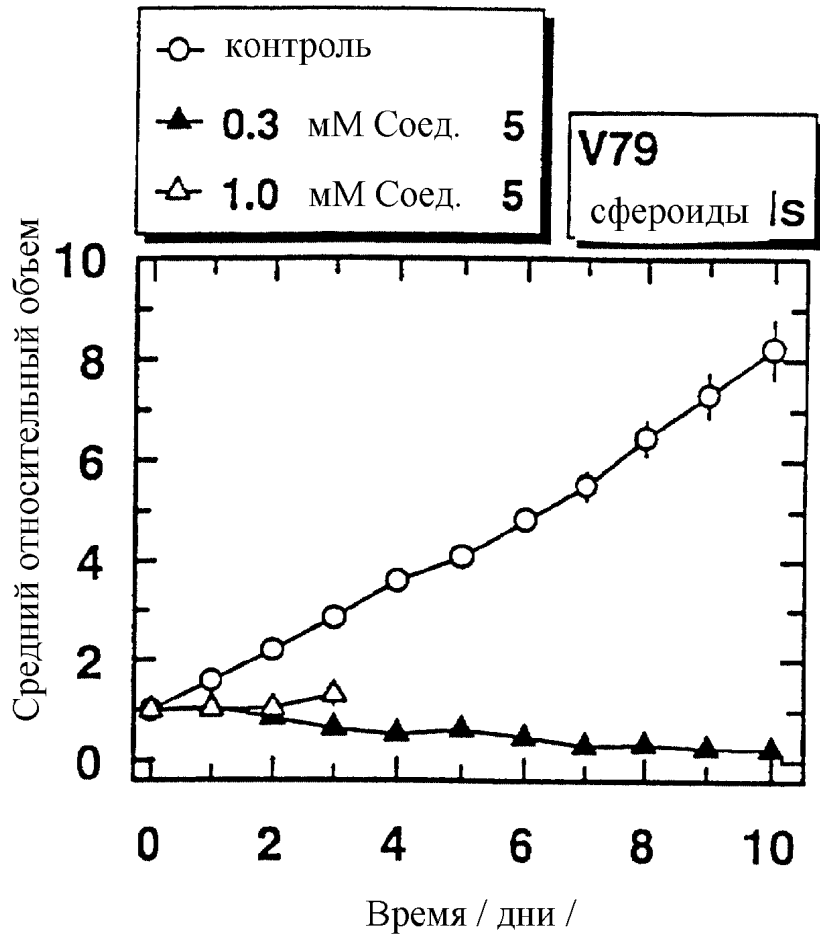
Фиг.3С

RU 2176144 C2

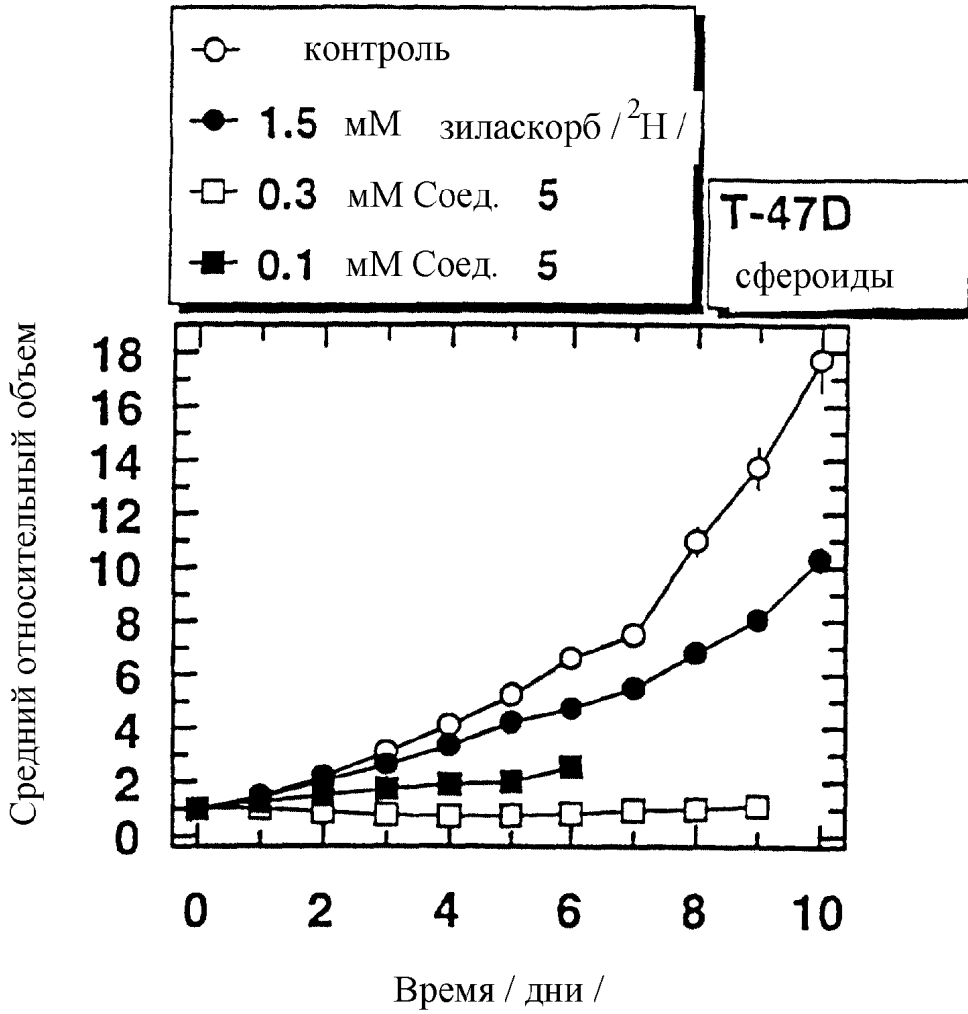


Фиг.3D

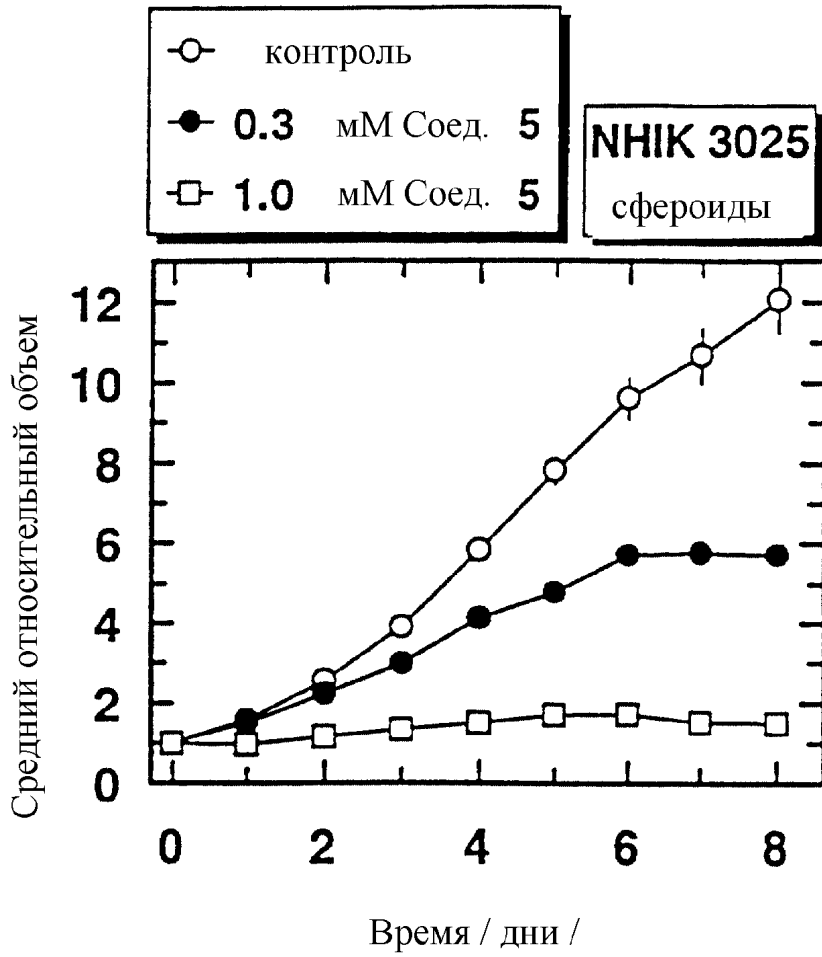
RU 2176144 C2



