

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 477 552**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 03404**

(54) Synthèse du chlorhydrate de daunosamine et produits intermédiaires utilisés pour cette synthèse.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 H 5/06, 3/08, 23/00, 15/24.

(22) Date de dépôt..... 20 février 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, 7 mars 1980, n° 128 299.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 37 du 11-9-1981.

(71) Déposant : Société dite : PURDUE RESEARCH FOUNDATION, résidant aux EUA.

(72) Invention de : Lester Whistler Roy.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

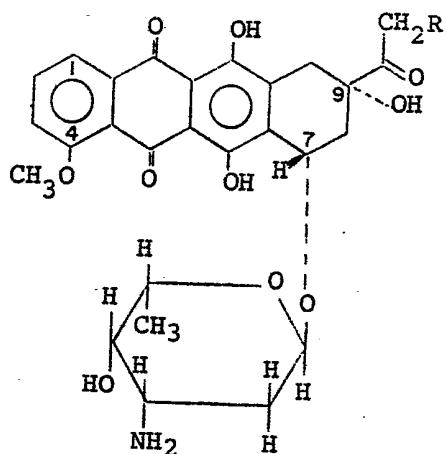
(74) Mandataire : Cabinet Michel Bruder,  
10, rue de la Pépinière, 75008 Paris.

La présente invention se rapporte à une technique de synthèse du chlorhydrate de daunosamine et de produits intermédiaires pouvant être convertis en chlorhydrate de daunosamine. La présente invention se rapporte également à certains produits intermédiaires nouveaux utiles pour la synthèse du chlorhydrate de daunosamine.

5 La doxorubicine est un antibiotique anthracyclinique connu décrit, par exemple, dans le brevet U.S. n°3.590.028. La doxorubicine et le composé étroitement apparenté qu'est la daunomycine, sont des agents antinéoplasiques d'utilité clinique bien établie. Le chlorhydrate de doxorubicine, vendu par la Société ADRIA LABORATORIES INC. sous la marque "ADRIAMYCINE", a été approuvé par l'Administration des Produits Alimentaires et des Produits Pharmaceutiques en vue 10 de son emploi en recherche clinique et il est l'un des médicaments anti-cancer les plus puissants dont on puisse disposer contre de nombreuses formes de cancer.

Présentement, la doxorubicine est produite industriellement à partir d'un champignon du sol par un procédé de 20 fermentation. Une technique convenable de fermentation pour la préparation de la doxorubicine est décrite dans le brevet U.S. n°3.590.028. De telles techniques sont en elles-mêmes onéreuses et limitent les types de molécules qui peuvent être produits. A cause des inconvénients propres des techniques industrielles, auxquelles on peut actuellement avoir recours pour produire la doxorubicine et des composés apparentés tels que la daunomycine, des efforts importants ont été 25 déployés pour mettre au point des procédés de production de tels composés par synthèse chimique.

30 La doxorubicine consiste en un aglycone, l'adriamycinone, et en un sucre aminé, la daunosamine. De façon similaire, la daunomycine consiste en l'aglycone daunomycinone et en le sucre aminé daunosamine. De façon spécifique, la doxorubicine et la daunomycine répondent à la formule suivante :



le composé étant la doxorubicine , lorsque R est -OH et la daunomycine lorsque R est -H.

Les techniques de synthèse de la doxorubicine et de la daunomycine, et de leurs aglycones, l'adriamycinone et

la daunomycinone, sont connues. Voir, par exemple, Wong et al, Canadian Journal of Chemistry, Vol.51, p.466(1973);Acton et al, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.17, n°6,p.659 (1974); Kende et al,Journal of American Chemical Society, Vol.97, n°15, p 4425(1975) et Vol. 98, n°7 ,p.1967(1976); et Kende et al,brevet U.S. n° 4.021.457. Des techniques de fixation de la daunosamine sur les aglycones sont aussi connues. Voir, par exemple, Acton et al, supra, et Smith et Al, Journal of American Chemical Society, Vol. 98 ,n°7, p.1969 (1976).

Aucune des techniques connues de synthèse des antibiotiques anthracycliques tels que la doxorubicine ne s'est révélée industriellement satisfaisante.A cause du besoin et de la rareté de ces composés, il était grandement nécessaire de trouver une technique de synthèse desdits composés industriellement pratique.Etant donné que le sucre daunosamine constitue une partie importante de ces composés, et étant donné qu'il est connu à la fois de synthétiser les aglycones adriamycinone et daunomycinone, et de fixer la daunosamine sur les aglycones, des techniques de synthèse de la daunosamine et des composés apparentés sont grandement souhaitables en tant que partie d'une technique de synthèse totale des antibiotiques anthracycliniques.

Bien que des techniques de synthèse de la daunosamine soient connues, ces techniques connues souffrent d'insuffisances graves, qui limitent leur utilité pratique. Par exemple, le procédé décrit par Marsh et al, Chemical Communications, 5 p.973 (1967), fait appel à une méthode difficile pour obtenir le glycal comme matière de départ et il implique l'emploi d'une étape potentiellement dangereuse de fabrication d'un dérivé d'azide avec l'azide de sodium. En outre, dans le procédé selon Marsh et al, il y a formation d'isomères nécessitant une séparation par une étape chromatographique difficile.

10 Le procédé décrit par Horton et al, Carbohydrate Research, Vol. 44, p. 227 (1975), nécessite l'utilisation de plusieurs réactifs très onéreux et il entraîne également la formation d'isomères difficiles à séparer.

