

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 86 313**


**REQUERENTE:** BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT, alemã,  
industrial e comercial, com sede em  
D-3550 Marburg, Alemanha

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS  
DE ANTRACICLINA CITOSTATICAMENTE ACTIVOS  
E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS  
CONTEM"

**INVENTORES:** Cenek Kolar, Michael Paal,  
Peter Hermentin e Hans Peter  
Kraemer

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Alemanha, em 8 de Dezembro de 1986 sob o No.P 36 41 835




Memória descritiva referente à patente de invenção de BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-3550 Marburg, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Genek Kolar, Dr. Michael Paal, Dr. Peter Hermentin e Dr. Hans Peter Kraemer, residentes na República Federal Alemã), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ANTRACICLINA CITOSTATICAMENTE ACTIVOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Memória Descritiva

A presente invenção refere-se a novos derivados da antraciclina citostaticamente activos, ao processo para a sua preparação assim como à sua utilização na preparação de composições farmacêuticas.

A classe de substâncias das antraciclina é já conhecido desde há muito tempo. Desde a descoberta da estrutura das rodomicinas, da adriamicina da daunomicina e da difusão da actividade citostática de determinados membros desta classe de antraciclina, obteve-se um grande número de antraciclina por via biológica por meio



do desenvolvimento de membros da espécie de actinomicetas *Streptomyces* e investigou-se a sua actividade.

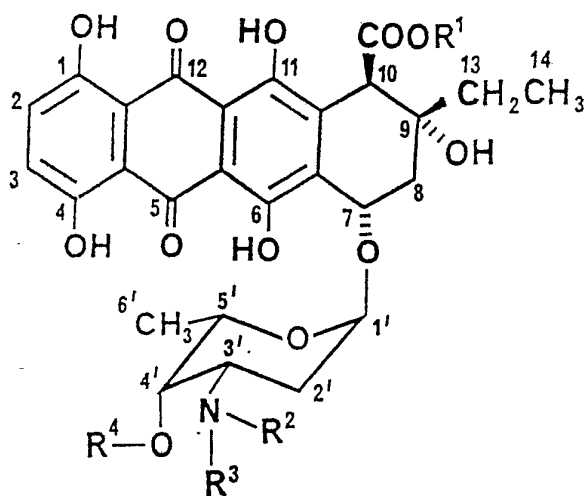
Sabe-se que antraciclinas em que está presente o esqueleto de daunosaminilo ou de rodosaminilo possuem actividade antitumores e que por exemplo a adriamicina e a aclacinomicina estão contidas como substâncias activas em produtos farmaceuticos que se encontram à venda no mercado.

A partir de uma publicação de Essery e Doyle (Can. J. Chem. 58, 1869 (1980)) é conhecida a reacção de acoplamento entre uma daunosamina funcionalizada e uma  $\xi$ -rodomicinona. O  $\alpha$ -glicósido resultante apresenta em comparação com a adriamicina apenas uma ligeira actividade citostática.

Surpreendentemente nos ensaios realizados pela Requerente sobre este domínio descobriu-se que a  $\xi$ -iso-rodomicinona pode ser glicosidada com 1,4-di-O-acetil-L-rodosamina e que a 7-O- $\alpha$ -L-rodosaminil- $\xi$ -iso-rodomicinona assim formada e o seu derivado de 4'-O-acetilo possuem actividade citostática que é comparável com a da adriamicina.

A presente invenção tem portanto como objectivo proporcionar novos derivados de antraciclina que se podem obter por via biológica e os seus derivados correspondentemente substituídos na posição 10 que possuem actividade citostática.

Os novos derivados de antraciclina de acordo com a presente invenção correspondem nesse caso à fórmula geral I



na qual os símbolos

- $R^1$  significa um grupo  $CH_3(CH_2)_n$  em que  $n = 0$  até 3,  
 $R^2$  significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,  
 $R^3$  significa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou um grupo de protecção acilo usual na química dos hidratos de carbono como por exemplo um grupo acetilo, trifluoracetilo, benzoílo ou para-nitrobenzoílo e  
 $R^4$  significa um átomo de hidrogénio ou um grupo de protecção acilo,

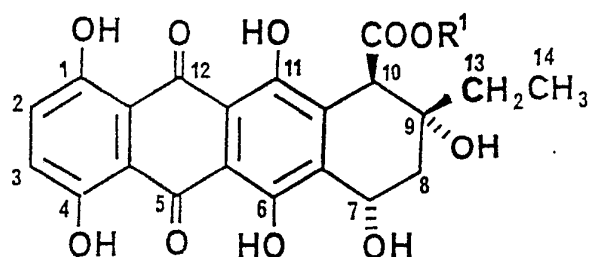
e eventualmente existem sob a forma de sais dum ácido inorgânico ou orgânico que evidentemente é aceitável do ponto de vista da saúde.

