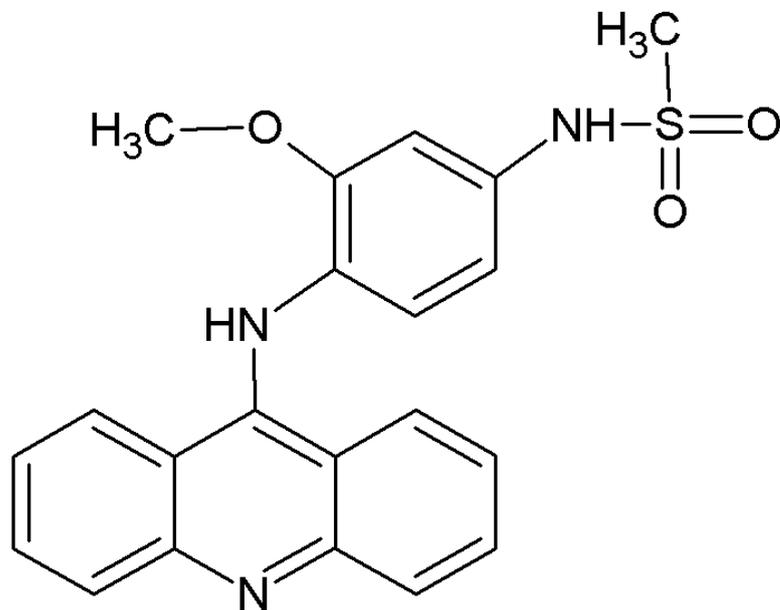


ARZNEISTOFFDOSSIER

Amsacrin



Erstellt von:

Theopistos Konstantin

Rudolf Penner

Aryo Dag

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Institut für Pharmazie und Biochemie

