РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 440 363** (13) **C2**

(51) МПК
C07H 15/24 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008124183/04, 19.12.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.12.2006

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
20.12.2005 US 60/751,765
18.12.2006 US 11/612,322

(43) Дата публикации заявки: **27.01.2010** Бюл. № 3

(45) Опубликовано: **20.01.2012** Бюл. № **2**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 3,445,068, 17.08.1987. US 5,874,550 A, 23.02.1999. RU 2003117429 A, 10.12.2004.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **21.07.2008**

(86) Заявка PCT:
US 2006/062286 (19.12.2006)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2007/076345 (05.07.2007)

Адрес для переписки:
117342, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 65, корп. 4, кв. 34, И.Л. Стояченко

(72) Автор(ы):
ЗАБУДКИН Александр (UA),
МАТВИЕНКО Виктор (UA),
МАТВЕЕВ Алексей (UA),
ИТКИН Александр (US)

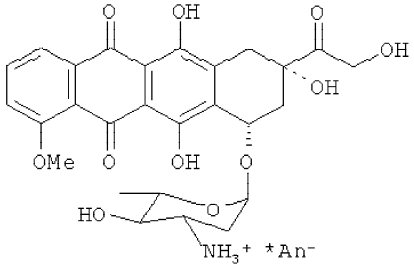
(73) Патентообладатель(и):
СОЛЮКС КОРПОРЕЙШЕН (US)

RU 2440363 C2

(54) СИНТЕЗ ЭПИРУБИЦИНА ИЗ 13-ДИГИДРОДАУНОРУБИЦИНА

(57) Реферат:

Изобретение описывает способ получения антрациклина, представленного Формулой (1)



Формула 1

из 13-даунорубицинола путем ацилирования. N-трифторацетил-13-даунорубицинол взаимодействует с апротонным растворителем и ацилирующим агентом с образованием промежуточной сульфокси соли, которую обрабатывают сильным основанием для получения 4'-кето-N-трифторацетилдаунорубицина. 4'-кето-N-трифторацетил-даунорубицин взаимодействует с восстановителем, таким как боргидрид щелочного металла, для получения N-трифторацетил-4'-эпидаунорубицина. N-трифторацетил-4'-эпидаунорубицин гидролизуют в щелочном растворе для получения промежуточного соединения. Промежуточное соединение вступает в реакцию с галогенизирующим агентом для получения 14-Hal-производного. 14-Hal

производное гидролизуют в присутствии формиата щелочного металла для получения требуемого конечного продукта. Технический результат: описан новый способ получения эпирубицина, который отличается высоким выходом конечного продукта. 2 н. и 15 з.п. ф-лы.

RU 2440363 C2

RU 2440363 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 440 363** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07H 15/24 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008124183/04, 19.12.2006**

(24) Effective date for property rights:
19.12.2006

Priority:
(30) Priority:
20.12.2005 US 60/751,765
18.12.2006 US 11/612,322

(43) Application published: **27.01.2010** Bull. 3

(45) Date of publication: **20.01.2012 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **21.07.2008**

(86) PCT application:
US 2006/062286 (19.12.2006)

(87) PCT publication:
WO 2007/076345 (05.07.2007)

Mail address:
117342, Moskva, ul. Miklukho-Maklaja, 65, korp. 4, kv. 34, I.L. Stojachenko

(72) Inventor(s):
ZABUDKIN Aleksandr (UA),
MATVIENKO Viktor (UA),
MATVEEV Aleksej (UA),
ITKIN Aleksandr (US)

(73) Proprietor(s):
SOLJuKS KORPOREJShEN (US)

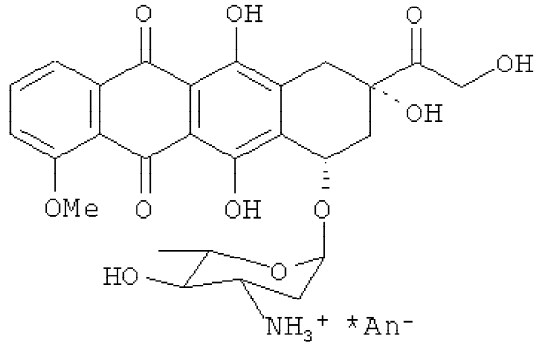
RU 2440363 C2

(54) SYNTHESIS OF EPIRUBICIN FROM 13-DIHYDRODAUNORUBICIN

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention describes a method of producing anthracycline of formula (1)



1

from 13-daunorubicin via acylation. N-trifluoroacetyl-13-duanorubicin reacts with an aprotic solvent and an acetylation reagent to form an intermediate sulphoxy salt which is treated with a strong base to obtain 4'-keto-N-trifluoroacetyl daunorubicin. The 4'-keto-N-trifluoroacetyl daunorubicin reacts with a reducing agent such as a boron hydride of an alkali metal to obtain N-trifluoroacetyl-4'-epidaunorubicin. The N-trifluoroacetyl-4'-epidaunorubicin is hydrolysed in an alkaline solvent to obtain an intermediate compound. The intermediate compound reacts with a halogenation agent to obtain a 14-Hal-derivative. The 14-Hal-derivative is hydrolysed in the presence of a formate of an alkali metal to obtain the required end product.

EFFECT: novel method of obtaining epirubicin is described, which is characterised by high output of the end product.

17 cl, 5 ex

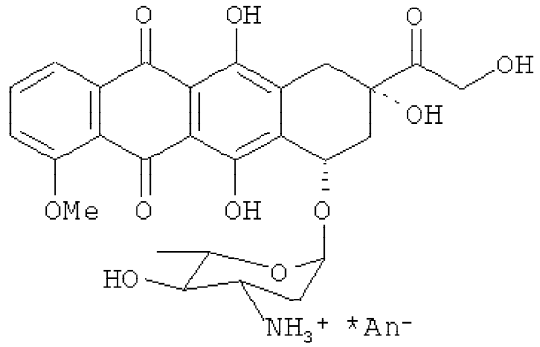
RU 2440363 C2

Заявки, имеющие отношение к данному изобретению

В соответствии с разделом 119(e) Кодекса законов США (35 U.S.C.) и другими применимыми законами данная заявка включает преимущества предварительной заявки США №60/751765, поданной 20 декабря 2005. Таким образом, предварительная заявка США №60/751765 во всей своей полноте включена в данную заявку в виде ссылки.

