

2. Cytotoxicity evaluations

Compound **3** was examined against P388 cells using a literature method [14]. The assays using L1210, Molt 4/C8 and CEM cell lines were undertaken by a reported procedure [15].

Acknowledgements: The authors thank the Medical Research Council of Canada for a grant to J. R. Dimmock. Compound **3** was screened in the laboratories of Dr. T. M. Allen, University of Alberta, Canada versus P388 cells and Drs. E. De Clercq and J. Balzarini, Rega Institute, Belgium against the other cell lines.

References

- Dimmock, J. R.; Kumar, P.; Quail, J. W.; Pugazhenth, U.; Yang, J.; Chen, M.; Reid, R. S.; Allen, T. M.; Kao, G. Y.; Cole, S. P. C.; Battist, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E.: *Eur. J. Med. Chem.* **30**, 209 (1995)
- Dimmock, J. R.; Raghavan, S. K.; Logan, B. M.; Bigam, G. E.: *Eur. J. Med. Chem.* **18**, 248 (1983)
- Perrin, D. D.; Dempsey, B.; Serjeant, E. P.: *pK_a Prediction for Organic Acids and Bases*, pp. 113, 111, Chapman and Hall, London, 1981
- Ahmad, S.; Iqbal, J.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 692 (1987)
- Johnson, C. K.: Ortep II Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, TN, USA, 1976
- Chandra, K. L.; Saravanan, P.; Singh, V. K.: *Syn. Lett.* 359 (2000)
- Olah, G. A.; Mehrotra, A. K.: *Synthesis*, 962 (1982)
- Thiele, R.; Meisenheimer, J.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **306**, 247 (1899)
- Li, T.-S.; Zhang, Z.-H.; Gao, Y.-T.: *Synth. Commun.* **28**, 4665 (1998)
- Hill, A. J.; Nason, E. H.: *J. Amer. Chem. Soc.* **46**, 2240 (1924)
- Stenlake, J. B.: *Foundations of Molecular Pharmacology*, Volume 1, p. 82, The Athlone Press, London 1979
- Perrin, D. D.; Dempsey, B.; Serjeant, E. P.: *pK_a Prediction for Organic Acids and Bases*, p. 114, Chapman and Hall, London 1981
- Bodor, N.: *Advances in Drug Research*, Volume 13, p. 255, Academic Press, London 1984
- Phillips, O. A.; Nelson, L. A.; Knaus, E. E.; Allen, T. M.; Fathi-Afsar, R.: *Drug Design Del.* **4**, 121 (1989)
- Balzarini, J.; De Clercq, E.; Mertens, M. P.; Shugar, D.; Torrence, P. F.: *Biochem. Pharmacol.* **31**, 3673 (1982)

Received January 18, 2001
Accepted May 3, 2001

Prof. Dr. J. R. Dimmock
College of Pharmacy and Nutrition
University of Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon SK S7N 5C9
Canada

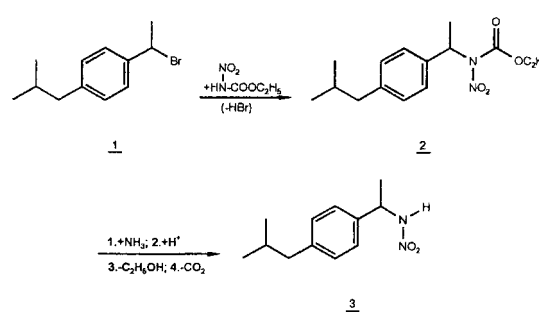
Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Germany

Nitraminanaloges Ibuprofen

B. UNTERHALT und H. BAGHERZADEH

Häufiges Ziel einer Veränderung acider Wirkstoffe ist der bioisostere Ersatz von Carboxylfunktionen durch Sulfon- und Phosphonsäuregruppen sowie durch Stickstoff-Heterocyclen [1]. Auch die primäre Nitraminfunktion besitzt eine der Carboxylgruppe vergleichbare NH-Acidität mit ähnlicher Raumerfüllung. Es war daher von Interesse, im Rahmen unserer Untersuchungen an N-Nitroaminen die Carboxylgruppe im Ibuprofen durch die Nitraminfunktion zu ersetzen. Versuche zur Herstellung des nitraminanalogen Ibuprofens **3** verliefen erfolgreich über **2**, ausgehend von 1-(4'-Isobutylphenyl)-1-brom-ethan (**1**) und N-Nitrourethan (Schema) [2]. Valenti et al. hatten bereits 1983 das gut wirksame Tetrazolanalogon beschrieben [3].