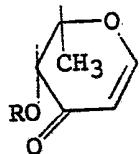
15 La demande de brevet aux U.S.A. n°908 240 déposée le 22 Mai 1978 décrit un procédé de synthèse de la daunosamine et des composés apparentés, ainsi que de produits intermédiaires nouveaux. La demande de brevet U.S. n°128 298, déposée le 7 Mars 1980 décrit, entre autres, un procédé de synthèse 20 d'alkyl L-ristosaminides et de la N-benzoyl-L-ristosamine, la ristosamine ayant une configuration analogue à celle de la daunosamine.

25 La présente invention fournit une technique pratique de synthèse du chlorhydrate de daunosamine. De plus, la présente invention fournit de nouveaux produits intermédiaires et des procédés de préparation de ceux-ci, qui sont précieux pour la synthèse du chlorhydrate de daunosamine. En outre, les techniques de synthèse révélées ici peuvent faire appel, comme matières de départ, aux composés D-glucose et D-galactose, 30 que l'on peut se procurer facilement et à bas prix.

35 Suivant la présente invention, on emploie, comme matières de départ pour fabriquer les alkyl L-daunosaminides, les composés connus, L-fucal ou 6-désoxy-L-idal, composés qui peuvent être dérivés respectivement du D-galactose et du D-glucose. Les alkyl L-daunosaminides peuvent être convertis en chlorhydrate de L-daunosamine.

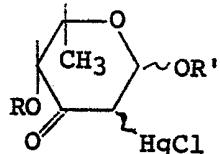
Le procédé suivant la présente invention de synthèse des alkyl L-daunosaminides comprend les étapes suivantes:

- a. on oxyde le L-fucal ou le 6-désoxy-L-idal;
- b. on fait réagir le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-5 tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol résultant avec un agent de blocage pour obtenir un composé de formule :



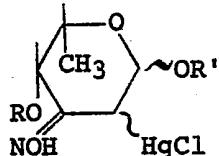
dans laquelle R est un groupe de blocage ;

- c. on soumet le composé résultant à une alkyloxymercuration pour obtenir un cétose de formule :

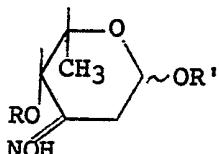


- 10 dans laquelle R' est un radical alkyle en C1-C6;

- d. on soumet le cétose résultant à une oximation pour obtenir une oxime de formule :



- e. on démercure l'oxime en un composé de formule :



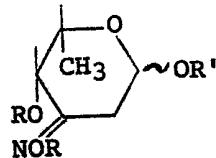
; et

f. on réduit le composé résultant avec élimination simultanée du groupe de blocage , pour obtenir les alkyl L-daunosaminides.

On peut préparer le L-fucal utilisé dans l'étape (a) en acétylant le L-fucose ; en bromant le tétraacétate de fucose résultant pour obtenir le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-L-fucopyranosyle, en réduisant ce bromure pour obtenir le 3,4-di-O-acétyl-L-fucal et en désacétylant ce fural pour obtenir le L-fucal.

On peut préparer le 6-désoxy-L-idal utilisé dans l'étape (a) en acétylant le 6-désoxy-L-idose; en bromant le tétraacétate d'idose résultant pour obtenir le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-6-désoxy-L-idopyranosyle ; en réduisant ce bromure pour obtenir le 3,4-di-O-acétyl-6-désoxy-L-idal ; et en désacétylant cet idal pour obtenir le 6-désoxy-L-idal.

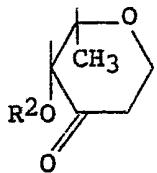
Bien que le composé obtenu dans l'étape (e) puisse être réduit directement avec élimination simultanée du groupe de blocage , il est préférable de le faire d'abord réagir avec un agent de blocage pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle R est un groupe de blocage , et de réduire ensuite le composé résultant avec élimination simultanée des groupes de blocage , pour obtenir les alkyl L-daunosaminides.

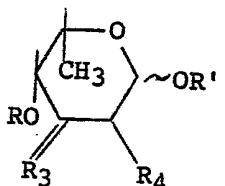
Les alkyl L-daunosaminides obtenues par le procédé décrit ci-dessus peuvent être converties en chlorhydrate de L-daunosamine par réaction du daunosaminide avec l'acide chlorhydrique.

La présente invention concerne également des produits intermédiaires nouveaux et des procédés de préparation de ces produits, qui sont utiles pour synthétiser le chlorhydrate de daunosamine. Parmi ces produits intermédiaires, il y a ceux de formule :



dans laquelle R<sup>2</sup> est CH<sub>3</sub>C-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C-, ou H.

La présente invention fournit également des produits intermédiaires précieux et des procédés de préparation de ces produits, qui sont utiles pour synthétiser le 5 chlorhydrate de daunosamine et qui comprennent ceux de formule :



dans laquelle R' est un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R est CH<sub>3</sub>C- ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C-

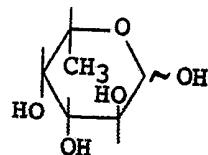
R<sup>3</sup> est O=, HON=, CH<sub>3</sub>C-ON =, ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C-ON=

10 R<sup>4</sup> est HgCl ou H,

avec les limitations suivantes : -lorsque R<sup>4</sup> est HgCl, R<sup>3</sup> doit être O= ou HON=, -lorsque R<sup>4</sup> est H, R<sup>3</sup> ne peut pas être O=.

Dans la technique de synthèse suivant la présente 15 invention, le D-galactose, composé que l'on peut se procurer facilement et à bas prix, peut être employé comme substance de départ. En utilisant la méthode décrite par Dejter-Juszynski et Flowers, Synthèse du L-fucose, Carbohydrate Research, Vol. 28, pp. 144-146 (1973), on convertit le D-galactose en L-fucose de formule :

1.

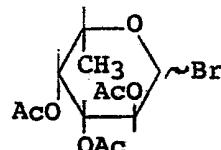


Il est signalé que dans la formule structurale ci-dessus, ainsi que dans d'autres formules structurales apparaissant dans ce texte, certains des atomes d'hydrogène sont omis pour plus clarté. Les spécialistes comprendront sans peine que les formules incluent les atomes d'hydrogène omis.