Область техники

Данное изобретение относится к химическим способам, используемыми для получения антрациклинов, соединений, используемых в качестве противоракового лекарства при химиотерапии. Более конкретно, данное изобретение относится к способам получения антрациклинов Формулы (1) (где An^- является анионом любой сильной кислоты, например, в случае 4'-эпирубицина An^- является Cl^-).

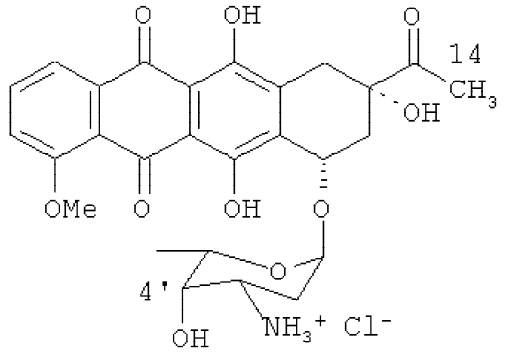


Формула 1

Уровень техники

Антрациклины образуют одну из крупнейших групп (семейств) природных биологически активных соединений. Было показано, что несколько членов этого семейства обладают терапевтической (клинической) эффективностью в качестве противоопухолевых агентов. Эти соединения включают, например, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, эпирубицин, пирарубицин, зорубицин, акларубицин и карминомицин. Было показано, в частности, что эти соединения полезны при лечении карциномы молочной железы, острого лимфолейкоза и нелимфоцитарной лейкемии (non-lymphocytic leukemia), хронического лимфолейкоза, лимфомы, не являющейся лимфомой Ходжкина (non-Hodgkin's lymphoma), и других солидных злокачественных опухолей.

Антрациклиновые антибиотики обладают очень высокой противоопухолевой активностью, что позволяет эффективно использовать их для лечения широкого спектра опухолей. Исходным материалом для синтеза большинства антрациклиновых антибиотиков является даунорубицин в форме, представленной Формулой (2). Эпирубицин Формулы (1) отличается от даунорубицина, получаемого микробиологическим способом, наличием 14-оксиметильной группы и экваториальной ориентацией HO-4'-C.



Формула 2

Превращение даунорубицина в эпирубицин осуществляют путем окисления 4'-гидроксильного фрагмента в кетон, что сопровождается потерей оптического центра, и дополнительного стереоспецифического восстановления (в требуемой конформации) с последующим превращением эпи-даунорубицина в эпи-рубицин бромированием 14-CHз-(CO)- фрагмента и гидролизом полученного 14-CH_2Br-фрагмента в -(CO)-CH_2OH радикал. Этот процесс схематически показан на Схеме 1 ниже.