No quadro da presente invenção são especialmente preferidos os conjugados de  $\mathcal{E}$  -iso-rodomicinona-glicosilo da fórmula geral anteriormente referida (I), em que os símbolos

- $R^1$  significa um grupo metilo  
 $R^2$  significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,  
 $R^3$  significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, um grupo de trifluoracetilo ou acetilo e  
 $R^4$  significa um átomo de hidrogénio, um grupo acetilo, benzoílo ou para-nitrobenzoílo e

eventualmente podem existir sob a forma dum sal dum ácido orgânico ou inorgânico.

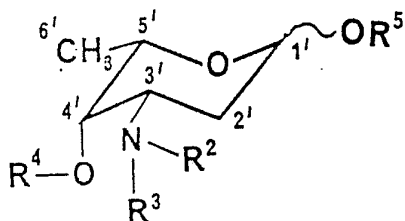
O processo de acordo com a presente invenção para a preparação dos novos derivados de antraciclina anteriormente descritos parte da antraciclona que se pode obter por via biológica ou do seu derivado correspondente esterificado na posição 10 da fórmula geral II



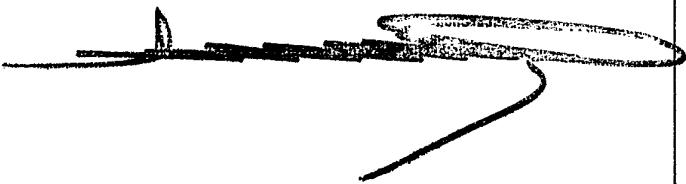
na qual

$R^1$  é um grupo  $CH_3(CH_2)_n$  com  $n$  igual a um número desde 0 até 3. Este derivado de antraciclona.

a) é feito reagir com um derivado funcionalizado da daunosamina da fórmula geral III



na qual  $R^2$  significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,  $R^3$  significa um grupo metilo ou um grupo acilo de protecção,  $R^4$  significa um grupo de protecção e  $R^5$  significa um grupo acilo de protecção, em presença dum dissolvente orgânico e de um catalisador e eventualmente em presença dum agente captador de ácido e de um agente sicativo, a uma tempera-



tura da reacção compreendida entre  $-70^{\circ}\text{C}$  até  $+30^{\circ}\text{C}$  de modo a obter-se um composto da fórmula geral (I), depois do que eventualmente


b) num produto da reacção da fase a), se desbloqueiam de maneira parcial ou completamente os grupos de protecção existentes no segmento de hidrato de carboó procedendo de maneira em si conhecida por meio da reacção com uma base inorgânica ou orgânica no seio dum dissolvente e eventualmente em seguida de maneira selectiva se introduz um novo acilo, ddgo grupo acilo de protecção no grupo 4'-hidroxi e/ou 3'-amino ou 3'-metilamino e eventualmente

c) num produto da reacção com o grupo 3'-N,N-dimetilamino obtido na fase a/ ou na fase b), se elimina o grupo metilo ligado ao azoto procedendo de maneira em si conhecida por via fotolítica em presença dum dissolvente e a uma temperatura reaccional compreendida entre  $+10^{\circ}\text{C}$  e  $+100^{\circ}\text{C}$  e eventualmente se faz reagir o derivado de 3'-N-metilamino assim obtido de modo a obter-se um derivado de N-acilo ou um derivado de N-acilo e O-acilo e eventualmente

d) num produto reaccional derivado da daunosamina obtido na fase b) se realiza uma N-metilação procedendo de maneira em si conhecida de maneira a obter-se um produto da reacção de 3-N-metil-daunosamina ou uma N,N-dimetilação de maneira a obter-se o produto da reacção da rodosamina e eventualmente

e) de maneira em si conhecida se transformar no sal dum ácido inorgânico ou orgânico.

O derivado de daunosamina empregado no processo de acordo com a presente invenção pode por exemplo como grupo de protecção e como radical  $\text{R}^3$  possuir um grupo acilo de protecção usual na química dos hidratos de



carbono como por exemplo um grupo acetilo ou trifluoracetilo; como radical R<sup>4</sup> pode possuir um grupo acetilo, benzóilo ou para-nitrobenzóilo que correntemente bloqueia na química dos hidratos de carbono ou como radical R<sup>5</sup> pode conter o grupo acetilo ou para-nitrobenzóilo.