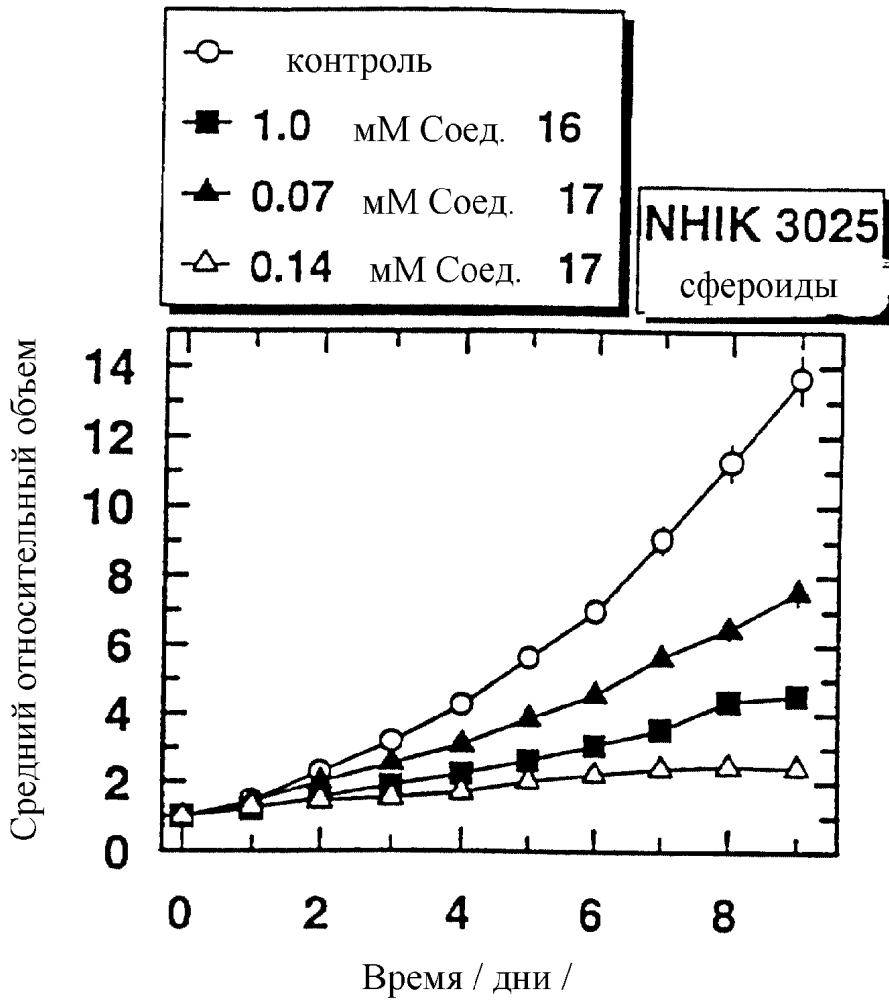
Фиг.4А



Фиг.4В

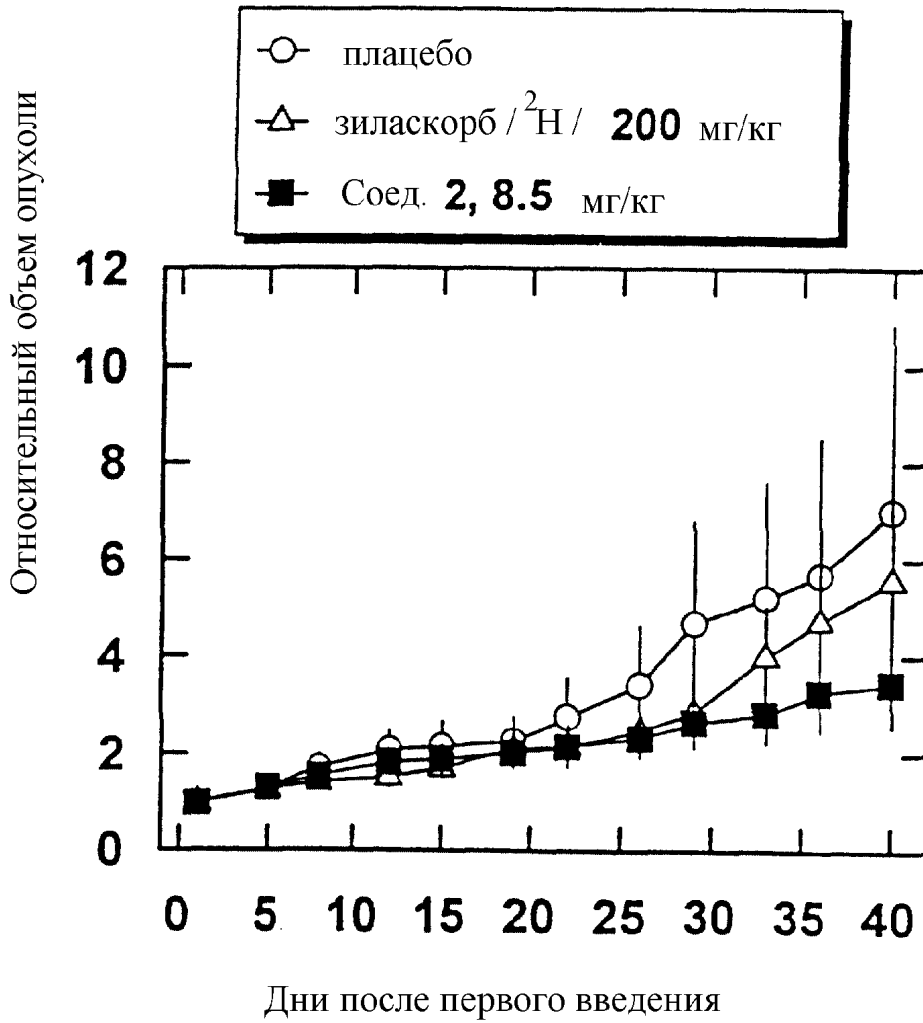


Фиг.5А



Фиг.5В

Действие ежедневного орального введения
зиласкорба /²H/ или Соед. 2 на ксено-