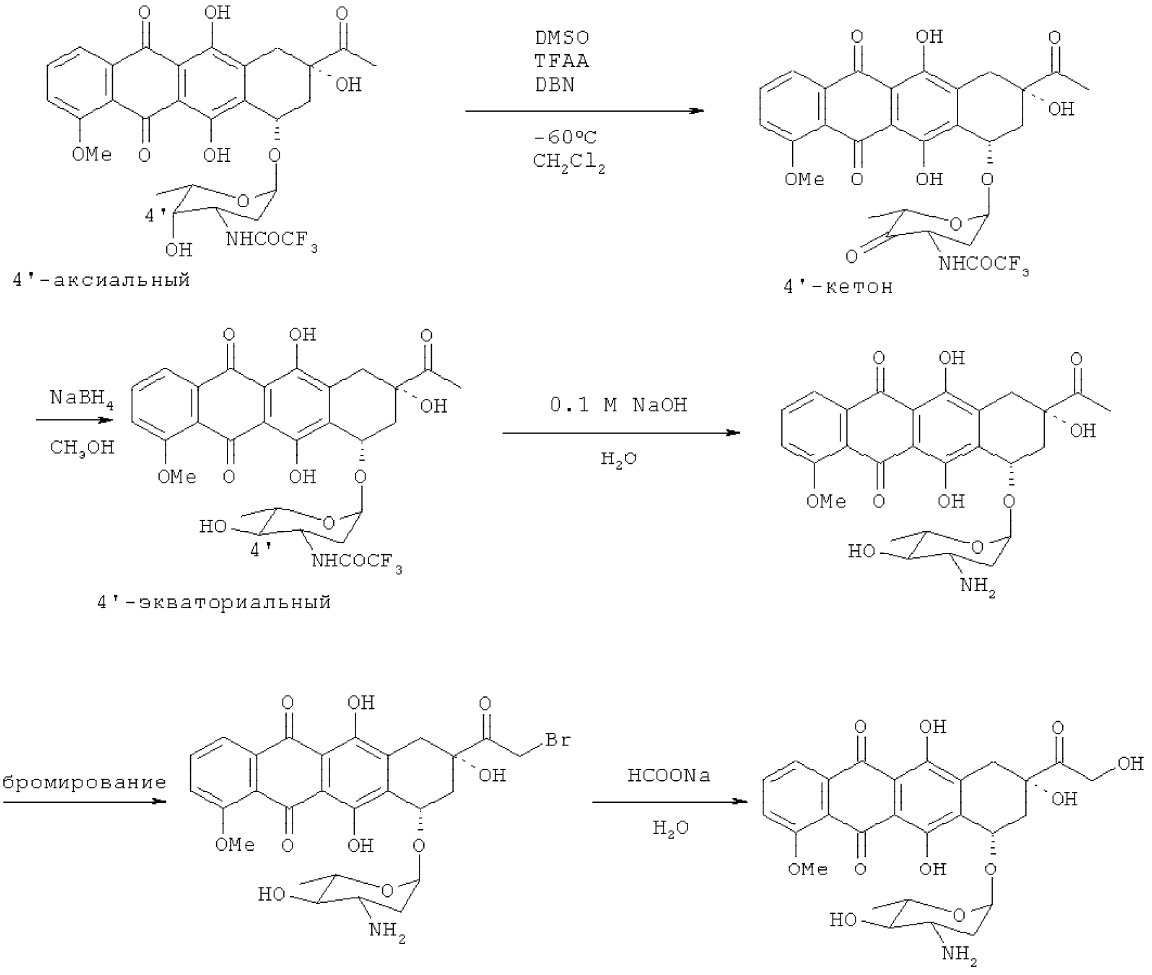


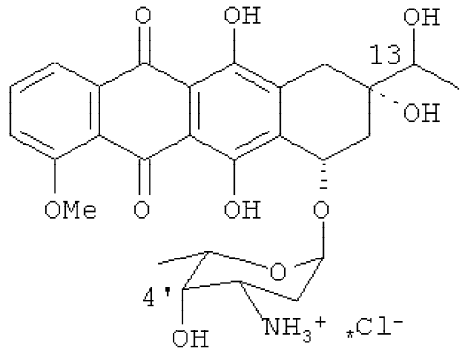
СХЕМА 1

Частично этот синтез был разработан Фармиталия (Farmitalia), как описано в патенте США №4345068 на имя Suarato и др. Ранее были описаны и другие способы синтеза эпи-даунорубицина, см., например, патент США №5945518 на имя Bigatti и др., патент США №5874550 на имя van der Rijst и др. Однако во всех существующих способах синтеза эпи-даунорубицина используется один и тот же исходный материал,

а именно, даунорубицин Формулы (2).

Раскрытие изобретения

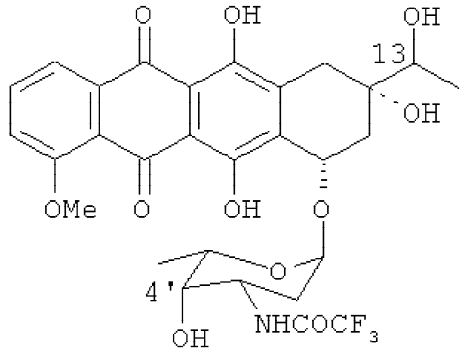
Данное изобретение направлено на создание новаторского способа получения эпирубицина с использованием нового исходного материала для синтеза. Конкретнее, новым исходным материалом является 13-даунорубицинол (13-дигидродаунорубицин, представленный Формулой (3)). Ключевое различие между даунорубицинолом и даунорубицином состоит в наличии гидроксильной группы в положении 13 антрациклинового ядра в отличие от 13-кето группы.



Формула 3

Согласно данному изобретению новый способ включает следующие стадии:

(1) первой стадией нового процесса является селективное введение защитной группы по амино-группе гликозидной части антибиотика, как показано Формулой (4); 13-OH и 4'-OH группы предпочтительно остаются немодифицированными.



Формула 4

(2) вторая стадия процесса включает окисление 13-OH и 4'-OH групп в соответствующие кетоны путем обработки N-трифторацетил-13-даунорубицинола Формулы (4) диметилсульфоксидом, активированным различными ацилирующими агентами (AcX), для получения соединения Формулы (5):

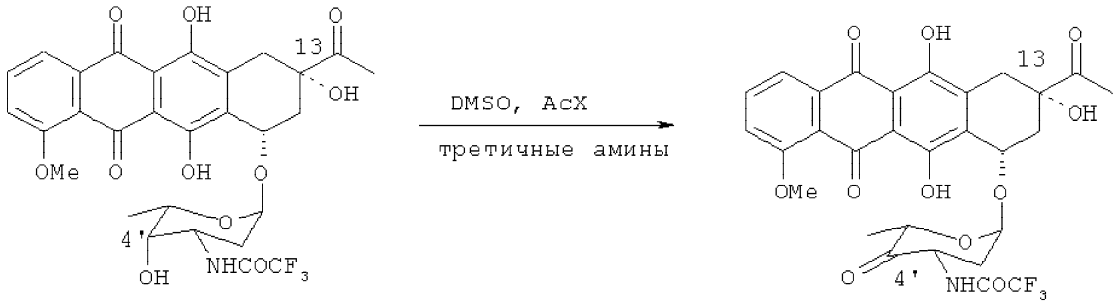
AcX = $PySO_3$, $SOCl_2$, $PHal_3$, $POHal_3$; Hal=Cl, Br;

Ac = AlkCO; OC-$(CH_2)_n$CO, n=0-4; $AlkSO_2$; ArCO; $ArSO_2$,

Alk = алкил или галогеналкильный радикал;

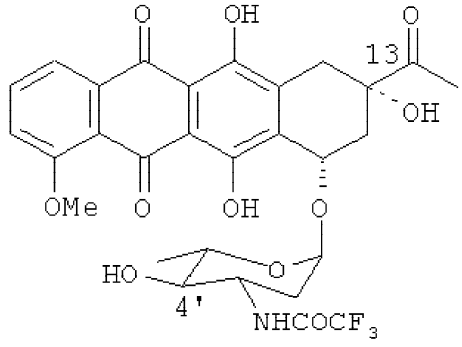
Ar = фенил или замещенный фенильный радикал;

X=Cl, Br, I, OAc.