Como dissolvente orgânico, no seio do qual se realiza a reacção, podem utilizar-se por exemplo clorofórmio, diclorometano, tolueno, éter, dimetil-formamida, acetona, acetonitrilo ou suas misturas e, como catalisador, pode por exemplo utilizar-se éster de trimetil-sililo do ácido trifluormetanossulfónico. Como agente captador de ácido usa-se convenientemente um peneiro molecular 4 Å e como agente cicativo por exemplo sulfato de cálcio.

A eliminação dos grupos de protecção na fase b) pode realizar-se por meio de uma base, como um hidróxido de metal alcalino ou alcalino-terroso, carbonato de sódio e trietilamina no seio dum dissolvente tal como água, metanol, etanol, THF ou suas misturas.

A eliminação fotolítica realizada na fase c) de um grupo metilo pode por exemplo efectuar-se por actuação dum fonte luminosa como por exemplo a luz do sol ou a luz do dia de uma fonte luminosa intensa, podendo utilizar-se como dissolvente por exemplo, clorofórmio, metanol, água ou as suas misturas.

Para a metilação do grupo 3'-amino prevista na fase d), podem usar-se quaisquer agentes de metilação. Como exemplo para a formação do composto de N,N-dimetil, podendo mencionar-se por exemplo, a metilação com aldeído fórmico aquoso a 37% e ciano-hidreto de sódio.

Para a formação de sal de acordo com a fase e) do processo podem utilizar-se quaisquer ácidos inorgânicos ou orgânicos, desde que eles sejam aceitáveis do ponto de vista de saúde relativamente à posterior utiliza-

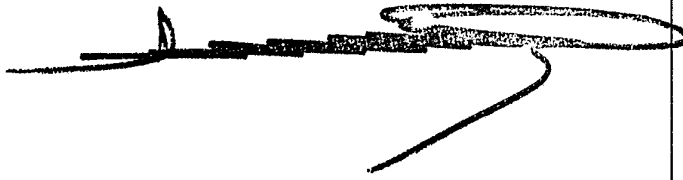
ção das composições farmacêuticas. De preferência, utiliza-se ácido glutâmico ou glucurônico.

De acordo com uma forma de realização preferida do processo de acordo com a presente invenção, faz-se reagir  $\xi$ -iso-rodomicinona com 1,4-di-O-acetil- $\alpha$ -L-rodosamina em presença dum dissolvente orgânico, de um catalisador, eventualmente dum agente captador de ácido e dum agente sicativo e eventualmente submete-se à eliminação fotolítica do grupo metilo, à desacilação e a nova acilação e formação de sal.

De acordo com uma outra forma de realização vantajosa do processo de acordo com a presente invenção, faz-se reagir  $\xi$ -iso-rodomicinona com 1,4-di-O-acetil-3-N-acetil- $\alpha$ -L-daunosamina em presença dum dissolvente orgânico, dum catalisador e eventualmente dum agente captador de ácido e dum agente sicativo, submetendo-se eventualmente à desacilação e a N-metilação assim como eventualmente a nova acilação e/ou formação de sal.

Os novos derivados de antraciclina obtidos de acordo com o processo da presente invenção caracterizam-se, como já se mencionou, por possuírem actividade citostática e podem portanto ser processados conjuntamente com os agentes de confecção e/ou com os agentes diluentes farmacêuticamente usuais de modo a obterem-se composições farmacêuticas que são utilizadas na terapia do cancro. A maneira de dosagem e de utilização correspondem essencialmente às das substâncias conhecidas adriamicina, daunomicina, aclacinomicina, 4'-epi-adriamicina, 4'-metoxi-adriamicina ou 4'-desoxi-adriamicina.

As composições farmacêuticas preparadas dessa forma podem conter adicionalmente ainda outras substâncias activas desde que, em conjunto com os compostos de acordo com a presente invenção, não mostrem actividades secundárias indesejadas.



A actividade citostática dos compostos de acordo com a presente invenção foi ensaiada em células de leucemia L1210 do rato. Para o efeito cultivaram-se colónias de células de leucemia L1210 em agar mole. Este método serve para demonstrar a influência das substâncias ensaiadas sobre o comportamento ao crescimento das células ao longo de várias gerações. Sendo o tempo de ciclo das células igual a 10 a 12 horas observam-se cerca de 14 gerações consecutivas umas às outras durante um tempo de ensaio de 7 dias. As substâncias que actuam citostaticamente de acordo com a presente invenção, provocam neste ensaio uma redução do número de colónias observadas em comparação com uma amostra de controlo não tratada.