трансплантаты карциномы яичника SK-OV



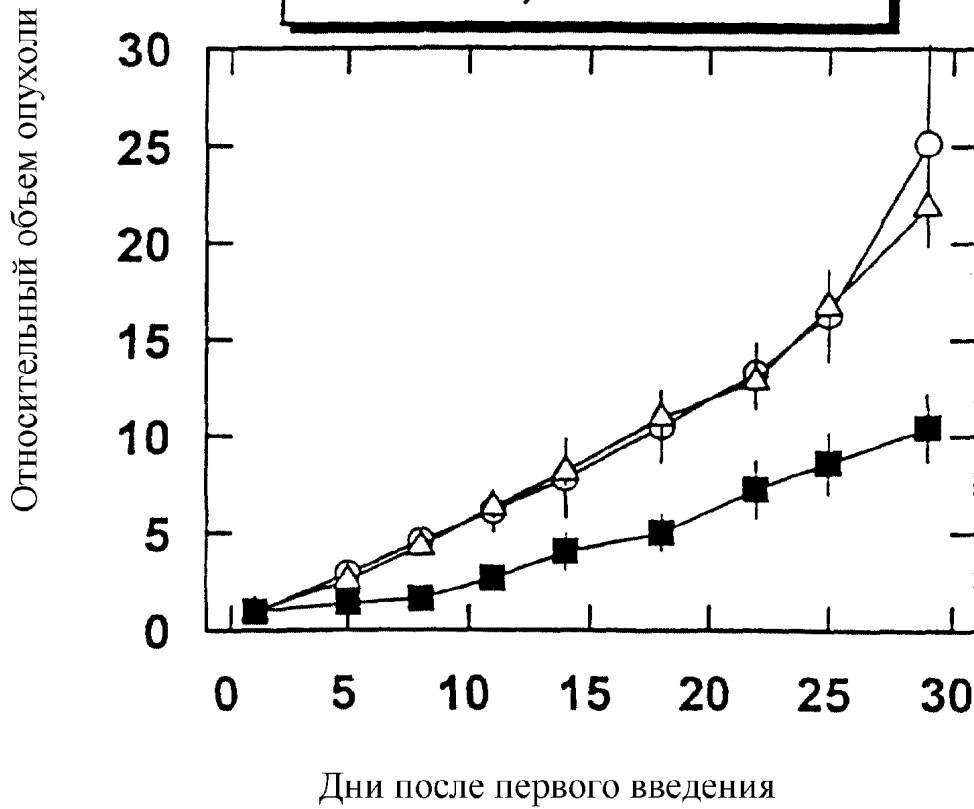
Фиг.6А

RU 2176144 C2

RU 2176144 C2

Действие ежедневного орального введения
зиласкорба /²H/ или Соед. 2 на ксено-
трансплантаты легочной карциномы А 549

- плацебо
- △ зиласкорб /²H/ 200 мг/кг
- Соед. 2, 10 мг/кг



Фиг.6В

RU 2 1 7 6 1 4 4 С 2

RU 2 1 7 6 1 4 4 С 2