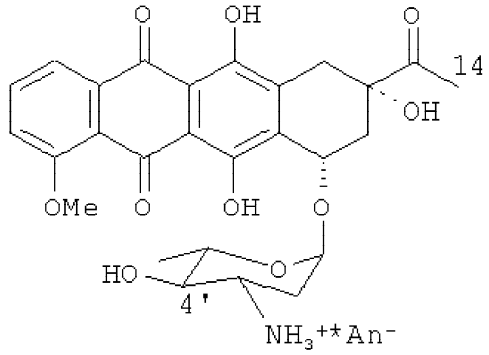
Формула 5

(3) в ходе третьей стадии 4'-кето группу 4'-кето-N-трифторацетил-даунорубицина Формулы (5) восстанавливают для получения экваториальной 4'-OH группы без модификации 13-кето группы. Реакцию осуществляют путем взаимодействия 4'-кето-N-трифторацетил-даунорубицина с восстановителем, таким как производное боргидрида щелочного металла $MHBL_3$, где M=Li, Na, K; L=AlkO, AlkCOO, ArCOO (Alk = Me, Et, n-Pr, все, $-(CH_2)_n$, n=0-4; Ar=Ph или замещенный Ph=Ph-Alk, с получением N-трифторацетил-4'-эпи-даунорубицина Формулы (6).



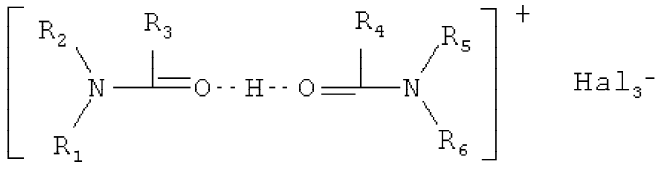
Формула 6

(4) гидролиз N-трифторацетил-4'-эпи-даунорубицина в щелочном растворе для получения производного Формулы (7).



Формула 7

(5) галогенирование 4'-эпи-даунорубицина Формулы (7) в положение C14 осуществляют реакцией с комплексными галогенидами Формулы (8):

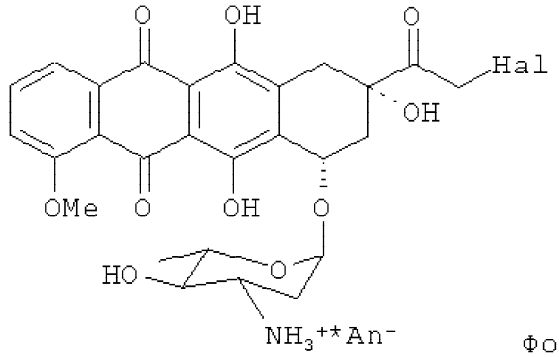


Формула 8

где радикалы от R_1 до R_6 являются H или углеводородными радикалами, содержащими от 1 до 4 углеродных атомов в цепи (C_1-C_4); Hal является Cl, Br, I.

(6) полученное 14-Hal-производное Формулы (9) (где Hal является Cl, Br или I; и An^-

представляет собой анион сильной кислоты) гидролизуют хорошо известными способами в присутствии формиата щелочного металла с получением в конечном итоге продукта Формулы (1).



Формула 9

Детальное раскрытие изобретения

Согласно данному изобретению способ получения эпирубицина с использованием даунорубицинола в качестве исходного соединения включает следующие стадии.

I. Синтез N-трифторацетил-13-даунорубицинола

N-TFA-13-даунорубицинол получают из 13-даунорубицинола путем ацилирования последнего ангидридом трифторуксусной кислоты в сухих апротонных растворителях, не смешивающихся с водой, предпочтительно в дихлорметане, с последующим мягким гидролизом полученного амидоэфира в двухфазной системе, содержащей водный раствор основания и органический раствор амидоэфира, с получением N-TFA-даунорубицинола (как показано на схеме 2 ниже).

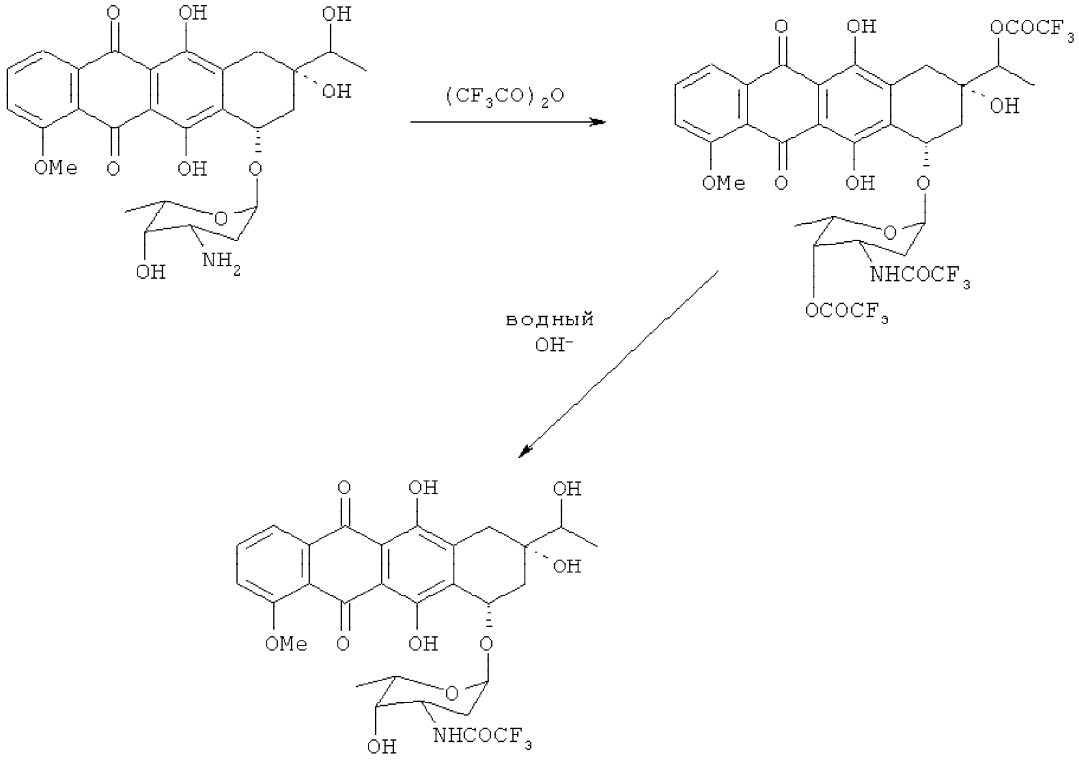
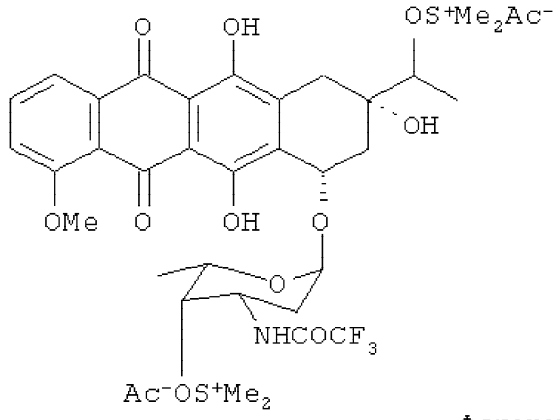


