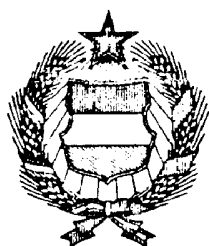


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

176957

Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 5/06

Bejelentés napja: 1977. XII. 22. (FA-999)

Elsőbbsége: Nagy-Britannia: 1976. XII. 22. (53454/76)

Közzététel napja: 1980. XII. 27.

Megjelent: 1982. XI. 15.

Feltaláló(k):

Cassinelli Giuseppe, vegyész, Voghera,
Arcamone Federico, vegyész, Nerviano,
Di Marco Aurelio, orvos, Milánó (IT)

Szabadalmas:

Societa Farmaceutici Italia, Milánó (IT)

Eljárás 4-helyettesített daunomicin- és adriamicin-származékok előállítására

A találmány tárgya eljárás, az olyan /IA/ általános képletű újfajta daganatgátló glikozidok előállítására, amelyben R jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és X jelentése /1/ vagy /2/ általános képletű csoport.

Ezeket a vegyületeket új intermedierek felhasználásával úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő aglikon és amino-dezoxi-cukor kondenzálásával glikozid kötést hozunk létre.

A találmány az antraciklin típusu daganatgátló glikozidok, különösen pedig bizonyos 4'-O-metil-daunomicin /és adriamicin/ származékok előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek, amelyek a daganatgátló hatásáról ismert daunomicin és adriamicin származékai, a daunomicin aglikonjából azaz a daunomicinből mint ismert vegyületből állíthatók elő.

Nevezetesen a daunomicin esetében az /IA/ általános képletben R jelentése hidrogénatom, az adriamicin származékknál pedig R jelentése hidroxilcsoport.

A találmány szerint előállított új vegyületek a 4'-O-metil-daunomicin, a 4'-O-metil-adriamicin, a 4'-epi-4'-O-metil-daunomicin és a 4'-epi-4'-O-metil-adriamicin.

A találmány szerinti eljárás értelmében az /I/ képletű tetraciklusos aglikont, amely egy hidroxí-antrakinon kromofor rendszert tartalmaz, glikozid kötéssel összekapcsoljuk a 3-amino-2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-L-hexapiranozzal.

Az eljárás során az /I/ képletű aglikont, azaz a daunomicinont kondenzáljuk egy amino-dezoxicukor védett /N-trifluoracetyl /-l-halogén származékával. Az amino-dezoxicukor lehet a /II-E/ képletű 2,3,6-tridezoxi-3-trifluoracetamido-4-O-metil-L-lixo-hexapiranozil-klorid és a /III-E/ képletű 2,3,6-tridezoxi-3-trifluoracetamido-4-O-metil-L-arabino-hexapiranozil-klorid. Ha a reakció során kapott /IV/ és /VI/ általános képletű, védett α -glikozidokról, amelyekben R_1 jelentése $-\text{CO}-\text{CF}_3$ csoport, eltávolítjuk az N-trifluoracetyl védőcsoportot, olyan /IV/ és /VI/ általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom.

Az /I/ képletű aglikon és a /II-E/ vagy /III-E/ képletű védett halogén-cukor kondenzációs reakcióját, amelynek során α -glikozid kötés jön létre, valamely iners oldószerben például kloroformban vagy metilén-dikloridban végezzük, valamely oldható ezüst-só katalizátor, például ezüst-trifluorometánszulfonát $[\text{AgSO}_3\text{CF}_3]$, és molekula-szűrő mint dehidratálószer jelenlétében, a 841 266 számú belga szabadalmi leírás szerint

A /II-E/ és /III-E/ képletű védett halogén-cukrok új vegyületek.

A /II-E/ és /III-E/ képletű halogén-cukrok előállításához kiindulási anyagként a /II-A/ képletű metil-2,3,6-trideoxi-3-trifluoracetamido-~~X~~-L-lixo-hexapiranozidot, illetőleg /III-A/ képletű metil-2,3,6-trideoxi-3-trifluoracetamido-~~X~~-L-arabino-hexapiranozidot használjuk, melyeknek előállítása a 4 039 663 lajstromszámu Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban olvasható.

Ha a /II-A/ és /III-A/ képletű kiindulási anyagokat diazometán-bórtrifluorid-éteráttal reagáltatjuk metiléndikloridban /az eljárás leírása megtalálható: J.O. Deferrari et al, Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol.VI. p 365, 1972, Academic Press New York and London/ a megfelelő /II-B/ és /III-B/ képletű, ezideig ismeretlen 4-O-metil származékokat jó kihozattal előállíthatjuk.

A /II-B/ és /III-B/ képletű vegyületek savas hidrolizisével megkapjuk a megfelelő /II-C/ és /III-C/ képletű vegyületeket, melyek az 1-helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmaznak.

A /II-C/ és /III-C/ vegyületeket piridines közegben p-nitrobenzil-kloriddal reagáltatva megkapjuk a megfelelő /II-D/ és /III-D/ általános képletű származékokat, amelyekben R_2 jelentése a /3/ képletű csoport.

Végül a /II-D/ és /III-D/ általános képletű vegyületeket vízmentes metiléndikloridban száraz sósavgázzal kezelve megkapjuk a megfelelő /II-E/ és /III-E/ képletű 1-klór származékokat.