Na seguinte descrição da maneira de proceder para a determinação da formação de colónias indicam-se pormenores sobre o processo de ensaio. Para a determinação da toxicidade aguda dos derivados de antraciclina de acordo com a presente invenção realizaram-se os correspondentes ensaios em ratos NMRI. Os pormenores do processo de ensaio são indicados na seguinte maneira de proceder para a determinação da toxicidade aguda.

#### Maneira de Proceder para a Formação de Colónias de Células de Leucemia L1210 em Agar Macio

Incubaram-se 500 células de leucemia por placa durante 1 hora a 37°C com diferentes concentrações da substância de ensaio 1. Em seguida lavaram-se as células 2 vezes com meio de McCoy5A e finalmente despejaram-se em cápsulas de Petri depois de se adicionar 0,3% de agar. Incubaram-se controlos apenas com meio fresco. Em vez da incubação durante 1 hora, em muitos casos misturaram-se diferentes concentrações e substâncias de ensaio na camada superior de agar de modo a atingir-se assim uma exposição contínua das células durante todo o tempo de incubação. Depois de o agar solidificar, incubaram-se as placas em estufa de incubação a



Tabela 1

Composto	Citotoxicidade incubação prolon- gada CI <sub>50</sub> (µg/ml)	Toxicidade aguda LD <sub>50</sub> (mg/kg)
7-O-(4'-O-Acetil-α-L-rodosaminil)-ξ - -iso-rodomicinona	0,028	89,0
7-O-(α-L-Rodosaminil)-ξ -iso-rodo- micinona	0,035	50-100
7-O-(3'-N-Trifluoroacetil-α-L-daunosaminil)- ξ -iso-rodomicinona	0,4	-
7-O-(4'-O-Acetil-3'-N-metil-α-L- -daunosaminil)-ξ -iso-rodomicinona	0,1	-
7-O-(3'-N-Metil-α-L-daunosaminil)-ξ iso- -rodomicinona	0,028	-
Adriamicina	0,02	26,5

~~SECRET~~

Para o esclarecimento do processo de preparação de acordo com a presente invenção descrevem-se em seguida os Exemplos 1 a 11, nos quais se prepararam os compostos preferidos de acordo com a presente invenção seguindo o processo reivindicado.

A estrutura dos compostos preparados foi determinada por meio de ensaio de ressonância magnética nuclear protónica, ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$ , do espectro de massa ou do espectro de infravermelho. O decurso das reacções assim como os compostos resultantes foram ensaiados por cromatografia em camada fina ou por técnicas de cromatografia em fase líquida sob alta pressão (HPLC).

#### Exemplo 1

7-O-(4'-O-Acetil-  $\alpha$ -L-rodosaminil)-  $\epsilon$ -iso-rodomicinona  
(Composto 1)

Dissolveu-se 1 grama (2,25 milimoles) de  $\epsilon$ -iso-rodomicinona em 200 ml de diclorometano isento de água. A esta solução adicionou-se à temperatura ambiente 0,65 g (2,53 milimoles) de 1,4-di-O-acetil-L-rodosamina e 5 g de peneiro molecular 4 Å em 20 ml de diclorometano isento de água e, em seguida, agitou-se durante 0,5 h. Adicionou-se a esta solução 0,6 ml de éster de metil-sililo do ácido trifluorometanossulfónico. Depois de meia hora, à mistura reaccional adicionou-se solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se em vácuo (vácuo provocado por trompa de água). Seguiu-se uma purificação por cromatografia em coluna contendo 80 g de gel de sílica (agente de eluição : tolueno/etanol 10:1). Obteve-se 0.8 g (55% de rendimento em relação à aglicona) do composto 1 indicado em título.

Ponto de fusão: 223 - 224°C.





Análise elementar

Valores calculados (%): C 54,01; H 4,53; N 1,96

Valores determinados (%): C 54,03; H 4,61; N 1,79

Dados espectroscópicos

Espectro de ressonância magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 5,49 (dd, H-1'), 5,32 (d, J = 7,0 Hz, NHCO), 5,20 (dd, H-4'), 5,12 (H-7), 4,33 (m, H-5' e H-3'), 4,27 (s, H-10), 3,68 (s, OCH<sub>3</sub>).

Exemplo 5

7-O-(3'-N-Trifluoracetil- $\alpha$ -L-daunosaminil)- $\xi$ -iso-rodomicinona (Composto 5)

Dissolveram-se 200 mg (0,24 milimoles) do Composto 3 em 20 ml de metanol e à temperatura ambiente tratou-se com 0,1 ml de solução aquosa 0,1 n de NaOH. Depois de 10 minutos neutralizou-se a mistura reaccional com 0,1 ml de solução aquosa 0,1 N de HCl. O produto obtido, depois da evaporação do solvente, foi em seguida purificado numa curta coluna contendo gel de sílica.