Schema



3 wurde 1. auf die Hemmung der Cyclooxygenase/Thromboxan-Synthase von Rinderblut- Thrombozyten durch Bestimmung der 12-Hydroxy-heptadecatriensäure (12-HHT) und 2. auf die Hemmung der 5-Lipoxygenase von Rinderblut-Granulozyten durch Bestimmung des Leukotriens B₄ (LTB₄) getestet [4]. Die Ergebnisse sind der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle: Prozentuale Hemmung von Cyclooxygenase-Synthase und 5-Lipoxygenase

Verbdg.	Konz. (μmol)	Hemmung (%)	
		12-HHT	LTB ₄
Ibuprofen	10	100,0	40,3
	3,3	100,0	
	1,0	63,1	
Nitramin 3	10	100,0	19,5
	3,3	49,6	
	1,0	11,2	

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.) werden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert bestimmt, Elementaranalysen mit dem CHN-Analyser 240 Perkin-Elmer und dem CHNO-Rapid- Analyser Heraeus durchgeführt. Die Ergebnisse entsprachen den üblichen Grenzen der Theorie. NMR-Messungen (¹H, ¹³C) erfolgten am Gemini 200-Gerät Varian, Massenspektren wurden mit dem MAT 44S Finnigan aufgenommen.

1. 1-(4'-Isobutylphenyl)-1-brom-ethan (**1**)

5,3 g (0,03 mol) 1-(4'-Isobutylphenyl)-1-ethanol (Sdp._{1,0}: 117 °C) [2] werden mit 10,2 g (0,06 mol) 48 proz. HBr-Lsg. versetzt und 3 h lang rückflusserhitzt. Nach dem Erkalten gibt man 30 ml Et₂O hinzu, trennt ab, wäscht mit

30 ml Et₂O und schüttelt die vereinigten Et₂O-Extrakte mit je 20 ml H₂O, ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O aus. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird eingeeengt und i. Vak. der Kugelrohrdestillation unterworfen. Ausbeute: 87%, Sdp._{0.15}: 74 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 1,80 (m_c, 1H); 2,05 (d, J = 7,1 Hz, -CH₃); 2,47 (d, J = 7,2 Hz, -CH₂-); 5,23 (q, J = 6,9 Hz, -CHBr); 7,05 u. 7,37 (4H_{ar}). C₁₂H₁₇Br (241,2)

2. N-Ethoxycarbonyl-1-(4'-isobutylphenyl)-1-nitramino-ethan (2)

Man löst 2,0 g (0,015 mol) N-Nitrourethan in 25 ml trockenem CH₂Cl₂ und tropft unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren sowie unter Kühlen im Eisbad 1,7 g (0,017 mol) frisch dest. Et₃N hinzu, wobei die Temp. 25 °C nicht überschreiten soll. Nach langsamer Zugabe von 5,8 g (0,024 mol) **1** erhitzt man 8 h lang zum Rückfluss, rührt nach dem Erkalten 3 h lang bei Raumtemp. und filtriert Et₃N × HBr ab. Nach dreimal. Waschen der CH₂Cl₂-Phase mit je 20 ml H₂O wird über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und durch SC an Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck gereinigt. Ausbeute: 57%.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 1,23 (t, J = 7,1 Hz, -CH₂-CH₃); 1,80 (d, J = 7,1 Hz, -CH-CH₃); 1,85 (m_c, 1H); 2,45 (d, J = 7,2 Hz, -CH₂-); 4,26 (m, -O-CH₂-); 5,86 (q, J = 7,1 Hz, -CH-CH₃); 7,13 u. 7,23 (4H_{ar}). C₁₅H₂₂N₂O₄ (294,4)

3. 1-(4'-Isobutylphenyl)-1-nitramino-ethan (3)

2,1 g (7 mmol) **2** werden in 25 ml trock. CH₂Cl₂ gelöst, auf -5 °C abgekühlt und so lange mit trockenem NH₃ begast, bis die Temperatur nicht mehr ansteigt. Das Ammoniumsalz wird abfiltriert, mit Et₂O gewaschen, über CaCl₂ getrocknet, in 10 ml H₂O gelöst und unter Eiskühlung mit 2 M HCl angesäuert. Man extrahiert dreimal mit je 20 ml Et₂O, trocknet über CaCl₂ und engt ein. Ausbeute: 87%, Schmp. 56 °C (EtOH/H₂O).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 1,55 (d, J = 7,1 Hz, -CH₃); 1,86 (m_c, 1H); 2,48 (d, J = 7,2 Hz, -CH₂-); 5,15 (q, J = 7,1 Hz, -CH-CH₃); 7,15 u. 7,23 (4H_{ar}); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ (ppm) = 19,74 (CH₃); 22,35 (2 × CH₃); 30,15 (-CH-CH₂-); 45,05 (-CH₂-Ar); 56,28 (-CH-NNO₂); 126,07 (C₃, C₅); 129,71 (C₂, C₆); 136,62 (C₄); 142,08 (C₁); MS: m/z (%) = 222 (7, M⁺), 175 (100), 160 (36), 146 (5), 132 (84), 118 (59), 105 (24), 91 (46), 77 (13), 65 (14), 57 (25). C₁₂H₁₈N₂O₂ (222,3)

Danksagung: Die Autoren danken Prof. Dr. G. Dannhardt, Mainz, für die in seiner Gruppe erarbeiteten Messergebnisse.