Ha a fenti kondenzációs reakciót úgy hajtjuk végre, hogy aglikon gyanánt /I/ képletű daunomicint és védett halogénukor gyanánt pedig /II-E/ képletű 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido-L-lixo-hexapiranozil-kloridot, illetőleg /III-E/ képletű 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido- α -L-arabino-hexapiranozil-kloridot használunk, olyan /IA/ általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, és X jelentése /1/ vagy /2/ képletű csoport. A reakció során először olyan /IV/ illetőleg /VI/ általános képletű védett α -glikozidok keletkeznek, amelyben R_1 jelentése $-\text{CO}-\text{CF}_3$ képletű csoport. Ezekről gyenge alkalikus kezeléssel eltávolítva az N-trifluoracetyl-csoportot olyan /IV/ illetőleg /VI/ általános képletű vegyületeket kapunk, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom /4'-O-metil-daunomicin illetőleg 4'-epi-4'-O-metil-daunomicin/. Ezeket kristályos hidroklorid formájában izolálhatjuk.

Ha az R_1 csoport gyanánt hidrogént tartalmazó /IV/ illetőleg /VI/ általános képletű vegyületeket a,
841 266 számú belga szabadalmi leírásban

leírt módszer szerint kezeljük, megkapjuk a 4'-O-metil-adriamicint illetőleg a 4'-epi-4'-O-metil-adriamicint. A fenti reakciókat az "A" reakcióvázlat mutatja.

A találmány szerinti eljárás részleteit az alábbi példákön mutatjuk be /amelyekben a megadott részarányok súly szerint értendők, hacsak külön nem jelöljük/, és közöljük a biológiai adatokat is.

1. példaA 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido-L-lixo-hexopiranozil-klorid /II-E/ előállítása

2,56 g /10 mmól/ 2,3,6-tridezoxi-3-trifluoracetamido-
 - α -L-lixo-hexapiranozid /II-A/ 45 ml vízmentes metilén-di-
 kloridos oldatát 0°C-on 0,1 ml bórtrifluorid-éteráttal kezel-
 jük. Miközben a hőmérsékletet 0 °C-on tartjuk, metilén-diklo-
 ridban oldott feleslegben lévő diazometánt adunk hozzá, mara-
 dandó gyenge sárga szín megjelenéséig. 90 perc múlva, 0 °C-on,
 a keletkezett fehér szilárd anyagot /polimetilén/ szűrővel
 eltávolítjuk. A szűrletet 10 %-os nátrium-hidrogénkarbonát ol-
 dattal, majd vízzel mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáttal
 szárítjuk. A szűrlet bepárlásával kapott maradékot etiléter-
 -hexán elegyből átkristályosítva 2,3 g tiszta metil-2,3,6-
 -tridezoxi-3-trifluoracetamido-5-O-metil- α -L-lixo-hexapirano-
 zidot kapunk /II-B vegyület/. Kitermelés 85 %. Olvadáspont:
 137-138 °C. $[\alpha]_D^{25} = -150$ °C /c=1, CHCl₃-ban/ tömegspektrum
 m/e 271 /M⁺/. A pmr spektrum /CDCl₃/ az alábbi abszorpciókat
 mutatja: 1,23 /d, CH₃-C-5/, 3,23 és 3,40 /két s, -OCH₃/ és
 4,70 /széles s, C-1-H/.

2,17 g /8 mmól/ /II-B/ képletű vegyületet oldunk
 40 ml ecetsavban, és 160 ml vízhez hozzáadjuk, majd 100 °C-ra
 melegítjük és egy óráig itt tartjuk. Az oldószer elpárologta-
 tása után kapott maradék, amit aceton-hexán elegyből átkris-
 tályosítunk 2 g 2,3,6-tridezoxi-3-trifluoracetamido-4-O-metil-
 - α -L-lixo-hexapiranoz /II-C/ képletű vegyület, kitermelés
 97 %. O.p.: 193-194 °C, $[\alpha]_D^{25} = -130$ °C, /c = 0,97, CHCl₃-
 -ban/; tömegspektrum m/e 257 /M⁺/. Apmr spektrum /CDCl₃/

az alábbi abszorpciókat mutatja: 1,23 /d, CH₃-C-5/, 3,50 /s, CH₃O/ és 5,40 /széles s, C-1-H/.

1,68 g /6,53 mmól/ /II-C/ képletű vegyület 48 ml vizmentes piridines oldatát 2,52 g p-nitrobenzoil-kloriddal kezelünk keverés közben 0 °C-on. 14 óráig tartó szobahőmérsékleten való állás után jeges vízbe öntjük, és a keletkező csapadékot leszűrjük és vízzel semlegesre mossuk. A kicsapódott 1-p-nitrobenzoátot /K és B anomérek elegye/ kloroformban feloldjuk és magnéziumszulfáttal szárítjuk. A kloroform lepárlása után 2,4 g 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-1-p-nitrobenzoil-3-trifluor-acetamido-L-lixo-hexapiranózt kapunk. /II-D/képletű vegyület, kitermelés 92 %. O.p.: 168-170 °C $[\alpha]_D^{25} = -39$ /c= 0,45 CHCl₃-ban/ Tömegspektrum m/e = 240 /X/ általános képletű vegyület.