Rendimento do Composto 5 indicado em título: 149 mg (93%).

Análise elementar

Valores calculados (%): C 53,81; H 4,51; N 2,09; F 8,51

Valores determinados (%): C 54,01; H 4,52; N 2,03; F 8,38

Exemplo 6

7-O- $\alpha$ -L-Daunosaminil- $\xi$ -iso-rodomicinona (Composto 6)

Desbloqueou-se o Composto 5 procedendo de maneira correspondente à maneira de proceder descrita no Exemplo 5 muito embora com utilização de NaOH 0,5 normal para

o Composto 6.

Ponto de fusão: 153 - 155°C

Análise elementar

Valores calculados (%): C 58,64; H 5,45; N 2,44

Valores determinados (%): C 58,37; H 5,51; N 2,32

Dados espectroscópicos

Espectro de ressonância nuclear magnética protónica (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ); 7,18 (H-2, H-3), 5,47 (H-1'), 5,11 (H-7), 4,2 (H-10), 3,73 (COOCH<sub>3</sub>).

Espectro de infravermelho: (KBr,  $\gamma$ , cm<sup>-1</sup>): 1720, 1590

Exemplo 7

7-O-(3'-N-Acetil-4'-O-acetil- $\alpha$ -L-daunosaminil)- $\epsilon$ -iso-rodomicinona (Composto 7).

O Composto 6 foi transformado num derivado de 3'-N-4'-O-diacelilo procedendo de acordo com o processo de acetilação usual na química dos hidratos de carbono com anidrido acético/piridina/diclorometano.

Dados espectroscópicos

Espectro de ressonância nuclear magnética protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 5,49 (H-1'), 5,32 (J(NH, 3') = 7 Hz, NHCO), 5,20 (H-4'), 5,12 (H-7), 4,33 (m, H-5', H-3'), 4,27 (s, 10-H), 3,68 (OCH<sub>3</sub>), 2,19 (OAc), 2,17 (NAC).

### Exemplo 8

7-O(4'-O-Acetil-3'-N-metil- $\alpha$ -L-daunosaminil)- $\epsilon$ -iso-rodomicinona (Composto 8).

À temperatura de 0°C submeteu-se à acção da iluminação por uma lâmpada de 500 Watt (Schiansky) durante 1 hora colocada à distância de 25 cm uma solução de 7-O-(4'-O-acetil- $\alpha$ -L-rodosaminil)- $\epsilon$ -iso-rodomicinona (Composto 1) (50 mg = 0,078 milimoles) dissolvida numa mistura de clorofórmio (100 ml) e metanol (5 ml) contida numa cápsula de Petri com o diâmetro de 18 centímetros colocada sobre uma base reflectora. Em seguida, eliminou-se o dissolvente por evaporação em evaporador rotativo, dissolveu-se o resíduo na quantidade mínima possível de metanol, misturou-se com água, regulou-se a pH 4,4 com ácido clorídrico a 1% e eliminou-se o metanol em evaporador de rotação. Extraíu-se a solução aquosa assim obtida três vezes com clorofórmio. Lavaram-se as fases clorofórmicas depois de reunidas com água de pH 4,5 e em seguida com água de pH 9,5, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente por evaporação em evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo por dissolução repetitiva em diclorometano e precipitação por adição de hexano e detectou-se por cromatografia em camada fina.

Rendimento no Composto 8 indicado em título : 26 mg (0,041 milimole) = 53%.

### Dados espectroscópicos

Espectro de ressonância magnética nuclear protónica (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,13 (t, 3H, J = 7,3 Hz, CH<sub>3</sub>-14), 1,20 (d, 3H J<sub>5,6</sub> = 6,5 Hz, CH<sub>3</sub>-6'), 2,18 (s, 3H, acetil-CH<sub>3</sub>), 2,33 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,83 (bd, 1H, J<sub>3',2'a</sub> = 11,7 Hz, H-3'), 3,71 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>) 4,21 (q, 1H, J<sub>5',6'</sub> = 6,5 Hz, H-5'), 4,29 (s, 1H, H-10), 4,38 (s, 1H, OH-9), 5,18 (s, 1H, H-4'), 5,25 (d, 1H, J<sub>7,8</sub> = 2,2 Hz, H-7), 5,52 (d, 1H, J<sub>1',2'</sub> = 3,4 Hz, H-1'),

7,29 (s, 2H, H-2 e H-3).

#### Exemplo 9

7-O-(3'-N-Metil- $\alpha$ -L-daunosaminil)- $\epsilon$ -iso-rodomicinona  
(Composto 9).