Le L-fucose est ensuite acétylé avec de l'anhydride acétique pour fournir le tétraacétate de fucose. De préférence, on effectue la réaction en mettant le L-fucose en suspension dans un solvant, tel que la pyridine, et en ajoutant lentement l'anhydride acétique. On agite le mélange, on le verse dans une ampoule à brome contenant de l'eau glacée et on le soumet à une extraction par le chloroforme. Les extraits organiques sont lavés à l'eau, au bicarbonate de sodium aqueux, puis ils sont séchés sur sulfate de magnésium. On filtre le mélange et on chasse le solvant sous pression réduite. On fait co-évaporer le résidu avec du toluène pour éliminer toute trace restante de pyridine ou d'acide acétique. Ensuite, on brome le tétraacétate de fucose pour obtenir le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-L-fucopyranosyle ayant la formule:

20

2.



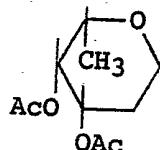
Il est à noter que, dans la formule ci-dessus, ainsi qu'ailleurs dans ce texte, l'abréviation "Ac" doit être considérée comme représentant le radical acétyle, c'est-à-dire

25  $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{O}}-$ . On brome le tétraacétate de fucose avec de l'acide bromhydrique dans l'acide acétique. On traite ensuite le mélange comme il vient d'être décrit pour la préparation du tétraacétate de fucose, c'est-à-dire que l'on effectue une

extraction au chloroforme dans l'eau glacée.

On réduit alors le bromure de la formule 2 pour obtenir le 3,4-di-O-acétyl-L-fucal de formule :

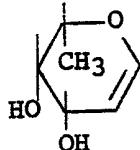
3.



On effectue la réduction en traitant un mélange du bromure de formule 2, et une solution d'acide acétique contenant de l'acétate de sodium, avec de la poudre de zinc activé. Le mélange réactionnel est alors filtré et soumis à une extraction par le chloroforme. La couche organique est ensuite lavée avec du bicarbonate de sodium aqueux et de l'eau, elle 10 est séchée sur du sulfate de magnésium et filtrée, et le solvant est chassé sous pression réduite. Le composé de formule 3. est ensuite purifié par distillation sous vide, ce qui fournit un sirop qui cristallise au repos.

On désacétyle le composé de formule 3 pour obtenir 15 le L-fucal de formule :

4.



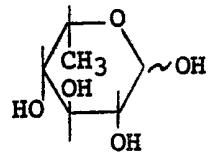
On effectue la désacétylation en dissolvant le composé de formule 3 dans duméthanol et en réglant le pH de 8 à 9 par addition de méthoxyde de sodium dans du méthanol. On neutralise ensuite le mélange réactionnel et on chasse le solvant par évaporation. Le L-fucal brut est ensuite purifié 20 par recristallisation.

Comme variante du mode opératoire décrit ci-dessus, qui utilise le D-galactose comme matière de départ, le D-glucose peut être employé comme matière de départ.

On convertit d'abord le D-glucose en 5,6-anhydro-3-

- 5 0-benzyl-1,2-O-isopropylidène- $\beta$ -L-idofuranose selon le mode opératoire décrit dans Nayak et Whistler, Synthèses améliorées du 5-thio-D-glucose, J.Organic Chem., Vol 34, p.97(1969). Ce dernier composé est converti en 6-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\beta$ -L-idofuranose suivant le mode opératoire décrit par
- 10 Blidenbacker et Reichstein "Synthèse du L-glucométhylose-3-méthyléther et son identification au moyen du thévetose", Helvetica Chimica Acta, Vol.31, p.1669 (1948). L'hydrolyse de ce composé fournit le 6-désoxy-L-idose de formule :

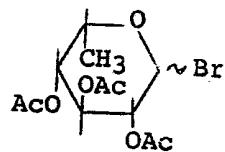
1.'



- 15 L'hydrolyse est effectuée dans de l'acide sulfurique 0,05M à 50°C pendant 16 heures, sous azote.

Ce composé est converti en bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-6-désoxy-L-idopyranosyle de formule :

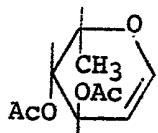
2.'



- 20 Le mode opératoire employé pour effectuer la conversion est identique à celui décrit pour la conversion du L-fucose (composé 1) en le composé de la formule 2, le mode opératoire antérieurement indiqué étant exactement suivi avec la seule substitution du 6-désoxy-L-idose au L-fucose.

Le composé de formule 2' est réduit en 3,4-di-O-acétyl-6-désoxy-L-idal de formule :

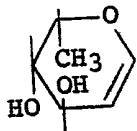
3.'



Le mode opératoire suivi pour réduire le composé de formule 2' en le composé de formule 3' est identique à celui décrit pour la réduction du composé de formule 2 en le composé de formule 3, avec la seule substitution du composé de formule 2' au composé de formule 2. Le composé de formule 3' est purifié par distillation et/ou recristallisation.

Le composé de formule 3' est alors désacétylé en 6-désoxy-L-idal de formule :

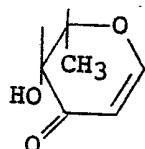
4.'



Le mode opératoire suivi pour effectuer la désacétylation est identique à celui décrit pour la désacétylation du composé de formule 3 en le composé de formule 4, avec la simple substitution du composé de formule 3' au composé de formule 3.

L'étape suivante dans la synthèse des alkyl L-daunosaminides est l'oxydation du composé de la formule 4 ou 4' pour produire le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol de formule :

5.