1,05 g /2,5 mmól/ /II-D/ képletű vegyület vizmentes metilén-dikloridos oldatát száraz sósavgázzal telítjük 0 °C-on. A kicsapódott p-benzoésavat vizmentes körülmények között leszűrjük, a szűrletet pedig bepároljuk. A bepárlási maradék 0,69 g 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido-L-lixo-hexapiranozil-klorid, /II-E/ képletű vegyület. Ez az anyag további tisztítás nélkül felhasználható az összekapcsolási reakciókban.

2. példa

2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido- α -L-arabino-hexopiranozil-klorid /III-E/ előállítása

2,57 g /10 mmól/ metil-2,3,6-tridezoxi-3-trifluoracetamido- α -L-arabino-hexapiranozidot /III-A/ képletű vegyület, metilén-dikloridban diazometán és bórtrifluorid elegyével

vel kezelünk, az első példában leírt módon. A megfelelő 4-O-metil-származék 1,7 g-ját kapjuk /III-B/. Kitermelés 63 %. O.p.: 185 °C $[\alpha]_D^{23} = -101$ °C /c=1, CHCl₃-ban/ Tömegspektrum m/e = 271 /H⁺/ pmr spektrum /CDCl₃/ 1,31 /d, CH₃-C-5/, 3,30 és 3,43 / két s, OCH₃/ és 4,70 /széles s, C-1H/. 1,63 g /6 mmól/ /III-B/ képletű vegyület savas hidrolízisével, amit az 1. példa szerint végzünk, 1,51 g 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido-L-arabino-hexapiranozt kapunk /III-C/ vegyület. Kitermelés 98 %. O.p.: 201 °C. $[\alpha]_D^{23} = -12,7$ /c=48, CHCl₃-ban/ Tömegspektrum m/e 257 /M⁺/.

1,41 g /5,5 mmól/ /III-C/ képletű vegyületet p-nitrobenzoil-kloriddal kezelünk piridines közegben, az 1. példában leírt módon. 1,78 g megfelelő 1-O-p-nitrobenzoil származékot kapunk /III-D vegyület/ Kitermelés 80 %. O.p.: 159-160 °C. $[\alpha]_D^{23} = -33,5$ ° /c = 0,47, CHCl₃-ban/ Tömegspektrum m/e = 240 /X/ általános képletű vegyület.

1,6 g /4 mmól/ /III-D/ képletű vegyület vizmentes metilén-dikloridos oldatát száraz sósavgázzal telítjük, 0 °C-on. A kicsapódott p-nitrobenzoesav leszűrése után az oldatot szárazra pároljuk, és így 1,1 g 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido- α -L-arabino-hexapiranozil-kloridot kapunk. /III-E/ vegyület; pmr spektrum /CDCl₃/ : 1,34 /d, CH₃-C-S/, 3,44 /s, CH₃O-C-H/, és 6,17 /széles s, C-1-H/.

3. példa

4'-O-metil-daunomicin előállítása

/IV általános képletű vegyület ahol R=H és R₁=H

1 g /2,5 mmól/ daunomicinon 100 ml vizmentes metilén-dikloridos oldatához 0,69 g 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-2-trifluoracetamido-L-lixo-hexapiranozil-kloridot /II-E/ vegyület

és 7 g olyan molekulaszűrőt /4 Å Merck/ adunk, amelyet előzőleg vízszintes etilészterben 0,78g ezüst-trifluorometil-szulfattal kezeltünk élénk keverés közben. A reakcióelegyet 2 óráig szobahőmérsékleten tartjuk, nátrium-hidrogénkarbonát telített vizes oldatával semlegesítjük, majd a szerves fázist elkülönítjük és váákumban szárazra pároljuk. A nyers terméket kovasav oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk 99:1 arányú kloroform: acetoneleggyel eluálva. 0,9g 4'-O-metil-N-trifluoracetildáunomicint kapunk /O.p.: 151-152 °C. $[\alpha]_D^{25} = +250$ °C,

/c = 0,06, CHCl₃-ban/, pmr spektrum /CDCl₃/ az alábbi abszorpciókat mutatja: 1,33 /d, CH₃-C-5'/, 2,40 /s, CH₃-CO/, 3,53 /s, C-4'-O-CH₃/, 4,03 /s, C-4-O-CH₃/, 5,20 /széles s, C-7-H/, 5,50 /széles s, C-1'-H/, 6,43 /NH/, 7,16-8,06 /m, aromás protonok/, 16,26 és 17,74 δ /két s, fenolos OH/.

30 ml acetonban oldott 4-o-metil-N-trifluoracetildáunomicint 0,1 N vizes nátriumhidroxid oldattal kezelünk és nitrogén atmoszféra alatt keverünk. 1 óra múlva a reakcióelegy pH-ját 3,5-re állítjuk 1 N vizes sósavval, majd ezután kloroformmal extrahálva a szennyeződésekeltávolítjuk. A vizes fázist, miután a pH-ját 8,5-re állítottuk, kétszer extraháljuk kloroformmal /50 és 30 ml-es részletekkel/. Az egyesített szerves fázisokat nátriumszulfáttal szárítjuk, kis térfogatra betöményítjük, és 0,5 N metanolos sósavval, 4,5-ös pH-ra savanyítjuk. Dietilétert adunk hozzá feleslegben, 0,4 g 4'-O-metil-daunomicint kapunk, hidroklorid formájában. Kitermelés 90 %. O.p.: 173 °C /bomlik/; $[\alpha]_D^{25} = +210$ ° /c = 0,04, CH₃OH-ban/; vékonyréteg-kromatogramm Merck szilikagél F₂₅₄ lapon, 150:42:6 arányú kloroform-metanol-viz futtató eleggyel; R_F 0,40 /daunomicin R_F 0,25/.