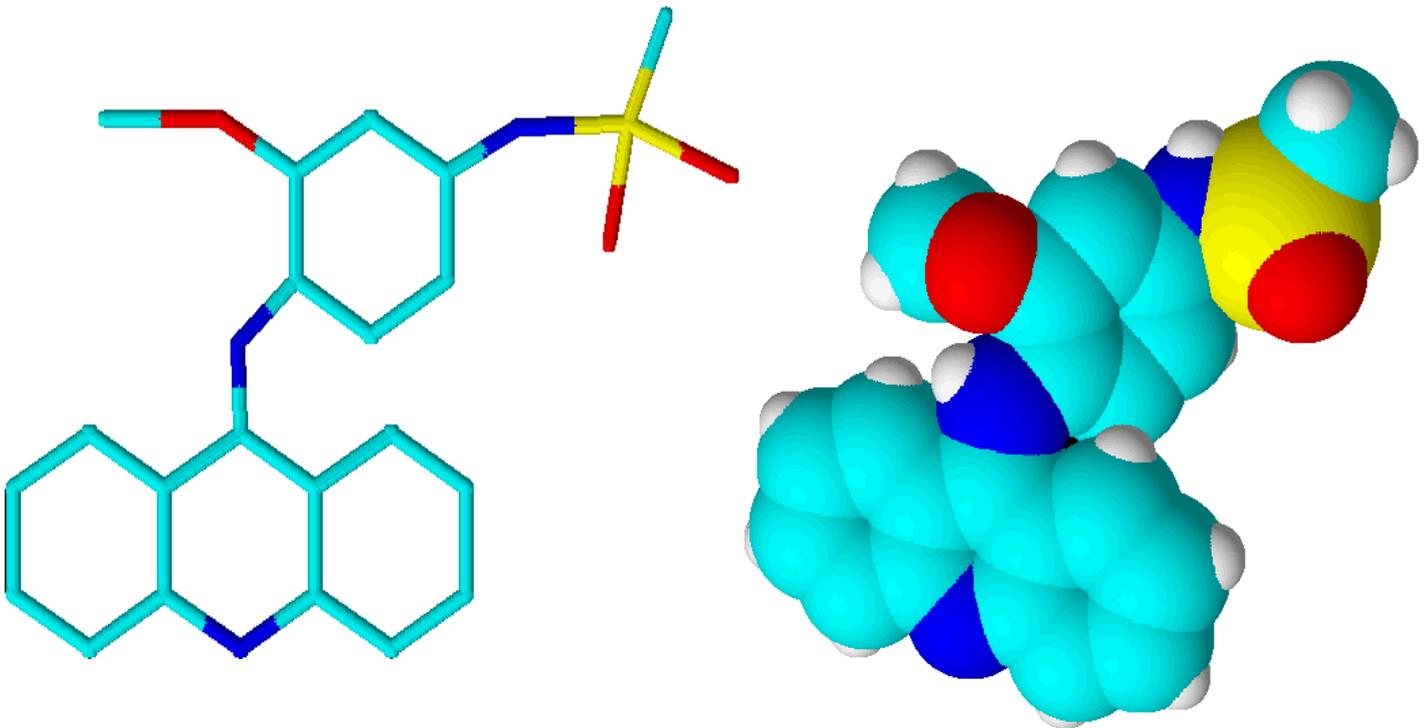


INHALTSVERZEICHNIS

Titel	Seite 1
Inhaltsverzeichnis	Seite 2
Allgemeines	Seite 3
Physikalische Konstanten / Chiralitätsbeschreibung	Seite 4
Synthese	Seite 5-6
Instrumentelle Analytik	Seite 7-9
Pharmakologie und Toxikologie	Seite 10-12
Quellen	Seite 13

ALLGEMEINES

3D-Darstellung (ChemSketch)



Freiname : Amsacrin
Handelsname : Amsidyl[®] - Amsidine[®]
IUPAC-Name : N-[4-(acridin-9-ylamino)-3-methoxyphenyl]methanesulfonamide
CAS-Nummer : 51264-14-3

Summenformel : C₁₂H₁₉N₃O₃S

Aussehen : gelbes, kristallines Pulver

PATENT

Hersteller : Warner-Lambert Company
Jahr des Erstpatsents : 18. 09. 1985
Patentnummer : EP 42553 (B1)

Physikalische Konstanten

[8/9]

Molare Masse	:	393,45886 [g/mol]	(393.114711 Da)
Schmelzpunkt	:	230-240 °C	
Siedepunkt	:	563.0 ± 60° C	
Aussehen	:	gelbes, kristallines Pulver	
Löslichkeit	:	leicht löslich in Chloroform, Ethanol und Methanol, unlöslich in Wasser (weniger als 1.0 mg/ml)	
LogP-Wert	:	3,323 ± 0,06	(25 °C)

Quellen:

- <https://scifinder.cas.org>
- www.reaxys.com

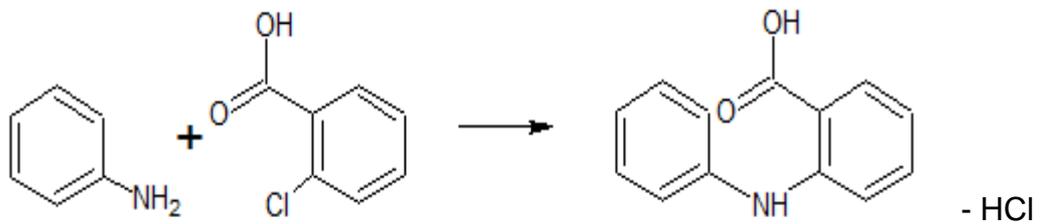
Chiralitätsbeschreibung:

Keine Stereozentren vorhanden.

SYNTHESE

- Kupplung von Anilin mit 2-Chlor-Benzoesäure → der Chlor der Benzoessäure wird in einer **nukleophilen aromatischen Substitution** mit dem Amin des Anilins substituiert. Es entsteht N-Phenylanthranilsäure.

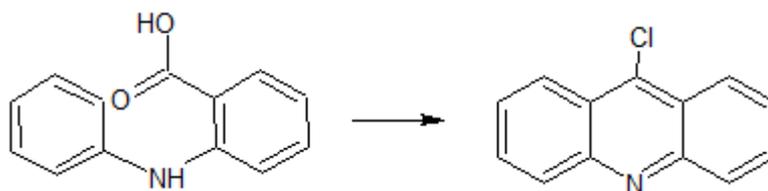
[1/8/9]