Desmetilou-se por fotólise uma solução de 7-O- $\alpha$ -L-rodosaminil- $\epsilon$ -iso-rodomicinona (Composto 2) (62 mg = 0.103 milimole) numa mistura constituída por clorofórmio/metanol (20/1) (310 ml) procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 8, seguindo-se o avanço da reacção por cromatografia em camada fina. Depois de se ter consumido completamente o composto de partida, eliminou-se o dissolvente em evaporador de rotação e submeteu-se o produto da reacção a purificação repetidas por cromatografia em coluna (10 g de gel de sílica 60 para cromatografia em fase líquida sob alta pressão, 25 - 40  $\mu$ m, Merck; agente diluente: diclorometano/metanol/água (80/8/1)). Para se eliminar os restos de gel de sílica, extraiu-se o produto sólido purificado várias vezes com clorofórmio e obteve-se a partir das fases clorofórmicas depois de reunidas

Rendimento no Composto 9 indicado em título: 27 mg (não optimizado).

#### Dados espectroscópicos

Espectro de ressonância magnética nuclear protónica (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,13 (t, 3H, J = 7,3 Hz, CH<sub>3</sub>-14), 1,37 (d, 3H, J<sub>5',6'</sub> = 6,5 Hz, CH<sub>3</sub>-6'), 2,39 (bs, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,81 (bd, 1H, J<sub>2',3'</sub> ca. 10 Hz, H-3'), 3,72 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>) 4,10 (q, J<sub>5',6'</sub> = 6,5 Hz, H-5'), 4,28 (s, 1H, H-10), 4,43 (bs, 1H, OH-9), 5,25 (d, 1H, J<sub>7,8</sub> = 2,0 Hz, H-7), 5,49 (d, 1H, J<sub>1',2'</sub> = 2,5 Hz, H-1'), 7,30 (s, 2H, H-2 e H-3).

O pico molar do espectro de massa (M + H<sup>+</sup> = 588) está em concordância com a massa molecular

calculada de 587,6 ( $C_{29}H_{33}NO_{12}$ ).

#### Exemplo 10

7-O-(3'-Acetil-3'-N-metil- $\alpha$ -L-daunosaminil)- $\mathcal{E}$ -iso-rodomicinona (Composto 10)

Isomerizou-se uma solução de 7-O-(4'-O-acetil-3'-N-metil- $\alpha$ -L-daunosaminil)- $\mathcal{E}$ -isodomicinona (15 mg = 0,024 milimol) no seio de metanol isento de água em presença de quantidades catalíticas de metilato de sódio de maneira a obter-se o produto de 3'-N-acetil e seguiu-se a reacção por cromatografia em camada fina. Depois de a reacção terminar, neutralizou-se com resina permutadora de iões sob a forma de ácido forte Dowex 50 WX8, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente por evaporação em evaporador de rotação.

#### Dados espectroscópicos

Espectro de ressonância magnética nuclear protónica (400 MHz,  $CDCl_3$ ); 1,13 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz,  $CH_3-14$ ), 1,28 (d, 3H,  $J_{5',6'} = 6,4$  Hz,  $CH_3-6'$ ), 1,47 (m, 1H, H-13a) 1,84 (m, 1H, H-13 $\beta$ ), 2,04 (s, 3H, N-CO- $CH_3$ ), 2,1-2,4 (m,  $CH_2-8$ ) (s, 3H, N- $CH_3$ ), 3,71 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 3,81 (bs, 1H, H-4), 4,17 (q, 1H, H-5'), 4,30 (s, 1H, H-10), 5,24 (bs, 1H, H-7), 5,55 (bs, 1H- H-1'), 7,31 (s, 2H, H-2 e H-3).

#### Exemplo 11

7-O- $\alpha$ -L-rodosaminil- $\mathcal{E}$ -iso-rodomicinona (Composto 2).

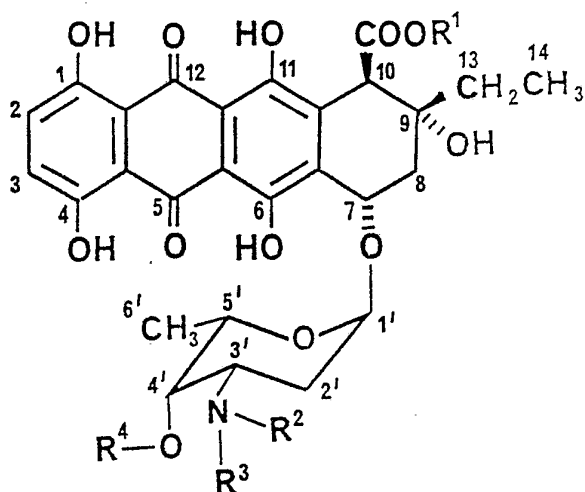
Dissolveram-se 30 mg (0,05 milimole) do Composto 6 em 10 ml de metanol. Depois de se adicionar 0.1 ml duma solução aquosa de aldeído fórmico a 37% e 30 mg de cianoboro-hidreto de sódio, agitou-se a mistura reaccional durante 3 dias. Em seguida evaporou-se até à secura e purificou-se o resíduo restante por cromatografia sobre gel de sí-