4. példa

4'-O-metil-adriamicin előállítás

általános képletű vegyület, ahol $R=OH$ és $R_1=H$

0,35 g O-metil-daunomicin-hidrokloridot

feloldunk 5 ml vízmentes metanol, 14 ml dioxán és 0,35 ml ortohangyasavas-metilészter elegyében, majd 1,4 ml olyan kloroformos brómoldattal kezeljük, amelynek 10 ml-ében 0,93 g brómot oldottunk. A reakcióelegyet 3 óráig 10 °C-on tartjuk, majd 70 ml etiléter és 35 ml petroléter elegyébe öntjük. A keletkezett vörös csapadékot leszűrjük, etiléterrel teljesen savmentesre mossuk, végül 10 ml aceton és 10 ml 0,25 N vizes hidrogénbromid oldat elegyében feloldjuk. Az oldatot 15 óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, 6 ml vizet adunk hozzá, majd az oldatot kloroformmal néhányszor extrahálva, az aglikonokat eltávolítjuk. Ezután a vizes fázist n-butanollal addig extraháljuk, míg az extraktum teljesen szintelen nem lesz. Az egyesített szerves extraktumokat /n-butanol/ vákuum alatt kis térfogatra bepároljuk, /körülbelül 6 ml-re/ és etiléterrel kicsapjuk. 0,30 g 14-bróm-származékot kapunk. Az utóbbi vegyületet 7 ml 0,25 N vizes hidrogénbromidban feloldjuk, és 5 ml vízben oldott 0,5 g nátriumformiáttal kezeljük. A reakcióelegyet 48 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd N sósav-oldattal az elegy pH-ját 4-re állítjuk be. A kapott elegyet 1:1 arányu etiléter és etilacetát elegyével extrahálva, a lipofil szennyezéseket eltávolítjuk. A vizes fázis pH-ját vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal 7,6-ra állítjuk, majd kloroformmal ismételten extraháljuk: addig míg az extraktumot szintelen nem lesz. Az egyesített kloroformos extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban kis térfogatra bepároljuk /körülbelül 30 ml-re/. A kapott vörös színű oldatot, miután a pH-t vízmentes metanolos sósavol-

dattal 3,5-re állítottuk, feleslegben lévő etiléterhez adjuk, és így 0,20 g 4'-O-metil-adriamicint kapunk hidroklorid formájában. O.p.: 177 °C /bomlik/.

$$[\alpha]_D^{23} = + 259^{\circ} \quad (c = 0,046, \text{CH}_3\text{OH})$$

5. példa

4'-epi-4'-O-metil-daunomicin előállítása (VI általános képletű vegyület, ahol R = H és R₁ = H)

Ezt a vegyületet daunomicinonból (I) és 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamindo-4'-L-arabino-hexapiranozil-kloridból (III-E) állítjuk elő a 3. példában leírt eljárás szerint. A 4'-epi-4'-O-metildaunomicint hidroklorid formájában vörös kristályok alakjában kapjuk meg. O.p.: 192 °C (bomlik).

$[\alpha]_D^{23} = + 270^{\circ} \quad (c = 0,047, \text{CH}_3\text{OH-ban})$. A kiindulási daunomicinre számított hozam 50 %.

6. példa

4'-epi-4'-O-metil-adriamicin előállítása (VI általános képletű vegyület ahol R = OH és R₁ = H)

A 4'-epi-4'-O-metil-daunomicin 14-bróm-származékát előállítjuk, és a 14 pozícióban hidroxci-csoportokkal helyettesítjük a 4. példában leírt módszer szerint. A 4'-epi-4'-O-metil-adriamicint hidroklorid formájában kapjuk meg mint narancsvörös színű kristályokat. O.p.: 170 °C (bomlik) $[\alpha]_D^{23} = + 252^{\circ}$ (c = 0,052, CH₃OH-ban). A kiindulási 4'-epi-4'-O-metil-daunomicinre számított hozam 60 %.

Biológiai aktivitás

A találmány szerint előállított új daganatgátló vegyületek bizonyos emlő-daganatok kezelésénél hasznosnak bizonyultak. A vegyületeket BDF₁ egereknél vizsgáltuk (C57BL/6 x DBA)₁ intraperitoneálisan beoltva őket egerenként 10⁵ L1210 ascites-

-leukémia sejttel, vagy 10^6 P388 ascites-leukémia sejttel. A kezelést intraperitoneálisan végeztük a tumor beoltása utáni 1. napon. A gyógyszereket desztillált vízben oldottuk fel, hidroklorid formájában. A daunomicint és a daunomicin-származékokat P388 leukémia esetében vizsgáltuk, mert az az antraciklusos daganatgátló hatásra igen érzékeny. Az 1. táblázatban közölt adatok azt mutatják, hogy a 4'-O-metildaunomicin 4,4 mg/kg dózis mellett hatékonyabb volt, mint a daunomicin; a 4'-epi-4'-O-metil-daunomicin széles dózistartományban mutat aktivitást /4,4-20 mg/kg-ig/ és a daunomicinnél kevésbé toxikus. Az optimális nem toxikus adagnál a daunomicin /2,9 mg/kg/ és a 4'-epi-4'-O-metildaunomicin /20 mg/kg/ ugyanolyan daganatgátló hatást mutat.