СХЕМА 2

II. Синтез 4'-кето-N-трифторацетилдаунорубицина

4'-кето-N-TFA-даунорубицин получают путем взаимодействия N-TFA-13-даунорубицинола с диметилсульфоксидом, активированным различными ацилирующими агентами (AcX). N-TFA-13-даунорубицинол превращают в его

сульфокси соль (4), которая в дальнейшем расщепляется на 4'-кето-N-TFA-даунорубицин, представленный Формулой (10), помимо других продуктов.



Формула 10

При определенных условиях выход искомого кетона может превышать 85% (см. Схему 3).



Подпись к Схеме 3:

AcX = $PySO_3$, $SOCl_2$, $PHal_3$, $POHal_3$; Hal = Cl, Br;

Ac = AlkCO, OC-$(CH_2)_n$-CO n=0÷4, $AlkSO_2$, ArCO Ar SO_2

Alk = алкильный или галогеналкильный радикал,

Ar = фенильный или замещенный фенильный радикал.

X=Cl, Br, I, OAc.



R_7, R_8, R_9 = алкил или циклоалкил;

R_8, R_9 = -$(CH_2)_n$-, где n=3-6. циклический или полициклический сильно основной амин, например, DBU, хинуклидин.

Апротонный растворитель = неводный апротонный растворитель, например, диметилсульфоксид (DMSO), диметилацетамид (DMAA), гексаметилфосфорамид (HMPA), дихлорметан (DCM) и другие галогеноалканы, ароматические углеводороды и их смесь.

Реакцию проводят при температурах от -80°C до 0°C; более оптимально при -70±5°C. Увеличение температуры, при которой проводят реакцию, значительно увеличивает количество побочных продуктов (примесей).

III. Синтез 4'-эпи-N-трифторацетилдаунорубицина

4'-эпи-N-трифторацетилдаунорубицин синтезируют с помощью стереоспецифического восстановления 4'-кето-N-TFA-даунорубицина в экваториальной конформации боргидридом натрия (L=H).

Эта реакция (см. Схему 4) повышает выход желаемого эпимера до более чем 90%. Однако использование этого восстановителя также ведет к восстановлению 13-кето-группы агликонового фрагмента молекулы с образованием N-TFA-даунорубицинола.

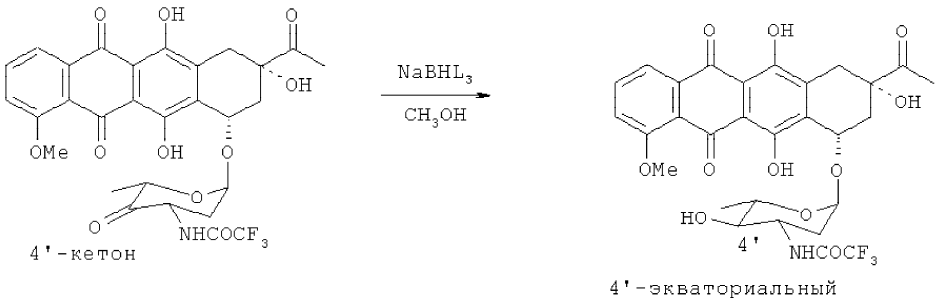


СХЕМА 4

Альтернативно, восстановителем может быть боргидрид натрия с L≠H; в частности L=AlkO (Alk = Me, Et, n-Pr или все); AcO (Ac = CR_3CO, R=H, Hal). Использование такого боргидрида снижает его восстановительную способность, улучшая таким образом как регио-, так и стереоселективность реакции.

Реакцию проводят в растворителе, не подверженном восстановлению, таком как спирты, эфиры, углеводороды и галогенированные углеводороды, а также их смеси, предпочтительно в метаноле. Реакцию проводят при температуре от -35°C до 10°C и более предпочтительно при -20±5°C.

Превращение 4'-эпи-N-TTA-даунорубицина в 4'-эпи-даунорубицин при удалении трифторацетильной защитной группы у 4'-эпи-N-TFA производных антрациклинов достигается путем обработки водной щелочью, имеющей pH 10-13, при температуре от 0°C до 40°C, предпочтительно при 20±5°C.

IV. Превращение 14-CH_3 радикала агликонового фрагмента 4'-эпи-даунорубицина в 14-CH_2OH

Галогенирование 4'-эпи-даунорубицина с получением продукта Формулы (6), показанное на Схеме (5), осуществляют с использованием комплексных галогенидов в качестве галогенизирующих агентов. Такой подход позволяет снизить количество стадий синтеза, а также увеличивает выход и чистоту конечного продукта.

В качестве растворителей для этой реакции используются амиды, простые эфиры и их смеси, предпочтительно диметилформамид и тетрагидрофуран.