lica. Obtiveram-se 34 mg do Composto 2. O ensaio de cromatografia em fase líquida sob alta pressão mostrou que este composto era idêntico ao Composto 2 descrito no Exemplo 2.

### REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de derivados de antraciclina citostaticamente activos da fórmula geral I



na qual

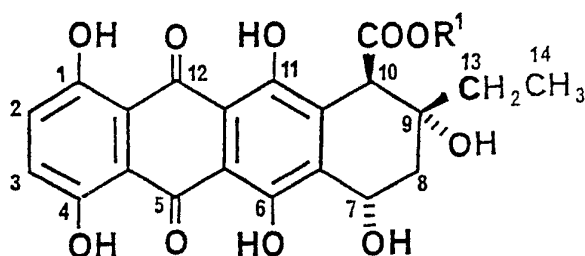
R<sup>1</sup> significa um grupo CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> em que n = 0 a 3,

R<sup>2</sup> significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,

R<sup>3</sup> significa um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou um grupo acilo de protecção e

R<sup>4</sup> significa um átomo de hidrogénio ou um grupo acilo de protecção e que eventualmente se encontram sob a forma de sal dum ácido inorgânico ou orgânico, caracterizado por

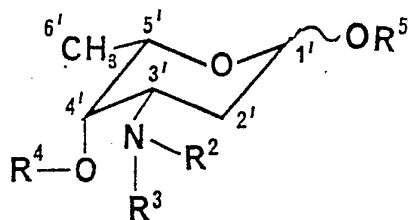
a) se fazer reagir uma antraciclina da fórmula geral II



II

na qual

$R^1$  tem as significações acima indicadas para a fórmula I, com um derivado funcionalizado da fórmula geral III



III

na qual

$R^2$  significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,  
 $R^3$  significa um grupo metilo ou um grupo acilo de protecção,  
 $R^4$  significa um grupo acilo de protecção e  
 $R^5$  significa um grupo acilo de protecção,  
 em presença dum dissolvente orgânico e dum catalisador, eventualmente dum agente captador de ácido e dum agente sicativo, a uma temperatura reaccional compreendida entre  $-70^{\circ}\text{C}$  e  $+30^{\circ}\text{C}$ , de maneira a obter-se um composto da fórmula geral I em que  $R^3$  e  $R^4$  são diferentes de hidrogénio e eventualmente

b) num produto de reacção obtido na operação a) se desbloquear parcial ou completamente os grupos de protecção existentes no segmento de hidrato de carbono por meio dum base inorgânica ou orgânica no seio dum dissolvente e eventualmente se introduzir de novo, de maneira selectiva, um novo grupo acilo de protecção no grupo 4'-hidroxi

e/ou 3'-amino ou 3'-metilamina, e eventualmente

c) num produto da reacção de 3'-N,N-dimetilamino obtido ou na fase a) ou na fase b) se eliminar um dos grupos metilo ligados ao átomo de azoto por via fotolítica, em presença dum dissolvente e a uma temperatura reaccional de +10°C até +100°C e eventualmente em seguida de se fazer reagir o derivado de 3'-N-metilamino assim obtido de modo a obter-se um derivado de N-acilo ou um derivado de N-acilo-O-acilo, e eventualmente

d) num produto da reacção com o derivado de daunosamina obtido na fase b), se realizar uma N-metilacção de maneira a obter-se como produto da reacção um derivado de 3-N-metil-daunosamina ou uma N,N-dimetilacção de maneira a obter-se como produto da reacção derivado da rodosamina e eventualmente

e) se transformar um produto obtido nas fases a), b), c) ou d) no respectivo sal dum ácido inorgânico ou orgânico.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir  $\epsilon$ -iso-rodomicinona com 1,4-di-O-acetil- $\alpha$ -L-rodosamina em presença dum dissolvente orgânico, dum catalisador, eventualmente, dum aceitador de ácido e dum agente de secagem e eventualmente se submeter o composto assim obtido à eliminação fotolítica dum grupo metilo, à desacilacção e eventualmente a nova acilacção e formação de sal.