Az adriamicin megfelelő származékait az L1210 leukémiánál vizsgáltuk, mert a P388 leukémia tulságosan érzékeny az adriamicinre, és éppen ezért nehéz az új származékok előnyösebb tulajdonságait megállapítani.

A 2. táblázatban közölt adatok két független kísérletben mutatják, hogy a 4'-O-metiladriamicin hatékonyabb mint az adriamicin: ez az új származék 4,4 és 6,6 mg/kg dózisban az életbenmaradás esélyét 130-tól 212 %-ig növelte, szemben az adriamicinnel, amely az optimális nem toxikus adag mellett /6,6 mg/kg/ növelte 75 %-al az életbenmaradást.

A 4'-O-metiladriamicinnek az adriamicinnel szemben mutatott nagyobb hatékonysága nagy jelentőségű. A 4'-epi-4'-O-metiladriamicin hasonló nagyságrendű daganatgátló hatékonyságot mutat mint az adriamicin, de toxicitása kisebb.

Összefoglalva, az itt közölt eredmények azt mutatják, hogy az aminocukor 4'-helyzetű hidroxilcsoportjának helyette-

sítése metoxilcsoporttal adriamicin esetében nem várt daganatgátló hatás növekedéssel járt; a 4' szubsztituens epimerizációja csökkenti az átlagos toxicitást, mint azt daganatos egereknél tapasztaltuk.

1. táblázat

P388 leukémiával szembeni hatékonyság

Vegyület	Adag /mg/kg/	T/C ¹ %	toxicitás miatt elpusztult/összes
Daunomicin	2,9	169	
	4,4	169	2/10
	6,6	160	7/10
4'-O-metildaunomicin	2,9	156	
.HCl	4,4	191	3/10
	6,6	139	7/10
4'-epi-4'-O-metildau- nomicin	4,4	150	
.HCl	10,0	143	
	20,0	174	
	40,0	34	9/9

¹ A kezelt egerek átlagos túlélési ideje, a kontroll egyedek túlélési idejéhez viszonyítva, százalékban.

2. táblázat

L1210 leukémiával szembeni hatékonyság

Vegyület	Adag /mg/kg/	T/C %		toxicitás miatt elpusztult/összes
		1. pl.	2. pl.	
adriamicin	4,4	169		
	6,6	175	175	
	10,0	187	187	3/20
4'-O-metiladriami- cin .HCl	4,4	287	312	
	6,6	231	275	1/20
	10,0	75	62	17/18
4'-epi-4'-O-metilad- riamicin .HCl	6,6	169		
	10,0	187		
	15,0	181		2/10
	22,5	87		9/10

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (IA) általános képletű vegyületek, illetőleg azok hidrokloridjainak előállítására, amelyben R jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és X jelentése (1) vagy (2) képletű csoport, azzal j e l l e m e z v e, hogy daunomicinont 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido-L-lixo-hexapiranozil-kloriddal, vagy 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido- α -L-arabino-hexapiranozil-kloriddal kondenzálunk, és a kapott N-trifluoracetyl-csoporttal védett glikozidról az N-trifluoracetyl védő-csoportot gyenge alkalikus hidrolizissel eltávolít-

juk, és a kapott szabad glikozid bázist kívánt esetben metanolos sósavval hidrokloriddá alakítjuk, melyet kívánt esetben kloroformban brómmal reagáltatunk, a 14-brómszármazékot nátriumformiát vizes oldatában szobahőmérsékleten elhidrolizáljuk és a kapott antraciklin glikozidot szabad bázis alakjában elkülönítjük vagy hidrokloriddá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1977. december 22.)