On effectue de préférence l'oxydation en dissolvant dans un ballon le composé de formule 4 ou 4' dans du benzène, puis

en ajoutant du carbonate d'argent sur célite (réactif de Fetizon). On distille le mélange pour chasser une partie du solvant, puis on le chauffe en reflux. On filtre ensuite le mélange sur de la célite et on fait évaporer le filtrat sous pression réduite pour obtenir le composé de formule 5.

On prépare le réactif de Fetizon utilisé dans l'étape d'oxydation ci-dessus en dissolvant du nitrate d'argent dans de l'eau distillée, en ajoutant de la célite, puis on ajoutant une solution de bicarbonate de potassium dans de l'eau distillée. On filtre la suspension bien agitée pour recueillir le réactif, que l'on fait ensuite sécher. Le réactif de Fetizon est stocké dans une bouteille en verre brun à température ambiante.

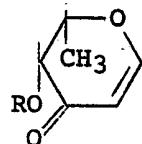
A titre de variante préférable de l'étape d'oxydation, on peut faire réagir le composé de la formule 4 ou de la formule 4' avec une suspension spécialement préparée de dioxyde de manganèse dans du tétrahydrofurane.

On prépare le dioxyde de manganèse employé dans cette étape en dissolvant du permanganate de potassium et de l'eau distillée, en chauffant et en ajoutant simultanément du monohydrate de sulfate de manganèse dans de l'eau et une solution d'hydroxyde de sodium. La suspension est agitée, filtrée et lavée. Le solide brun-chocolat résultant est ensuite séché pour fournir un dioxyde de manganèse satisfaisant pour son emploi dans l'étape d'oxydation.

A titre d'autre variante préférable de l'étape d'oxydation, on peut faire réagir le composé de formule 4 ou celui de formule 4' avec le complexe trioxyde de chrome : pyridine dans du chlorure de méthylène, catalysé par de l'anhydride acétique.

On fait alors réagir le composé de formule 5 avec un agent de blocage, pour obtenir un composé de formule :

6.



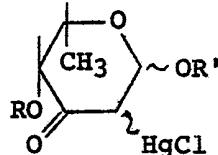
dans laquelle R est un groupe de blocage.

Des exemples de groupes de blocage convenables pouvant être utilisés tout au long de la présente technique de synthèse comprennent le groupe acétyle

- 5  $(\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{N}}{\text{C}}})$  et le groupe benzoyle  $(\text{CH}_6\overset{\text{O}}{\underset{\text{N}}{\text{H}}}\text{C}-)$ . Ces groupes peuvent être introduits par réaction du composé de formule 5 avec, respectivement, des composés tels que l'anhydride acétique ou le chlorure de benzoyle. On effectue de préférence la réaction dans un solvant, qui est un bon récepteur d'acide, tel que la pyridine, une solution d'hydroxyde de sodium ou la quinoléine. Après la réaction, on chasse le solvant sous pression réduite et on fait co-évaporer le résidu plusieurs fois avec du toluène. On purifie le produit par distillation, recristallisation et /ou chromatographie sur colonne. Lorsqu'on fait réagir le réactif préféré, à savoir l'anhydride acétique, avec le composé de formule 5, on obtient le 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol.

Le composé de formule 6 est ensuite soumis à une alkyloxymercuration pour fournir un cétose de formule :

20 7.

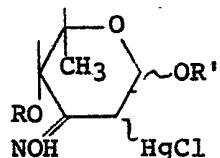


- 20 dans laquelle R est un groupe de blocage tel que décrit précédemment et R' est un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_6$ . Lorsque R est le groupe préféré acétyle et que R' est le groupe méthyle, ce composé est alors le méthyl-2-choromercuri-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-xylo,lyxo-hexopyranoside. On effectue de préférence l'alkyloxymercuration en dissolvant de l'acétate mercurique et du chlorure mercurique dans du méthanol, et en chauffant le mélange à reflux. On ajoute alors au mélange ainsi chauffé à reflux le composé de formule 6, sous forme d'une solution dans le méthanol. Lorsque la réaction est achevée, on chasse le solvant et on fait co-évaporer le résidu avec du toluène, pour éliminer l'acide acétique formé au cours de la réaction. On purifie le produit par recristallisation ou

par chromatographie sur colonne.

On soumet ensuite le cétose de formule 7 à une oximation, pour obtenir une oxime de formule :

8.

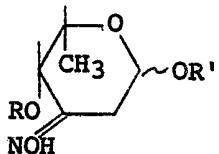


dans laquelle R et R' sont tels que précédemment décrits.

5 Lorsque R est le groupe préféré acétyle et que R' est le groupe méthyle, ce composé est alors le méthyl 2-chloromercuri 3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-xylo,lyxo-hexopyranoside. On peut effectuer l'oximation en faisant réagir le cétose de formule 7 avec l'hydroxylamine.

10 Le composé de formule 8 est ensuite soumis à une démercuration pour fournir un composé de formule :

9.



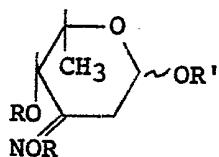
dans laquelle R et R' sont tels que précédemment décrits.

Lorsque R est le groupe préféré acétyle et que R' est le groupe méthyle, le composé est alors le méthyl 3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hexopyranoside. De préférence, 15 on effectue la démercuration en dissolvant le composé de formule 8 dans le méthanol et en ajoutant de la triéthylamine puis du borohydrure de sodium. On filtre la suspension résultante sur de la célite pour éliminer le mercure élémentaire 20 et on fait évaporer le filtrat. On forme une bouillie du résidu dans de l'éther diéthylique chaud et on filtre cette bouillie pour éliminer le chlorure de triéthylammonium. On fait évaporer le filtrat pour obtenir le composé de formule 9, qui peut être purifié par recristallisation ou par chromatographie 25 sur colonne.