Реакцию проводят при температуре 20-60°C в течение 2-20 часов; предпочтительно при 50°C в течение 3 часов. Полученное 14-галоген производное Формулы (9) гидролизуют в водном растворе ацетона в присутствии солей карбоновых кислот, предпочтительно формиата натрия, pH 2.5-5.5. В результате получают конечный продукт Формулы (1).

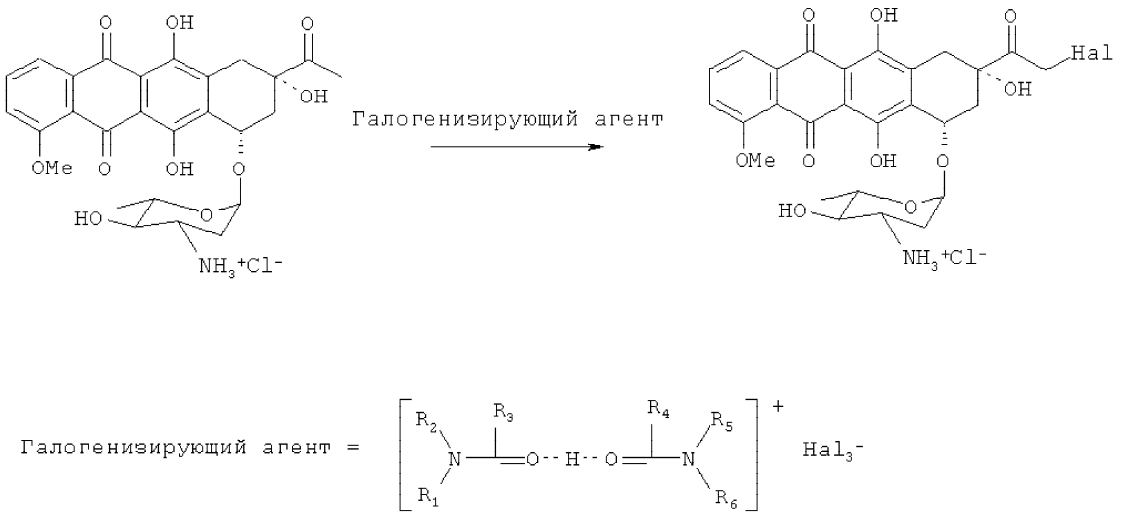


СХЕМА 5

ПРИМЕР 1

(a) 5 грамм 13-дигидродаунорубицина Формулы (3) суспендируют в 200 мл дихлорметана (DCM) и охлаждают до 0°C. Ангидрид трифторуксусной кислоты в DCM (8 мл: 15 мл) добавляют медленно, по каплям в течение 1 часа при интенсивном перемешивании суспензии.

(b) Полученную смесь выдерживают при 0°C еще в течение 0.5 часа, после чего выливают в 250 мл дистиллированной воды, перемешивают и отделяют органический слой.

(c) К полученному органическому слою добавляют 200 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и оставляют смесь при интенсивном перемешивании при комнатной температуре на 24 часа для осуществления гидролиза и получения раствора 3'-N, 4',13-ди-O-три-трифторацетилдаунорубицинола.

(d) После завершения гидролиза (контролируется жидкостной хроматографией высокого давления, HPLC) органический слой отделяют и упаривают при пониженном давлении до полного высыхания.

(e) После упаривания получают 5 грамм N-трифторацетил-13-даунорубицинола с чистотой примерно 90% (подтверждено HPLC).

(f) N-трифторацетил-13-даунорубицинол, полученный на стадии (e) ПРИМЕРА 1, используют на следующей стадии синтеза, описанной в ПРИМЕРЕ 2, без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 2

(a) 8 мл DMSO растворяют в 100 мл DCM и охлаждают до -60°C при перемешивании. Затем к раствору добавляют 2 мл оксалилхлорида в 5 мл DCM и инкубируют при -60°C в течение 40 минут для получения реакционной смеси.

(b) 5 грамм N-трифторацетил-13-даунорубицинола растворяют в 50 мл DCM и добавляют в реакционную смесь в течение 20 минут, поддерживая температуру в интервале -60±5°C. После этого реакционную смесь инкубируют в течение 1 часа.

(c) В реакционную смесь добавляют 10 мл триэтиламина при температуре не выше -60°C. Общее время взаимодействия реакционной смеси с триэтиламином составляет 10 минут.

(d) В реакционную смесь добавляют раствор 5 мл уксусной кислоты в 10 мл DCM и перемешивают в течение 2 минут.

(e) После этого реакционную смесь выливают в 300 мл дистиллированной воды,

перемешивают и отделяют органический слой. Эту стадию повторяют трижды.

(f) Органический слой упаривают на роторном испарителе при пониженном давлении.

(g) После упаривания получают 4.7 грамма 4'кето-N-трифторацетилдаунорубицина с чистотой около 85% (подтверждено HPLC).

(h) 4'кето-N-трифторацетилдаунорубицин, полученный на стадии (g) ПРИМЕРА 2, используют на следующей стадии синтеза, описанной в ПРИМЕРЕ 3. без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 3

(a) 4.7 грамма 4'кето-N-трифторацетилдаунорубицина растворяют в 180 мл тетрагидрофурана и, при перемешивании, в течение 40 минут добавляют 2.1 грамма тетраацетилборгидрида натрия. Реакционную смесь инкубируют при встряхивании в течение 1 часа при температуре в интервале 20±2°C.

(b) Реакционную массу переносят в смесь 150 мл DCM + 300 мл дистиллированной воды + 2 мл 1 M соляной кислоты и перемешивают. Органический слой отделяют и дважды промывают аликвотами по 300 мл дистиллированной воды.

(c) После упаривания получают 4.6 г 4'эпи-N-трифторацетилдаунорубицина с чистотой примерно 79% (подтверждено HPLC).