N-Phenylanthranilsäure

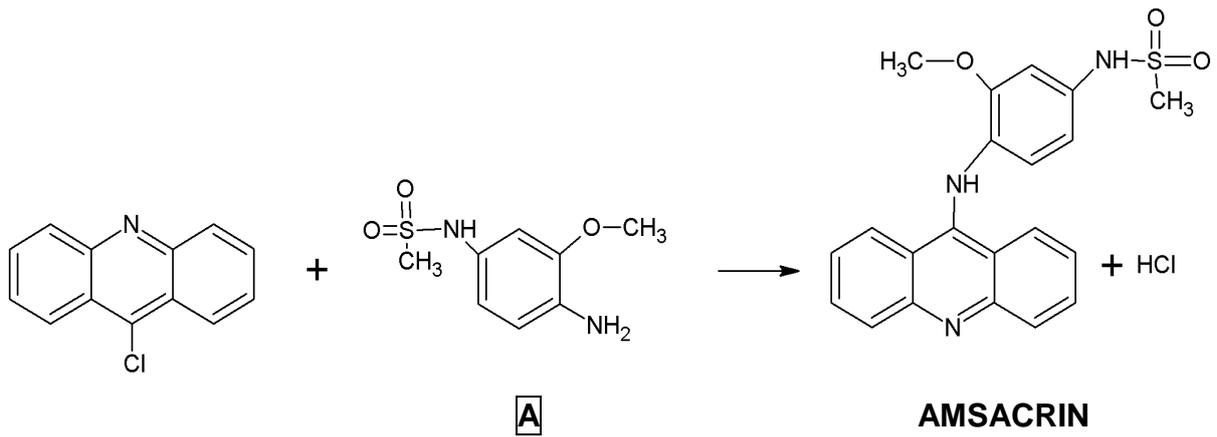
- Ein Ringschluß mit Phosphorylchlorid führt direkt zu 9-Chlor-Acridin .

[1/8/9]



9-Chlor-Acridin

- Wiederum durch eine nukleophile aromatische Substitution mit *N*-(4-amino-3-methoxyphenyl)methanesulfonamide **A** entsteht letztendlich **Amsacrin**: [1/8/9]



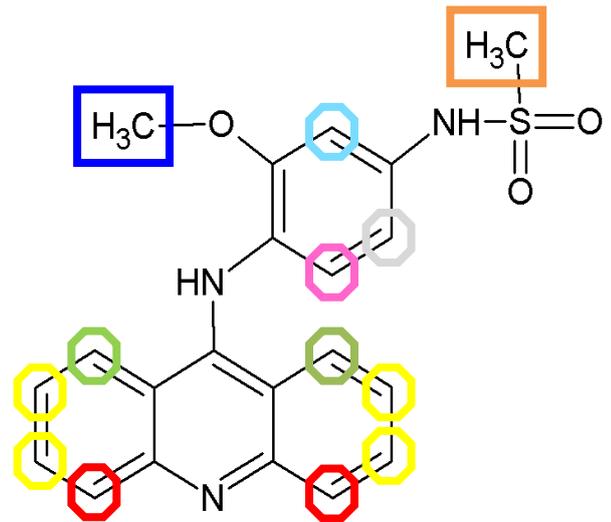
¹H-NMR

Gemessen bei:

- 400 MHz
- Standard: Tetramethylsilan
- 25 °C

Methylsulfonat-Rest:

- 2,89 (3H, s)



Acridin System:

- O

- o 8,21 (1H, d)

- O

- o 7,50 (1H, d)

- O

- o 7,80 (1H, t)

Methoxy-Gruppe:

- 3,78 (3H, s)

Para substituierter Benzolring:

- O

- o 7,58 (1H, s)

- O

- o 7,17 (1H, d)