Bien que l'oxime de la formule 9 puisse être direc-

tement réduite avec élimination simultanée du groupe de blocage pour fournir les alkyl L-daunosaminides, il est préférable de la faire d'abord réagir avec un agent de blocage pour obtenir un composé de formule :

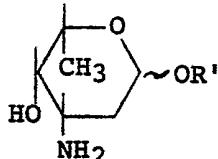
10.



- 5 dans laquelle R et R' sont tels que décrits ci-dessus. L'agent de blocage peut être l'un des composés que l'on a fait réagir avec le composé de formule 5, à savoir l'anhydride acétique ou le chlorure de benzoyle. Comme dans le cas de la réaction précédemment décrite faisant intervenir le  
 10 composé de formule 5, on effectue de préférence la réaction en mettant en oeuvre l'oxime de formule 9 dans un solvant qui est un bon récepteur des acides, tel que la pyridine, une solution d'hydroxyde de sodium ou la quinoléine. Lorsqu'on fait réagir le réactif préféré, l'anhydride acétique, avec  
 15 l'oxime préférée de formule 9 et lorsque R' est le groupe méthyle, on obtient le méthyl 3 acétyloximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hexopyranoside.

Le composé de formule 10 est ensuite réduit avec élimination simultanée des groupes de blocage pour fournir  
 20 les alkyl L-daunosaminides de formule :

11.

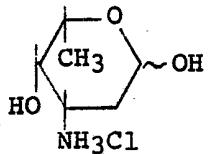


- Lorsque R' est un groupe méthyle, ce composé est le méthyl L-daunosaminide. On effectue de préférence la réaction en dissolvant le composé de formule 10 dans le tétrahydrofurane, puis en ajoutant, à titre d'agent réducteur, de l'hydrure  
 25 de lithium et d'aluminium, puis en chauffant à reflux. On ajoute ensuite de l'eau, puis de l'hydroxyde de sodium. On

filtre alors le mélange sur de la céelite et on élimine le solvant. Le daunosaminide de formule 11 peut ensuite être purifié par recristallisation par chromatographie sur colonne.

- Le composé de formule II peut, si on le désire, être  
 5 converti en chlorhydrate de L-daunosamine de formule :

12.



- On peut effectuer la conversion en dissolvant le composé de formule II dans de l'acide chlorhydrique. On décolore la solution avec du charbon de bois, on la filtre sur de la céelite et on l'évapore. La substance résultante cristallise  
 10 par addition d'acétone.

On peut convertir le chlorhydrate de L-daunosamine en un dérivé convenant pour la réaction avec les aglycones adriamycinone, tel que le dérivé p-méthoxytrityle en 14, ou daunomycinone, en utilisant les techniques connues  
 15 des spécialistes. Par exemple, suivant la méthode de Acton et Al, supra, on fait réagir le chlorhydrate de L-daunosamine avec l'anhydride trifluoroacétique pour obtenir la N-trifluoroacetyl-L-daunosamine, que l'on traite avec le chlorure de p-nitro-benzoyle, pour obtenir alors la 1,4-bis(0-p-nitrobenzoyl)-N-trifluoroacetyl-L-daunosamine. Le traitement de cette substance par de l'acide bromhydrique anhydre fournit le bromure de 4-(0-p-nitrobenzoyl)-N-trifluoroacetyl-L-daunosaminyle. Le bromure de sucre peut être condensé avec la daunomycinone ou avec le dérivé bloqué d'adriamycinone  
 20 en présence de cyanure mercurique, de bromure mercurique et d'un tamis moléculaire en poudre pour fournir le chlorhydrate de daunorubicine ou le chlorhydrate de doxorubicine, suivant l'aglycone employé, après élimination des groupes de blocage.  
 25

Les exemples suivants illustrent mieux encore les modes de réalisation préférés de la présente invention. Toutefois, ces exemples ne sont aucunement limitatifs et ne font qu'illustrer les diverses caractéristiques de la présente

invention.

EXEMPLE 1

A une suspension de 10 grammes de L-fucose dans 50 ml de pyridine, on ajoute lentement 50 ml d'anhydride acétique. On agite le mélange pendant 1 à 2 jours à température ambiante, puis on le verse dans une ampoule à brome contenant de l'eau glacée. On soumet le mélange résultant 5 3 ou 4 fois à une extraction avec des portions de 50 ml de chloroforme. Les extraits organiques sont lavés à l'eau, 10 au bicarbonate de sodium aqueux, et ils sont séchés sur sulfate de magnésium. On filtre le mélange et on chasse le solvant sous pression réduite pour obtenir un résidu de tétraacétate de fucose brut. On fait co-évaporer plusieurs fois le tétraacétate brut avec du toluène, pour chasser 15 toute trace restante de pyridine ou d'acide acétique. On traite ensuite le tétraacétate de fucose avec de l'acide bromhydrique à 32% et de l'acide acétique pendant 2 heures, après quoi le mélange est traité de façon similaire à celle décrite pour le tétraacétate, à savoir extraction par le 20 chloroforme à partir d'un mélange dans l'eau glacée. Le produit brut résultant est le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-L-fucopyranosyle.

EXEMPLE 2

On suit exactement le mode opératoire précédemment décrit 25 pour la préparation du bromure de fucopyranosyle, sauf que l'on substitue le 6-désoxy-L-idose au L-fucose. Le produit obtenu est le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-6-désoxy-L-idopyranosyle.

EXEMPLE 3

30 On traite le produit brut de l'Exemple 1, dans une solution à 50% d'acide acétique contenant de l'acétate de sodium, avec de la poudre fine de zinc activé. On maintient la température du milieu réactionnel entre 0° et 10°C pendant 2 à 3 heures. 35 Le mélange réactionnel est ensuite filtré et extrait au chloroforme. La couche organique est lavée avec du bicarbonate de

sodium aqueux et de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis le solvant est éliminé sous pression réduite. On purifie par distillation sous vide le 3,4-di-O-acétyl-L-fucal résultant pour obtenir un sirop, qui cristallise au repos et présente un point de fusion de 47°-49°C.

