



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3340695/23-04

(22) 28.09.81

(46) 15.12.86. Бюл. № 46

(71) Фармиталия К. Ерба С.п.А. (ИТ)

(72) Антонио Суарато, Серджио Пенсо
и Федерико Аркамоне (ИТ)

(53) 547.917.07(088.8)

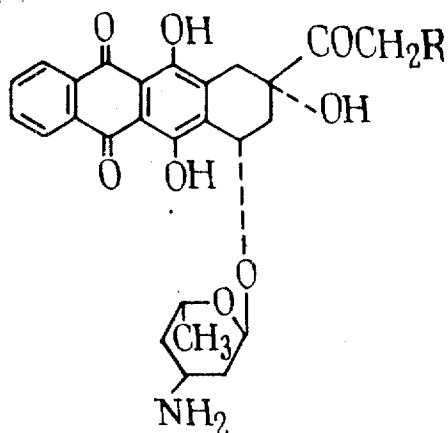
(56) Antonino Suarato, Sergio Penco, Aristide Vigevani and Federico Arcamone. Antracycline chemistry; direct conversion of daunorubicin the α -arabino, L-ribo and L-xylo analogues, and selective deoxygenation at C-4' - Carbohydr. Research, v.98, 1981, p.1-3.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4'-ДЕОКСИ-ДАУНОРУБИЦИНА ИЛИ 4'-ДЕОКСИ-ДОКСОРУБИЦИНА

(57) Изобретение касается производных антрациклингликозидов, в частности 4'-деокси-даунорубицина (I) или 4'-деокси-доксорубицина (II), которые, как обладающие противоопухолевым действием, могут быть использованы в медицине. Для повышения выхода, упрощения процесса и расширения ассортимента процесс ведут реакцией 4'-эпи-N-трифторацетилдаунорубицина и ангидрида трифторметилсульфоновой кислоты в среде хлористого метилена в присутствии безводного пиридина при 0°C с последующим промыванием водным раствором бикарбоната натрия, водой, раствором HCl и затем водой. Органический высушенный раствор используют в реакции

с иодидом тетрабутиламмония при 30°C, после чего промытый раствор подвергают восстановительному дегалогенированию в безводном толуоле при кипении с помощью гидрида трибутиллолова в присутствии α, α -азо-бис-изобутиронитрила с последующим осаждением в петролейном эфире и отделением осадка, который затем подвергают слабому щелочному гидролизу водным 0,1N NaOH при 10°C в среде ацетона с последующим переводом свободного основания I в хлоргидрат обработкой метанольным раствором HCl до pH 4,5, дальнейшим экстрагированием CHCl_3 и отделением кристаллического гидрохлорида I с т. пл. = 160-64°C, $[\alpha]_D^{20} = 296^\circ$ (при концентрации в метаноле 0,05). Далее гидрохлорид I переводят в гидрохлорид II обработкой Br_2 в смеси метанола и диоксана в присутствии этилортоформиата с последующим осаждением в смеси этилового и петролейного эфира (2:1). Полученный красный осадок растворяют в смеси ацетона и водного HBr с последующей экстракцией CHCl_3 и гидролизом водным раствором формиата натрия и переводом в гидрохлорид II. Полученное основание II имеет т. пл. 153°C, $[\alpha]_D^{20} = +340^\circ$ (при концентрации в метаноле 0,05), гидрохлорид II - т. пл. 163°C; $[\alpha]_D^{20} = +320^\circ$ (при концентрации 0,05 в метаноле). Выход гидрохлорида II составляет 47,2%.

Изобретение относится к способу получения 4'-деокси-даунорубицина или 4'-деокси-доксорубицина общей формулы I



(R - H-4'-деокси-даунорубицин)
(R - OH-4'-деокси-доксорубицин)

обладающих противоопухолевыми свойствами.

Цель изобретения - увеличение выхода целевых продуктов, упрощение процесса и расширение ассортимента целевых продуктов.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. 4'-Эпи-4'-трифторметилсульфонилокси-N-трифторацетилдаунорубицин.

К перемешиваемому раствору 26 г 4'-эпи-N-трифторацетилдаунорубицина в 650 мл безводного метиленхлорида и 32 мл безводного пиридина, охлажденному до 0°C, в течение 20 мин прибавляют раствор 11 мл трифторметилсульфонового ангидрида в 140 мл безводного метиленхлорида. Органическую фазу промывают последовательно охлажденным 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия, водой, 0,1 н. раствором соляной кислоты и водой. Органический раствор, высушенный над безводным сульфатом натрия, используют в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Тонкослойную хроматографию проводят на пластинках Kieselgel F 254 (фирма Merck) с использованием смеси хлороформ : ацетон (9:1 по объему); Rf = 0,45.

Пример 2. 4'-Деокси-4'-йодо-N-трифторацетилдаунорубицин.

К 1200 мл раствора 4'-эпи-4'-трифторметилсульфонилокси-N-трифторацетилдаунорубицина в метиленхлориде

прибавляют 23 г тетрабутиламмонийиодида. Через 30 мин при 30°C превращение завершается, и реакционную смесь промывают последовательно 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия, водой, 0,1 н. водным раствором соляной кислоты и водой. Растворитель удаляют выпариванием и получают соединение в сырой форме, которое очищают

хроматографией на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента метилендихлорид, и получают 23 г указанного соединения (выход 75%); по данным масс-спектропии (M⁺) 733.

15 Проводят тонкослойную хроматографию на пластинках Kieselgel F 254 (фирма Merck) с использованием смеси хлороформ : ацетон (9:1 по объему); Rf = 0,54.