2. Eljárás az (IA) általános képletű vegyületek, illetőleg azok hidrokloridjainak előállítására, amelyben

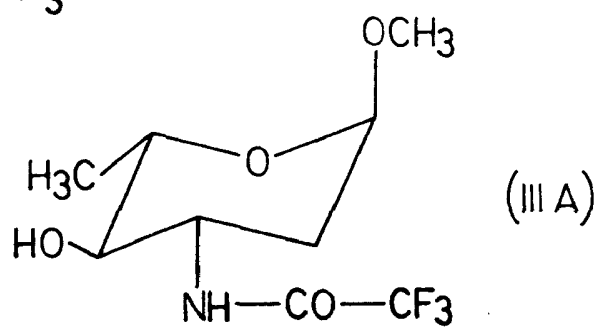
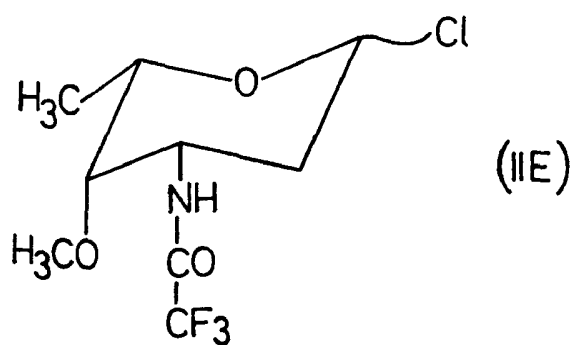
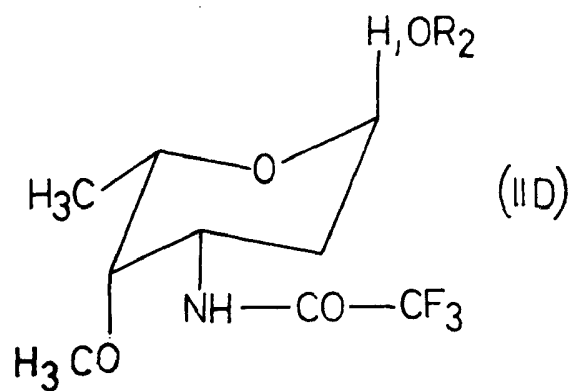
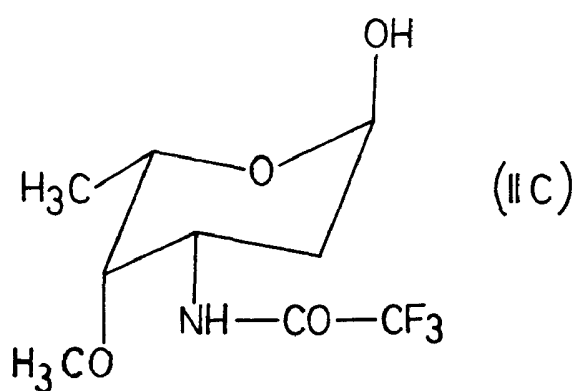
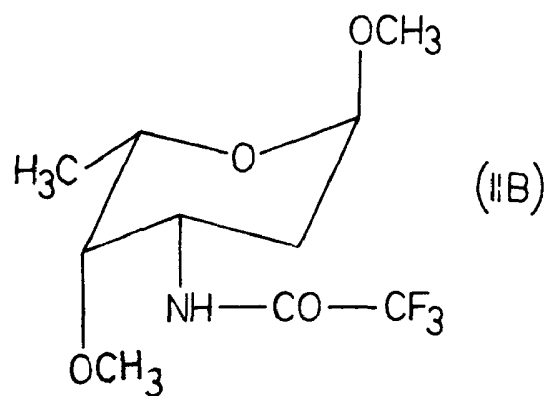
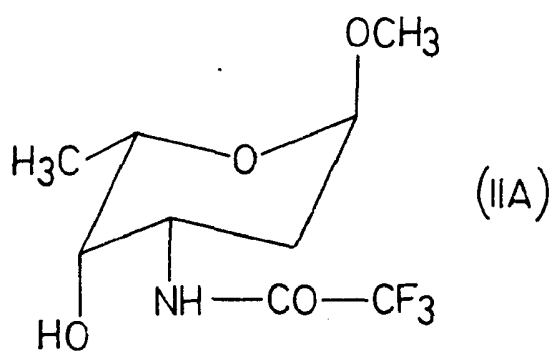
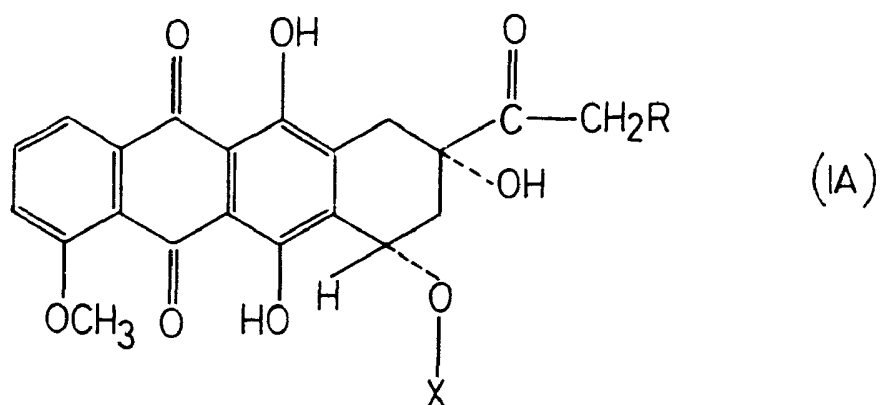
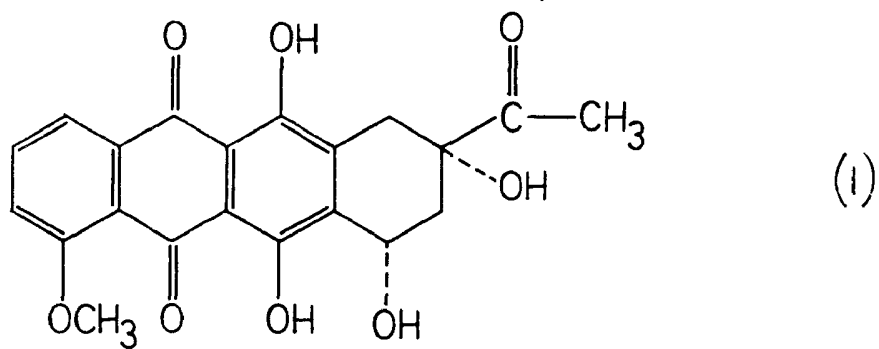
R jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és