5 EXEMPLE 4

-----

On suit le même mode opératoire que dans l'Exemple 3, sauf que le produit brut de l'Exemple 2 est substitué au produit brut de l'Exemple 1. On purifie par distillation et/ou par 10 recristallisation le 3,4-di-O-acétyl-6-désoxy-L-idal résultant.

15 EXEMPLE 5

-----

On dissout 10 grammes du produit de l'Exemple 3 dans 100 ml de méthanol et on règle le pH à 8-9 en ajoutant goutte à goutte une solution de méthoxyde de sodium dans du méthanol. 15 On laisse reposer le mélange toute la nuit à 0°-5°C , temps au bout duquel la désacétylation a eu lieu, comme le prouve un contrôle par chromatographie en couche mince. On neutralise le mélange réactionnel avec quelques gouttes d'acide acétique et on élimine le solvant par évaporation. On purifie le L-fucal brut par recristallisation dans des solvants appropriés.

20 EXEMPLE 6

-----

On suit le même mode opératoire que dans l'Exemple 5, sauf que le produit de l'Exemple 4 est substitué au produit de l'Exemple 3. Le produit résultant est le 6-désoxy-L-idal.

25 EXEMPLE 7

-----

Dans un ballon à fond rond de 250 ml, on dissout 1 g de L-fucal (produit de l'Exemple 5) dans 100 ml de benzène. On ajoute à cette solution 20-25 grammes/<sup>de</sup>carbonate d'argent sur 30 célite(réactif de Fétizon), préparée comme décrit ci-dessous, et on agite le mélange. On équipe le ballon pour une distilla-

tion simple et on chasse par distillation 20-25 ml de solvant. Pendant ce temps, le réactif de Fetizon jaune devient brun sombre. Le montage réalisé pour la distillation est remplacé par un condenseur à reflux efficace et le mélange  
5 est chauffé à reflux pendant 1 heure, après quoi la réaction est généralement achevée, comme le prouve un contrôle par chromatographie en couche mince. On filtre le mélange chaud sur célite et on fait évaporer le filtrat sous pression réduite, pour obtenir le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-  
10 L-thréo-hex-1-énitol.

Préparation du réactif de Fetizon : Dans 200 ml d'eau distillée, on dissout 34g de nitrate d'argent, puis 30 grammes de célite. Ensuite, on ajoute avec précaution et en plusieurs portions, une solution de 21 grammes de carbonate de potassium dans 300 ml d'eau distillée. Dix minutes après l'addition finale de la solution de bicarbonate, on filtre la suspension bien agitée pour recueillir le réactif. On sèche à l'air le réactif pendant 15-30 mn puis on le transfère dans un flacon d'un litre et on le met sur un évaporateur rotatif pendant plusieurs heures, pour éliminer la plus grande partie de l'eau. On obtient 58g de réactif de Fetizon. On stocke ce réactif dans une bouteille en verre brun pour le protéger de la lumière et on le conserve à température ambiante.

#### EXAMPLE 8

-----

25 A titre de variante du mode opératoire selon l'Exemple 7, on peut oxyder 1 gramme de L-fucal avec 15-20 grammes de dioxyde de manganèse spécialement préparés (voir ci-dessous) dans du tétrahydrofurane à la température ambiante. Comme dans le cas du mode opératoire suivant l'Exemple 7, le produit est le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol. L'inconvénient de ce mode opératoire est le temps de réaction très long (24 à 48 heures). Cependant, l'oxydant est relativement bon marché et facile à préparer.

Préparation du dioxyde de manganèse activé : On chauffe à 90°C 48 grammes de permanganate de potassium dans 300 ml d'eau distillée. On ajoute à cette solution simultanément 42g de monohydrate de sulfate de manganèse dans 75 ml d'eau et 60 ml d'hydroxyde de sodium à 40% en un temps de 15 à 20 mn. On agite la suspension à 85°-90°C pendant 1 heure, on la filtre et on la lave à l'eau jusqu'à ce que les eaux de lavage soient claires. Le solide brun-chocolat est séché pendant une nuit à 160°C, pour fournir 41g de dioxyde de manganèse.

10

## EXEMPLE 9

A titre de seconde variante du mode opératoire suivant l'Exemple 7, on ajoute 4g de trioxyde de chrome à une solution de chlorure de méthylène contenant 1,61 ml de pyridine et on agite le mélange à 25°C pendant 15 mn. On ajoute à cette solution 1,3 g de L-fucal, puis on ajoute immédiatement ensuite 0,95 ml d'anhydride acétique, la réaction étant contrôlée par chromatographie en couche mince. La réaction est généralement complète en 5-10 mn. On verse alors le mélange réactionnel sur une colonne de gel de silice surmontée d'une certaine quantité d'acétate d'éthyle, pour précipiter les composés de chrome et le produit est élué en une seule fraction. On purifie par recristallisation le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6,triidésoxy-L-thréo-hex-1-énitol.

## EXEMPLE 10

25 On suit le même mode opératoire que celui décrit à l'Exemple 7, sauf que le 6-désoxy-L-idal (produit de l'Exemple 6) est substitué au L-fucal. Le même produit est formé.

## EXEMPLE 11

30 On suit le même mode opératoire que dans l'Exemple 8, sauf que le 6-désoxy-L-idal est substitué au L-fucal. Le même produit est formé.

## EXAMPLE 12

mode

On suit le même /opératoire que dans l'Exemple 9, sauf que le 6-désoxy-L-idal est substitué au L-fucal. Le même produit est formé.