- 21 -

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir  $\epsilon$ -iso-rodo-micinona com 1,4-di-O-acetil-3-N-acetil- $\alpha$ -L-daunosamina em presença dum dissolvente orgânico, dum catalisador, eventualmente dum captador de ácido e dum agente de secagem e eventualmente se submeter o composto assim obtido à desacilação e à N-metilação assim como eventualmente a nova acilação e/ou à formação de sal.

- 4ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de, como ingrediente activo, se incorporar um derivado de antraciclina quando obtido de acordo com a reivindicação 1, numa mistura de substâncias veiculares e/ou auxiliares farmacologicamente aceitáveis.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 8 de Dezembro de 1986, sob o nº. P 36 41 835.8.

Lisboa, 7 de Dezembro de 1987

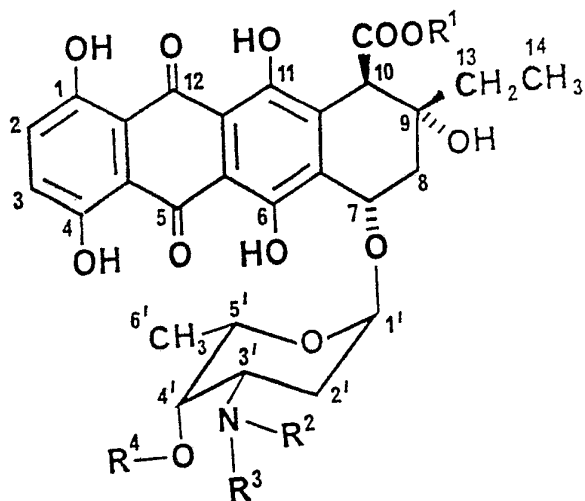
A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes followed by a large, circular flourish.

- 22 -

RESUMO

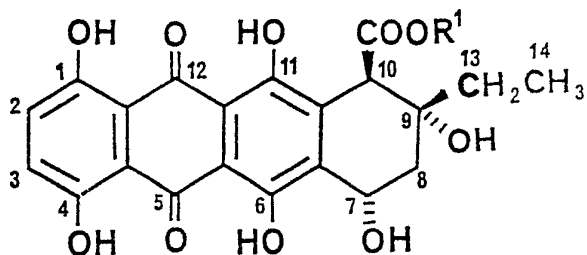
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ANTRACICLINA CITOSTATICAMENTE ACTIVOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de antraciclina citostaticamente activos da fórmula geral I

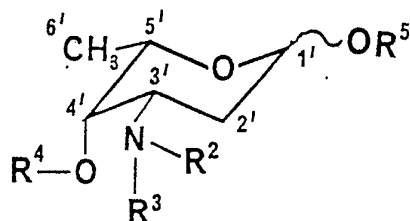


que compreende

a) fazer-se reagir uma antraciclina da fórmula geral II



com um derivado funcionalizado da fórmula geral III



na presença dum dissolvente orgânico e dum catalizador, eventualmente dum agente captador de ácido e dum agente sicativo, a uma temperatura reaccional compreendida entre  $-70^{\circ}\text{C}$  e  $+30^{\circ}\text{C}$  de maneira a obter-se um composto da fórmula geral I em que  $\text{R}^3$  e  $\text{R}^4$  são diferentes de hidrogénio e eventualmente

- b) num produto da reacção obtido na operação a) se desbloquear parcial ou completamente os grupos de protecção existentes no segmento de hidrato de carbono por meio duma base inorgânica ou orgânica no seio dum dissolvente e eventualmente se introduzir de novo, de maneira selectiva, um novo grupo acilo de protecção no grupo 4'-hidroxi e/ou 3'-amino ou 3'-metilamine, e eventualmente
- c) num produto da reacção de 3'-N,N-dimetilamino obtido ou na fase a) ou na fase b) se eliminar um dos grupos metilo ligados ao átomo de azoto por via fotolítica, em presença dum dissolvente e a uma temperatura reaccional de  $+10^{\circ}\text{C}$  até  $+100^{\circ}\text{C}$  e eventualmente em seguida se fazer reagir o derivado de 3'-N-metilamino assim obtido de modo a obter-se um derivado de N-acilo ou um derivado de N-acilo-O-acilo, e eventualmente
- d) num produto da reacção com o derivado de daunosamina obtido na fase b), se realizar uma N-metilação de maneira a obter-se como produto da reacção um derivado de N-N-metil-daunosamina ou uma N,N-dimetilação de maneira a obter-se como produto da reacção derivado da rodosamina e eventualmente



- e) se transformar um produto obtido nas fases a), b), c) ou d) no respectivo sal dum ácido inorgânico ou orgânico.