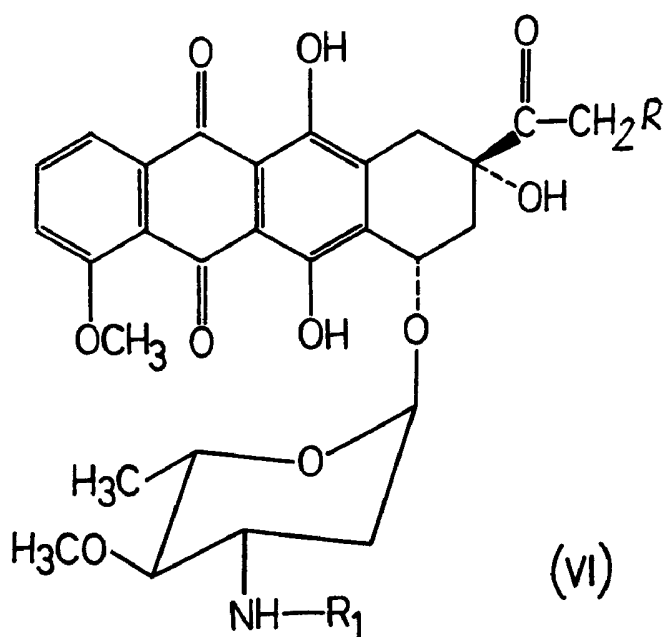
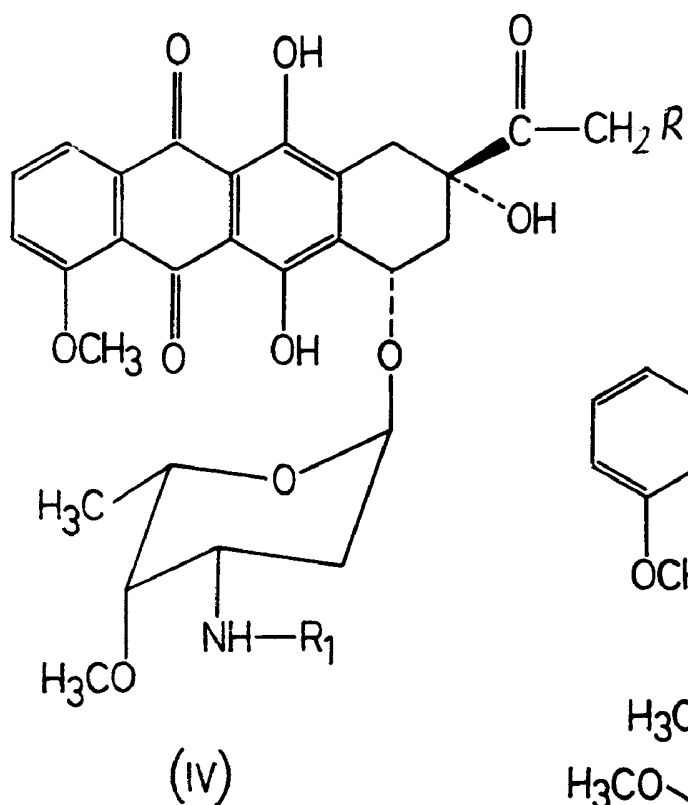
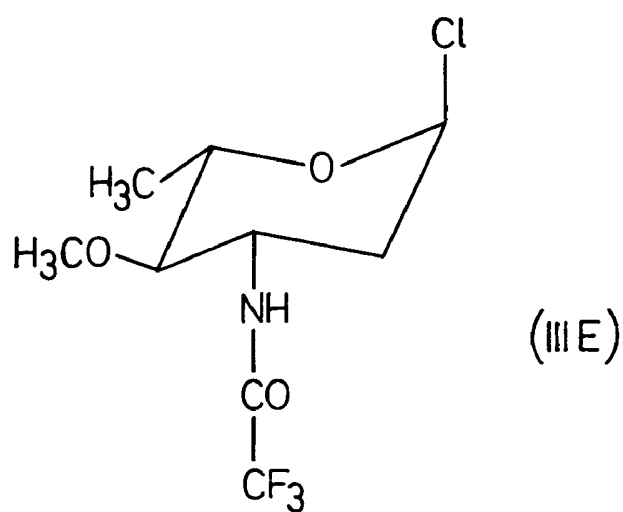
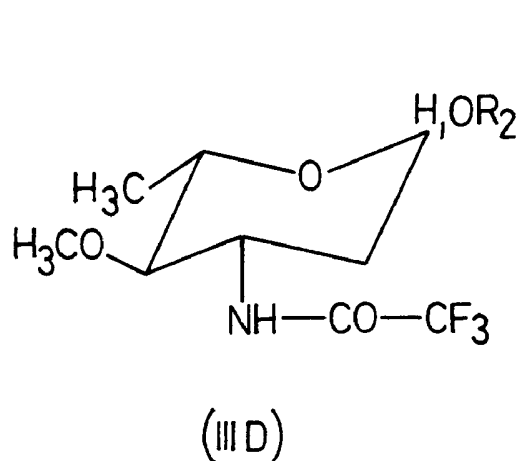
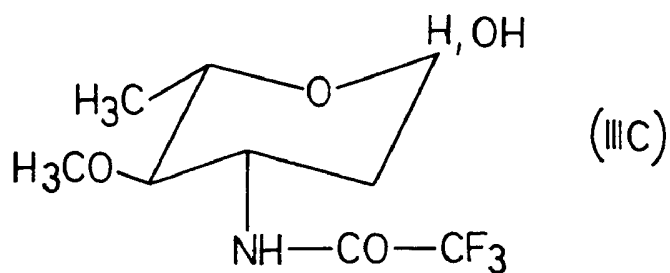
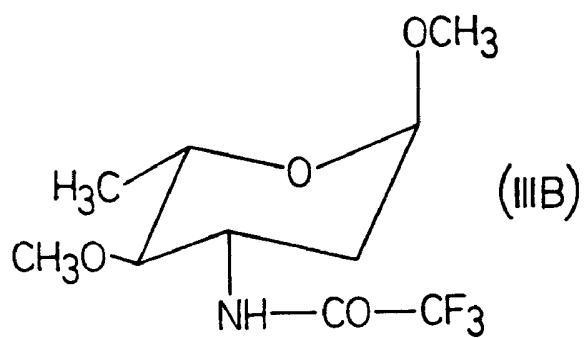
X jelentése (1) képletű csoport,