(d) Полученный неочищенный продукт подвергают очистке на препаративном хроматографе. После упаривания элюата получают 3.0 грамма 4'эпи-N-трифторацетилдаунорубицина с чистотой примерно 95% (подтверждено HPLC).

ПРИМЕР 4

3.0 грамма 4'эпи-N-трифторацетилдаунорубицина суспендируют в 200 мл дистиллированной воды при температуре 30°C, после чего добавляют 10 мл раствора 1.0 N NaOH. Смесь инкубируют в течение 30 минут, затем нейтрализуют до pH 7 раствором соляной кислоты и подвергают очистке с использованием препаративной хроматографии. После выпаривания элюата получают 2.1 грамм гидрохлорида 4'эпи-даунорубицина с чистотой около 96% (подтверждено HPLC).

ПРИМЕР 5

(a) 2.1 грамма гидрохлорида 4'эпи-даунорубицина растворяют в 70 мл диметилформамида и добавляют к смеси 2.8 грамм дибромбромата бис(диметилформамид) водорода. Смесь инкубируют при 40°C в течение 2 часов.

(b) Реакционную смесь выливают в 350 мл ацетонитрила. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают ацетонитрилом, растворитель удаляют.

(c) Твердый осадок растворяют в смеси 80 мл ацетона + 80 мл 0.25 M водного раствора бромистого водорода + 8 грамм формиата натрия. Реакционную смесь инкубируют в течение 30 часов при 35°C.

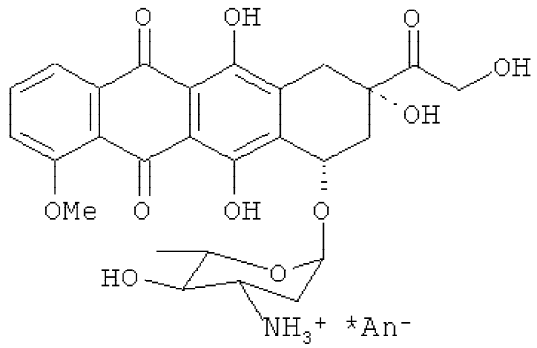
(d) Реакционную смесь подвергают препаративной хроматографии, выделяя фракцию, содержащую эпирубицин.

(e) Элюат упаривают, и остаток кристаллизуют путем добавления ацетона.

(f) Выход на этой стадии составляет 1.3 г. гидрохлорида эпирубицина с чистотой 99,8% (подтверждено HPLC).

Формула изобретения

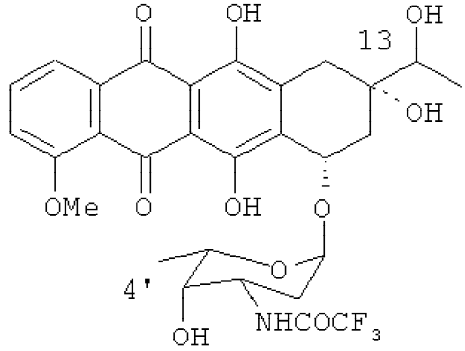
1. Способ получения антрациклина, представленного формулой (1)



Формула 1

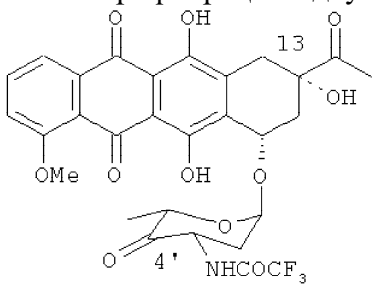
из 13-дигидродаунорубицина(даунорубицинола), включающий:

(a) получение N-трифторацетил-13-даунорубицинола, представленного формулой (4)



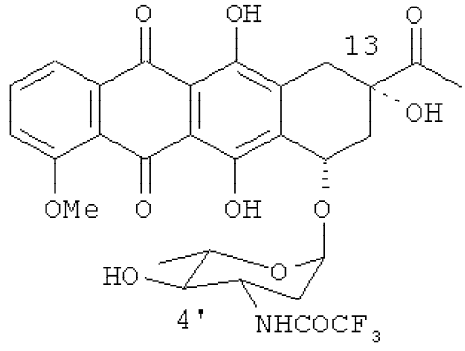
Формула 4

(b) взаимодействие N-трифторацетил-13-даунорубицинола с апротонным растворителем и ацилирующим агентом для получения промежуточной сульфоксисоли и обработку промежуточной сульфоксисоли сильным основанием для получения 4'-кето-N-трифторацетилдаунорубицина формулы (5)



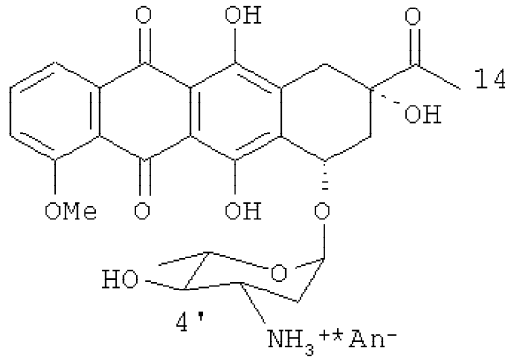
Формула 5

(c) взаимодействие 4'-кето-N-трифторацетилдаунорубицина с боргидридом щелочного металла для получения N-трифторацетил-4'-эпи-даунорубицина, представленного формулой (6)



Формула 6

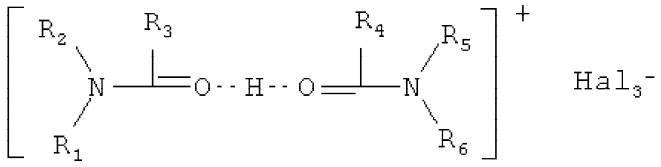
(d) гидролиз N-трифторацетил-4'-эпи-даунорубицина в щелочном растворе для получения соединения, представленного формулой (7)