Literatur

- Muller, G. W. et al.: J. Med. Chem. **35**, 1747 (1992)
- Bagherzadeh, H.: Diss. Münster 1993
- Valenti, P.; Rampa, A.; Fabbri, G.; Giusti, P.; Cima, L.: Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 752 (1983)
- Dannhardt, G.; Lehr, M.: J. Pharm. Pharmacol. **44**, 419 (1992)

Eingegangen am 9. April 2001
Angenommen am 20. Mai 2001

Prof. Dr. B. Unterhalt
Institut für Pharmazeutische Chemie
Hittorfstr. 58-62
D-48149 Münster

Faculty of Pharmacy¹, University of Iceland, Reykjavik, Iceland, and Procter and Gamble Technical Centres Ltd.², Oral Care Department, Egham, UK

Sustained drug delivery system based on a cationic polymer and an anionic drug/cyclodextrin complex

T. LOFTSSON¹, N. LEEVES², J. F. SIGURJÓNSDÓTTIR¹,
H. H. SIGURDSSON¹ and M. MÁSSON¹

Polymers are known to interact with cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes, either by interacting with the outer surface of the cyclodextrin molecules or by forming inclusion complexes (e.g. polyrotaxanes) [1, 2]. Such interactions are usually governed by relatively weak forces such as van der Waals interactions and hydrogen bonding. The purpose of the present study was to investigate ionic interactions between a cationic polymer, i.e. hexadimethrine bromide (HDMBR), and an anionic cyclodextrin, i.e. sulfobutylether β-cyclodextrin (SBEβCD), and the potential of such system for sustained drug delivery. The very lipophilic, water-insoluble antibacterial agent triclosan was used as a model drug and the uncharged 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPβCD) was used as a reference.

The phase-solubility profiles of triclosan in aqueous HPβCD and SBEβCD solutions were linear with a slope of less than one indicating formation of a triclosan/cyclodextrin 1 : 1 complex [3]. The solubility of triclosan in 6% (w/v) SBEβCD solution was 2.61 mg/ml when no HDMBR was present in the solution but 3.95 mg/ml when 3% (w/v) HDMBR was present. The values for 6% (w/v) HPβCD solution were 2.08 mg/ml and 2.12 mg/ml, respectively. Thus, addition of HDMBR resulted in a significant enhancement of SBEβCD solubilization of triclosan, but did not have any effect in the case of HPβCD.

Four different formulations were tested for triclosan release: semi solid formulations containing either 4.65% (w/v) SBEβCD or 4.65% (w/v) HPβCD, and 3% (w/v) HDMBR, 4% (w/v) hydroxypropyl methylcellulose 4000 (HPMC) and triclosan; and aqueous solutions which had identical compositions except HPMC was omitted. All four formulations were prepared from clear solutions saturated with triclosan. The viscosity of the SBEβCD and HPβCD solutions was determined to be 1.1 and 1.9 mPas, respectively. The viscosity profiles of the two semi solid formulations were identical and both showed pseudoplastic character. The HPβCD formulations contained 1.2 mg triclosan per ml, but the SBEβCD formulations contained 1.4 mg triclosan per ml. The release rate of triclosan from the formulations was determined by either a paddle method (semi solids) or by a flow cell method (solutions). The release rate of triclosan from the semi solids was about twice as fast from the HPβCD semi solid than from the SBEβCD semi solid (Fig. 1A). Thus, the anionic triclosan/SBEβCD complex appears to be retained for a longer period of time in the cationic HDMBR/HPMC semi solid than the uncharged triclosan/HPβCD complex.

Triclosan release from the solutions could not be determined by the paddle method. Thus, a flow cell method was designed which measured the attachment of the delivery system to porcine buccal mucosa (Fig. 2). A small amount of the solution was applied to the mucosa and the release of triclosan from the mucosal surface determined. Fig. 1B shows that triclosan was better retained on the mucosa (i.e. much smaller initial triclosan burst was observed) when the SBEβCD/HDMBR solution was applied