20 **Пример 3.** 4'-Деокси-даунорубицин (R = H).

Раствор 7,33 г 4'-деокси-4'-йодо-N-трифторацетилдаунорубицина в 200 мл безводного толуола обрабатывают при кипячении с обратным холодильником в атмосфере азота и при перемешивании 7 мл трибутилгидрида олова, который прибавляют в течение 45 мин четырьмя порциями, и 1 г α,α'-азо-бис-изобутиронитрила. Через 1 ч восстановление завершается, после чего реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в избыток петролейного эфира (40-60°C). Осадок собирают фильтрованием, промывают петролейным эфиром и сушат под вакуумом. Получают 4,55 г 4'-деокси-N-трифторацетилдаунорубицина с выходом 75%. Соединение растворяют в 300 мл ацетона и обрабатывают 300 мл 0,1 н. водного раствора гидроокиси натрия при 10°C в течение 3 ч. К раствору прибавляют 0,1 н. водную хлористоводородную кислоту до pH 4,5 и агликони отделяют экстракцией хлороформом. Затем водный раствор доводят до pH 8,6 и повторно экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют до небольшого объема и подкисляют до pH 4,5 0,1 н. метанольным раствором хлористого водорода, при этом происходит кристаллизация указанного соединения в форме гидрохлорида, имеющего т. пл. 160-164°C, [α]_D²⁰ = 296° (при концентрации в метаноле 0,05), т. пл. 150-152°C, [α]_D²⁰ = +316° (C=0,05, CH₃OH).

Пример 4. 4'-Деокси-адриамицин; (R=OH).

0,35 г 4'-деокси-дауномицин гидрохлорида, полученного по методике примера 3, растворяют в 20 мл смеси безводного метанола и диоксана (1:3 по объему) и 0,35 мл этилортоформиата. К этому раствору добавляют 1,4 мл раствора 0,93 г брома и 10 мл хлороформа. Через 30 мин отстаивания при комнатной температуре реакционную смесь вливают в 100 мл смеси этиловый эфир : петролейный эфир (2:1 по объему). Получающийся красный осадок после фильтрования и промывания этиловым эфиром растворяют в смеси 6 мл ацетона и 6 мл 0,25 н. водного бромистого водорода. Через 12-15 ч отстаивания при комнатной температуре смесь разбавляют водой и экстрагируют хлороформом. Водную фазу несколько раз экстрагируют н-бутанолом и объединенные экстракты выпаривают под вакуумом до малого объема с получением 14-бромгликозидной производной, которую затем растворяют в 6,7 мл 0,25 н. водного бромистого водорода и обрабатывают 0,5 г формиата натрия в 5 мл воды.

Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре при перемешивании в течение 90-110 ч и затем выпаривают досуха под вакуумом. Получающийся остаток, растворенный в 120 мл смеси хлороформ : метанол (2:1 по объему), дважды промывают 2,5%-ным водным раствором бикарбоната натрия и затем повторяют экстракцию хлороформом. Объединенные экстракты хлороформа сушат над сульфатом натрия и выпаривают до малого объема под вакуумом; pH полученного красного раствора доводят до 3,5 безводным метанольным раствором хлористого водорода; затем добавляют избыток этилового эфира для осаждения 0,17 г 4'-деокси-адриамицина в виде гидрохлорида. Выход 47,2%. Т. пл. 163°C (с разложением); $[\alpha]_D^{20} = +320^\circ$ (C=0,05, CH₃OH), т. пл. основания 153°C (с разлож.), $[\alpha]_D^{20} = +340^\circ$ (C=0,05, CH₃OH). Проводят тонкослойную хроматографию на Merck kieselgel AF в буферных усло-

виях при pH 7 с М/15 фосфатом с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорид : метанол : вода (10:2:0,2 по объему); R_f = 0,13.

Спектры ЯМР (Диметилсульфоксид-d₆): δ 1,17 (дуплет, CH₃-C-5'), 3,96 (синглет, CH₃O), 4,61 (синглет, W_H - 8 Гц, C-1'-H), 7,4-8,0 (мультиплет, ароматические протоны) 13,10 и 13,90 (два синглета, фенольные гидроксилы).

Формула изобретения

Способ получения 4'-деокси-даунорубицина или 4'-деокси-доксорубицина с использованием щелочного гидролиза для снятия защитной трифторацетильной группы, заключающийся в том, что, с целью увеличения выхода целевого продукта, упрощения процесса и расширения ассортимента целевых продуктов, 4'-эпи-N-трифторацетилдаунорубицин подвергают взаимодействию с ангидридом трифторметилсульфоновой кислоты в среде хлористого метилена в присутствии безводного пиридина при температуре 0°C с последующим взаимодействием полученного промежуточного 4'-эпи-4'-трифторметилсульфонилокси-N-трифторацетилдаунорубицина с йодидом тетрабутиламмония при 30°C и полученный 4'-деокси-4'-йод-N-трифторацетилдаунорубицин подвергают восстановительному дегалогенированию в безводном толуоле при температуре дефлегмации в атмосфере азота с помощью гидрида трибутилолова в присутствии α , α -азо-бис-изо-бутиронитрила и полученный 4'-деокси-N-трифторацетилдаунорубицин подвергают слабому щелочному гидролизу с помощью 0,1 н. водного раствора гидроокиси натрия при 10°C с получением целевого 4-деокси-даунорубицина в виде свободного основания, которое непосредственно переводят в хлоргидрат обработкой метанольным раствором хлористого водорода, который далее переводят в 4'-деокси-доксорубицин гидрохлорид обработкой бромом в смеси метанола и диоксана с последующим гидролизом водным раствором формиата натрия.