5

## EXAMPLE 13

10

15

On traite pendant une nuit, à température ambiante, avec le mélange anhydride acétique : pyridine (1:1), le composé obtenu suivant les Exemples 7-12 (1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol). On chasse ensuite le solvant sous pression réduite et on fait co-évaporer plusieurs fois le résidu avec du toluène, pour assurer l'élimination complète de l'anhydride acétique et de la pyridine. On purifie par distillation, recristallisation et/ou chromatographie sur colonne le 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol brut résultant.

## EXAMPLE 14

20

25

30

35

De l'acétate mercurique fraîchement recristallisé (0,5 équivalent molaire) et du chlorure mercurique cristallin (0,5 équivalent molaire) sont dissous /mis en suspension dans le réactif méthanol - 70 ml de méthanol /gramme du sel de Hg (II)- et le mélange est porté au reflux. Après 1-1,5 heure, la solution est refroidie jusqu'à la température ambiante et le composé obtenu suivant l'Exemple 13 (1 équivalent molaire) est ajouté sous forme d'une solution dans le méthanol. On agite le mélange pendant plusieurs heures à température ambiante et on contrôle la réaction par chromatographie en couche mince quant à la présence des dérivés 2-chloromercuriques, qui migrent plus lentement. Lorsque la réaction est complète, comme permet d'en juger le contrôle par chromatographie en couche mince, on chasse le solvant sous pression réduite et on fait co-évaporer plusieurs fois le résidu avec du toluène, pour éliminer l'acide acétique formé au cours de la réaction. On purifie par recristallisation ou par chromatographie sur colonne le méthyl 2-chloromercuri-3-oxo-

4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-xylo,lyxo-hexopyranoside brut résultant.

EXEMPLE 15

-----

Du chlorhydrate d'hydroxylamine (6 équivalents molaires) 5 fraîchement recristallisé et de l'hydroxyde de potassium (6 équivalents molaires) sont dissous dans de l'éthanol à 99,5% (100 ml d'éthanol/gramme de NH<sub>2</sub>OH HC1) et le chlore 10 de potassium résultant est séparé par filtration. Le composé obtenu suivant l'Exemple 14 (1 équivalent molaire) est alors dissous dans de l'éthanol et ajouté à la solution d'hydroxylamine en excès.

Le mélange blanc trouble est agité toute la nuit à température ambiante. Le méthyl 2-chloro-mercuri-3-oximino-15 4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-xylo,lyxo-hexopyranoside pulvérulent résultant est filtré et on peut en récupérer encore plus par un traitement convenable du filtrat. On procède ensuite à une purification par recristallisation.

EXEMPLE 16

-----

On dissout le produit suivant l'Exemple 15 (1 équivalent molaire) dans le réactif méthanol (25 ml de méthanol/gramme 20 du produit selon l'Exemple 15) et on refroidit la solution à 0°C. On ajoute rapidement à cette solution de la triéthylamine (3,5 équivalents molaires) et on ajoute très vite ensuite (en plusieurs portions) du borohydrure de sodium (0,5 équivalent molaire). On observe une démercuration immédiate. On agite la solution pendant 10 mn à 0°C, puis 25 pendant 20-30 mn à température ambiante. Le mercure élémentaire est séparé par filtration à travers une couche de céelite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Dans l'éther diéthylique chaud, on forme une bouille du résidu et on filtre cette bouillie pour éliminer le chlorure de triéthylammonium insoluble. On évapore le filtrat éthéré pour obtenir le méthyl 3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hexopyranoside.

brut, qui peut être purifié par recristallisation ou par chromatographie sur colonne.

#### EXAMPLE 17

On dissout dans un excès du mélange anhydride acétique :  
 5 pyridine (1:1) le composé obtenu suivant l'Exemple 16 et on agite la solution toute la nuit à température ambiante. On fait évaporer le solvant sous pression réduite et on fait co-évaporer le résidu avec du toluène plusieurs fois, pour chasser les dernières traces de pyridine et/ou d'anhy-  
 10 dride acétique. Le méthyl 3-acétyloximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hexopyranoside est purifié par recristal-  
 lisation.

#### EXAMPLE 18

On dissout dans du tétrahydrofurane à 0°C le composé obtenu  
 15 suivant l'Exemple 17 (1 équivalent molaire) et on dégaze la solution en y faisant barboter de l'azote sec pendant 10-15 minutes. On ajoute lentement sous agitation vigoureuse des portions d'hydrure de lithium ou d'aluminium (2 équivalents molaires). On laisse la réaction se produire à 0°C pendant  
 20 30 mn, après quoi on chauffe le mélange à reflux sous azote pendant 1-2 heures. L'achèvement de la réduction est contrôlé par chromatographie en couche mince (on observe une forte tache positive, migrant lentement, de "NINHYDRINE"). On ajoute de l'eau avec précaution, puis de l'hydroxyde de so-  
 25 dium 1N, pour détruire l'excès d'hydrure. On filtre le mélange sur célite et on chasse le solvant sous pression réduite. On purifie par recristallisation ou par chromatographie sur colonne le méthyl L-daunosaminide résultant.

#### EXAMPLE 19

30 On dissout le composé obtenu selon l'Exemple 18 dans de l'aci-  
 de chlorhydrique 0,5 N et on chauffe la solution pendant 3 heures à 100°C. On décolore la solution avec du charbon de bois, on la filtre sur célite et on l'évapore sous pression réduite. Le chlorhydrate de L-daunosamine résultant cristallise  
 35 par addition d'acétone et présente un point de fusion de 168°-170°C.