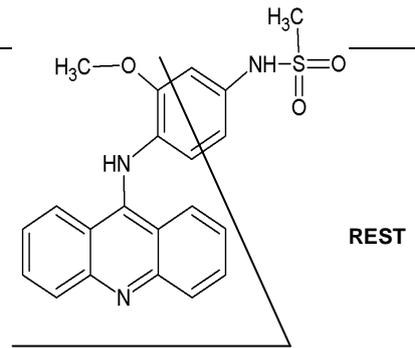
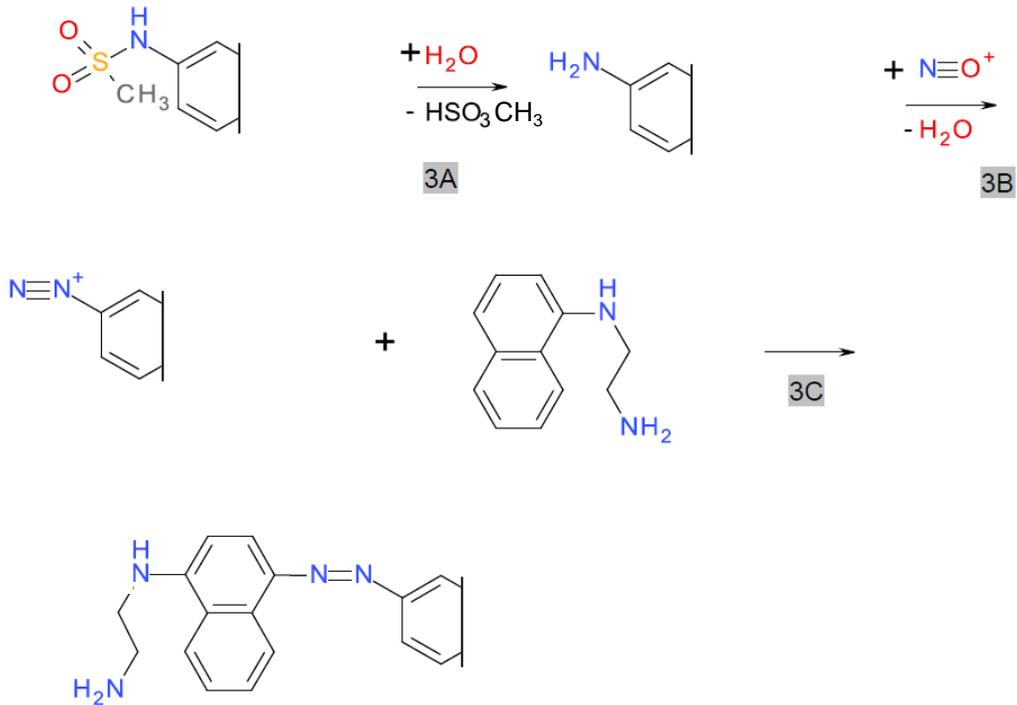
- O

- o 7,44 (1H, d)

Organische Reaktivitätsanalytik

Prüfung auf primäre Amine:

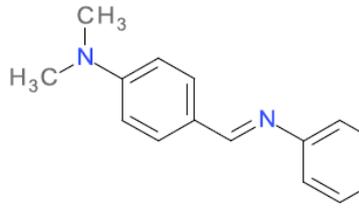
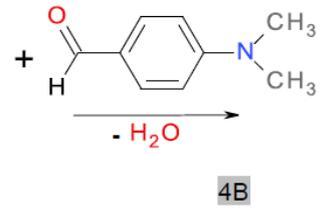
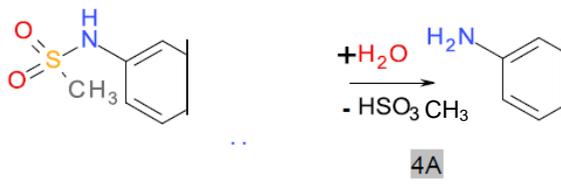
DIAZOTIERUNG UND KUPPLUNG MIT BRATTON-MARSHALL [1]



- 3A) Hydrolyse des **Sulfonamides** zu Sulfonsäure und einem **primären Amin**
- 3B) Diazotierung des primären Amins
- 3C) Diazokupplung mit Bratton-Marshall Reagenz

[1]

EHRLICH'S REAGENZ (PRIM. AMINE)



4A

Hydrolyse zu einem primären Amin

4B

Nukleophile Substitution

Pharmakologie und Toxikologie

Indikation:

Induktions- und Erhaltungstherapie der akuten myeloischen und akuten lymphatischen Leukämie als Monotherapie oder auch in Kombination mit anderen Zytostatika, wenn eine konventionelle Therapie (z.B. mit Anthrazyklinen) ergebnislos blieb.

Kontraindikationen

Amsidyl ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Amsacrin oder andere Acridin-Derivate (z.B. Acriflavine).

Amsidyl soll nicht angewendet werden bei schwerer Knochenmarksuppression, die durch Medikamente oder Radiotherapie hervorgerufen wurde, d.h. vor Beginn der Therapie mit Amsidyl sollten die Effekte einer vorausgegangenen Chemo- oder Strahlentherapie abgeklungen sein.

Amsidyl ist in der Stillzeit und im allgemeinen auch in der Schwangerschaft (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit») kontraindiziert.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Das Blutbild sollte häufig kontrolliert werden (siehe auch «Dosierung/Anwendung»). Da es unter Amsidyl-Behandlung zu schwerer Knochenmarksuppression kommen kann, kann eine Transfusion von Erythrozyten, Leukozyten oder Thrombozyten erforderlich werden.