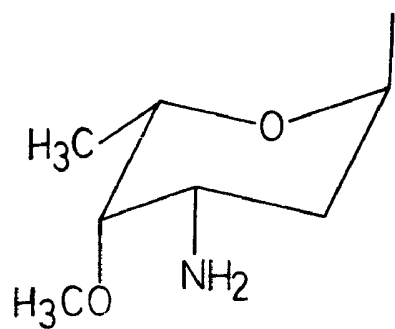
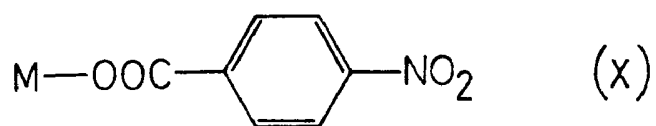
azzal j e l l e m e z v e, hogy daunomicinont 2,3,6-tridezoxi-4-O-metil-3-trifluoracetamido-L-lixo-hexapiranozil-kloriddal

kondenzálunk, és a kapott N-trifluoracetil-csoporttal védett glikozidról az N-trifluoracetil védő-csoportot gyenge alkalikus hidrolizissel eltávolítjuk, és a kapott szabad glikozid bázist kívánt esetben metanolos sósavval hidrokloriddá alakítjuk, melyet kívánt esetben kloroformban brómmal reagáltatunk, a 14-brómszármazékot nátriumformiát vizes oldatában szobahőmérsékleten elhidrolizáljuk, és a kapott antraciklin glikozidot szabad bázis alakjában elkülönítjük vagy hidrokloriddá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1976. december 22.)

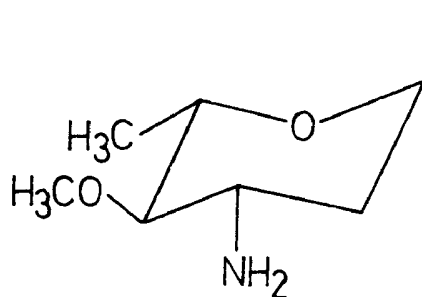
4 db rajz



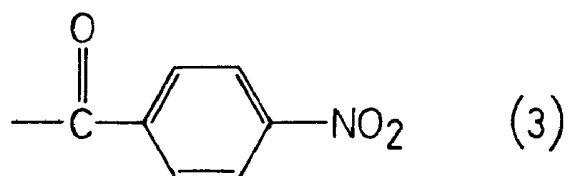




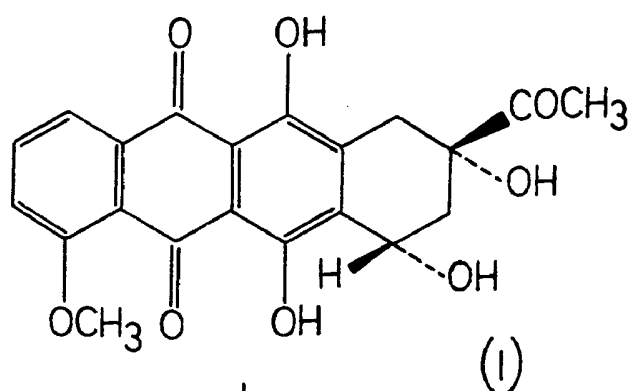
(1)



(2)



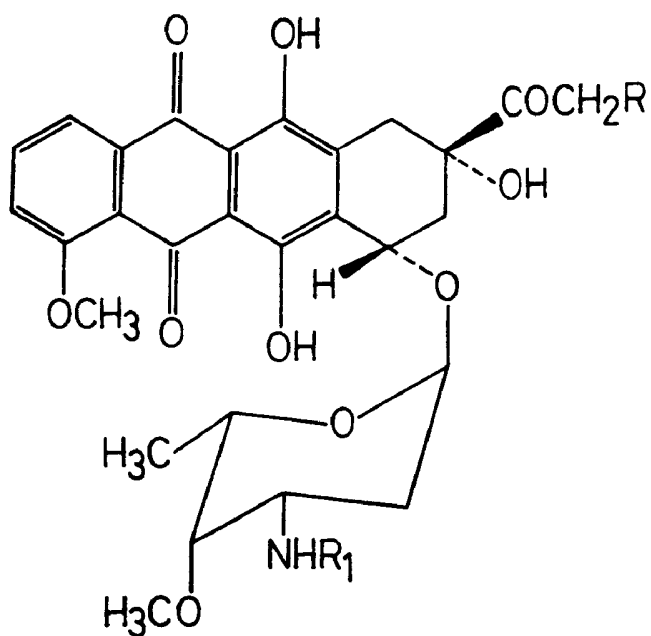
A reakcióvázlat



(I)

+ (II E)

+
(III E)



A reakcióvázlat folytatása