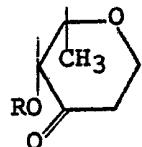
## R E V E N D I C A T I O N S

1. Procédé de fabrication des alkyl L-daunosaminides caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a. on oxyde le L-fucal ou le 6-désoxy-L-idal ;

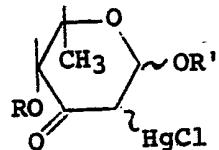
b. on fait réagir le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-

5 tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol résultant avec un agent de blocage pour obtenir un composé de formule :



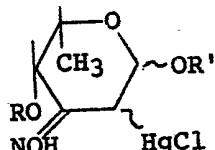
dans laquelle R est un groupe de blocage ;

c. on soumet le composé résultant à une alkyloxymercuration pour obtenir un cétose de formule :

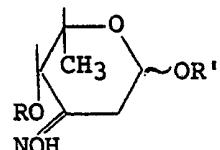


10 dans laquelle R' est un radical alkyle en C1-C6;

d. on soumet le cétose résultant à une oximation pour obtenir une oxime de formule :



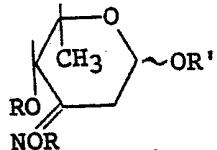
e. on démercure l'oxime en un composé de formule :



; et

f. on réduit le composé résultant avec élimination simultanée du groupe de blocage, pour obtenir les alkyl L-daunosaminides.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape f) consiste à faire réagir le composé résultant de l'étape e) avec un agent de blocage pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle R est un groupe de blocage, et à réduire ensuite le composé résultant avec élimination simultanée des groupes de blocage, pour obtenir les alkyl L-daunosaminides.

3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'on prépare le L-fucal en acétylant le L-fucose ; en bromant le tétraacétate de fucose résultant pour obtenir le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-L-fucopyranosyle, en réduisant ce bromure pour obtenir le 3,4-di-O-acétyl-L-fucal et en désacétylant ce fural pour obtenir le L-fucal.

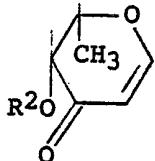
4. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'on prépare le 6-désoxy-L-idal en acétylant le 6-désoxy-L-idose ; en bromant le tétraacétate d'idose résultant pour obtenir le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-6-désoxy-L-idopyranosyle; en réduisant ce bromure pour obtenir le 3,4-di-O-acétyl-6-désoxy-L-idal; et en désacétylant cet idal pour obtenir le 6-désoxy-L-idal.

5. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'on convertit les alkyl L-daunosaminides en chlorhydrate de L-daunosamine par réaction du daunosaminide avec l'acide chlorhydrique.

6. Procédé de fabrication du 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol caractérisé en ce que l'on oxyde le L-fucal ou le 6-désoxy-L-idal.

7. Procédé de fabrication du 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol caractérisé en ce que l'on acétyle le 1,5-anhydro-3-oxo-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hex-1-énitol.

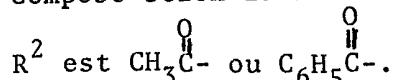
8. Procédé de fabrication du méthyl 2-choromercuri-3-oxo-4-O-acétyl-2,6-didésoxy-L-xylo,lyxo-hexopyranoside, caractérisé en ce que l'on soumet le 1,5-anhydro-3-oxo-4-O-acétyl-2,6-didésoxy-L-thréo-hex-1-énitol à une méthoxymercuration.
- 5 9. Procédé de fabrication du méthyl 2-chloromercuri-3-oximi-no-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-xylo,lyxo-hexopyranoside, caractérisé en ce que l'on soumet le méthyl 2-chloromercuri-3-oxo-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-xylo,lyxo-hexopyranosi-de à une oximation.
- 10 10. Procédé de fabrication du méthyl 3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hexopyranoside , caractérisé en ce que l'on démercure le méthyl 2-chloromercuri-3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-xylo,lyxo-hexopyranoside.
- 15 11. Procédé de fabrication du méthyl 3-acétyloximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hexopyranoside, caractérisé en ce que l'on acétyle le méthyl 3-oximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hexopyranoside.
12. Procédé de fabrication du méthyl L-daunosaminide caractérisé en ce que l'on réduit le 3-acétyloximino-4-O-acétyl-2,3,6-tridésoxy-L-thréo-hexopyranoside avec une désacétylation simultanée.
- 20 13. A titre de produit intermédiaire dans le procédé suivant la revendication 1, un composé ayant la formule



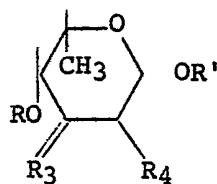
25 dans laquelle R<sup>2</sup> est CH<sub>3</sub>C- ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C-, ou H.

14. Composé selon la revendication 13, caractérisé en ce que R<sup>2</sup> est H.

15. Composé selon la revendication 13, caractérisé en ce que



16. A titre de produit intermédiaire dans le procédé suivant la revendication 1 un composé ayant la formule :



dans laquelle R' est un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

R est CH<sub>3</sub><sup>||</sup>C- ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>||</sup>C-

5 R<sub>3</sub> est O=, HON=, CH<sub>3</sub><sup>||</sup>C-ON= ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>||</sup>C-ON=

R<sub>4</sub> est HgCl ou H

avec les limitations suivantes : - lorsque R<sup>4</sup> est HgCl,  
R<sup>3</sup> doit être O= ou HON=;

- lorsque R<sup>4</sup> est H, R<sup>3</sup>

ne peut pas être O=.

- 10 17. Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que  
R<sup>3</sup> est O= et R<sup>4</sup> est HgCl.
18. Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que  
R<sup>3</sup> est HON= et R<sup>4</sup> est HgCl.
19. Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que  
15 R<sup>3</sup> est HON= et R<sup>4</sup> est H.
20. Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que

R<sup>3</sup> est CH<sub>3</sub><sup>||</sup>C-ON= ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>||</sup>C-ON=, et R<sup>4</sup> est H.