Eine besonders strenge Indikationsstellung ist notwendig bei Patienten mit schwerem Infekt, zerebralem Anfallsleiden und/oder kardiovaskulärer Erkrankung (auch in der Vorgeschichte).

Wegen möglicher kardialer Nebenwirkungen sollten vor einer Therapie mit Amsidyl die Elektrolyte, insbesondere das Kalium, im Normbereich liegen. Bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen sollten die Patienten engmaschig elektrokardiographisch überwacht werden.

Ebenso sollte regelmässig die Leber- und Nierenfunktion überprüft werden.

Wie andere Zytostatika kann Amsidyl eine Hyperurikämie durch raschen Zerfall von neoplastischen Zellen induzieren. Eine Überwachung der Harnsäurewerte wird empfohlen. Eine prophylaktische Behandlung zur Reduktion der Serumharnsäure kann in Betracht gezogen werden, vor oder während der Behandlung mit Amsidyl.

Interaktionen

Wegen möglicher Nebenwirkungen auf die Knochenmarkfunktion und das Nervensystem sollte Amsidyl bei gleichzeitiger Gabe von anderen Arzneimitteln mit gleichem Toxizitätsprofil oder gleichzeitiger Strahlenbehandlung unter sorgfältiger Kontrolle von Dosierung und Nebenwirkungen verabreicht werden.

Während einer Behandlung mit Amsidyl kann eine aktive Immunisierung möglicherweise zu einer abgeschwächten Immunantwort führen.

Antineoplastische Substanzen können die Wahrscheinlichkeit von Infektionen nach Lebendvirus-Impfungen erhöhen. Impfungen mit Lebendvirus-Impfstoffen sollten daher vermieden werden.

Amsacrin kann durch andere Substanzen mit hoher Plasmaproteinbindung von Serumalbumin verdrängt werden, was eine Erhöhung der freien Konzentration mit entsprechender Toxizität zur Folge hat.

Überdosierung

Ein spezifisches Antidot zu Amsacrin ist nicht bekannt. Die Notfallmassnahmen bei Überdosierung richten sich nach den auftretenden Symptomen, z.B.

Thrombozytentransfusion bei Hämorrhagien, Antiepileptika bei Grand-mal-Anfällen, Antiarrhythmika bei Herzrhythmusstörungen etc.

Eigenschaften/Wirkungen

Amsacrin, ein Aminoacridin-Derivat, ist ein synthetischer Topoisomerase-II-Hemmer mit antineoplastischer Wirkung. Es lagert sich in die DNA ein (Interkalation) und blockiert die DNA-Synthese.

Pharmakokinetik

Distribution:

Das Distributionsvolumen beträgt 1,67 l/kg. [2]

Die höchsten Amsacrin-Konzentrationen werden in der Leber gemessen, während nur Spuren der Substanz in den Liquor cerebrospinalis übertreten.

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 97%. [2]

Metabolismus

Amsacrin wird extensiv in der Leber zu Amsacrin-Glutathion-Konjugaten metabolisiert.

Elimination

Die Elimination erfolgt zu über 50% biliär. Im Urin werden insgesamt 35% und in unveränderter Form 20% der verabreichten Substanz innerhalb von 72 Stunden eliminiert. [2]

Die Elimination verläuft biphasisch. Die terminale Halbwertszeit beträgt 8–9 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit deutlich erhöht und beträgt 17,2 Stunden. [2]

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, älteren Patienten und pädiatrischen Patienten liegen keine Daten vor.

LITERATUR

1. Lohmann, Wiebke; Analytical Chemistry (Washington, DC, United States) 2007, V79(17), P6831-6839CAPLUS
2. Obach, R. Scott; Drug Metabolism and Disposition 2008, V36(7), P1385-1405CAPLUS
3. Pavkov, Kenneth L.; Cancer Treatment Reports 1982, V66(11), P1939-43CAPLUS
4. Hagenbeek, Anton; European Journal of Cancer & Clinical Oncology 1986, V22(10), P1255-8CAPLUS
5. Meeks, Robert G.; Report 1981, (Order No. PB82-166158), P105 pp.CAPLUS
6. Byrd, Daniel M.; Annals of the New York Academy of Sciences 1977, V284, P463-71CAPLUS
7. "Hazardous Substances Data Bank" data were obtained from the National Library of Medicine (US)
8. <https://scifinder.cas.org>
9. www.reaxys.com
10. Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Hesse / Meier / Zeeh, Thieme Verlag, 2005