Формула 7

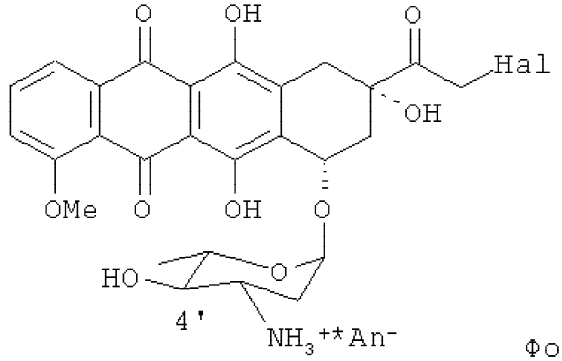
где An^- является анионом сильной кислоты;

(e) взаимодействие соединения формулой (7) с галогенизирующим агентом, представленным формулой (8)



Формула 8

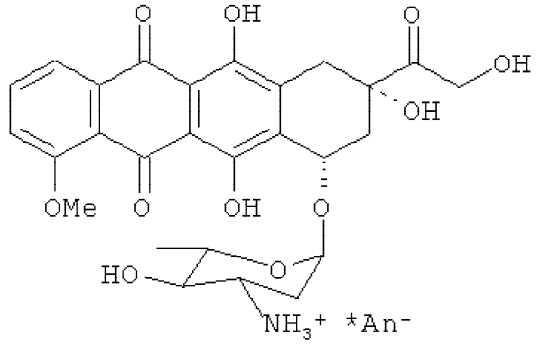
где хотя бы один из радикалов от R_1 до R_6 является H или углеводородным радикалом, содержащим от 1 до 4 атомов углерода в цепи (C_1-C_4), и Hal является Cl, Br или I, для получения соединения, представленного формулой (9)



Формула 9

где Hal является Cl, Br или I, и An^- является анионом сильной кислоты; и

(f) гидролиз соединения формулы (9) в присутствии формиата щелочного металла для получения антрациклина формулы (1)



Формула 1

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что апротонный растворитель на стадии (b) выбран из группы, включающей DMSO (диметилсульфоксид), диметилацетамид (DMAA), гексаметилфосфорамид (HMPA), ацетонитрил, DCM (дихлорметан), галогеноалканы, ароматические углеводороды и их смеси.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что ацилирующим агентом на стадии (b) является соединение AcX,

где AcX - $PySO_3$, $SOCl_2$, $PHal_3$, $POHal_3$, Hal - Cl, Br;

Ac - AlkCO, OC-$(CH_2)_n$-CO, n=0-4, $AlkSO_2$, ArCO, $ArSO_2$;

Alk - алкил или галогеналкильный радикал;

Ar - фенил или замещенный фенильный радикал; и

X - Cl, Br, I, OAc.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что боргидрид щелочного металла на стадии (c) представляет собой соединение общей формулы $MHBL_3$, где M является одним из Li, Na или K, и L является одним из AlkO, AlkCOO, ArCOO, где Alk является одним из Me, Et, n-Pr, все, -$(CH_2)_n$, n=0-4, и где Ar - Ph или замещенный Ph - Ph-Alk.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что сильным основанием на стадии (b) является третичный амин общей формулы $NR_7R_8R_9$, где N является циклическим или полициклическим третичным амином, R_7, R_8, R_9 - алкил или циклоалкил, и R_8, R_9 - -$(CH_2)_n$, где n=3-6.

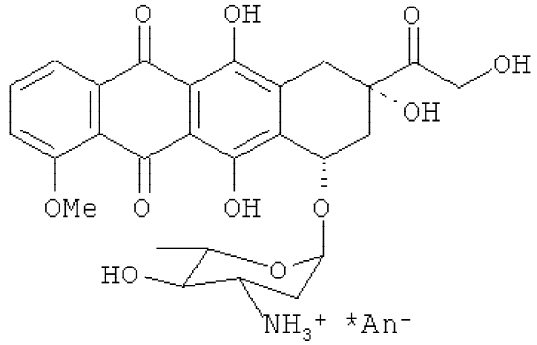
6. Способ по п.1, отличающийся тем, что стадию (b) проводят при температуре в интервале от примерно -80°C до примерно 0°C.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что реакцию с галогенизирующим агентом проводят при температуре от примерно 20°C до примерно 60°C в течение от 2 до 20 ч.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что стадия (a) включает: получение 13-даунорубицинола формулы (3), и ацилирование 13-даунорубицинола ангидридом трифторуксусной кислоты в растворителе для получения N-трифторацетил-13-даунорубицинола формулы (4), предусмотренного стадией (a).

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что растворителем является дихлорметан.

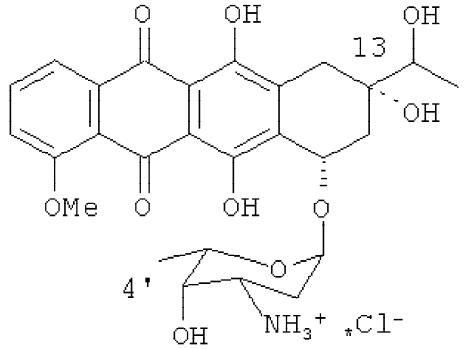
10. Способ получения антрациклина, представленного формулой (1)



Формула 1

из 13-дигидродаунорубицина, включающий:

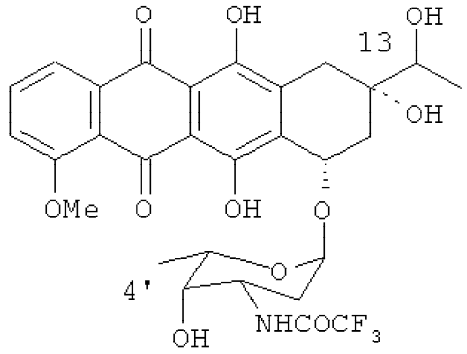
(a) получение 13-даунорубицинола, представленного формулой (3)



Формула 3

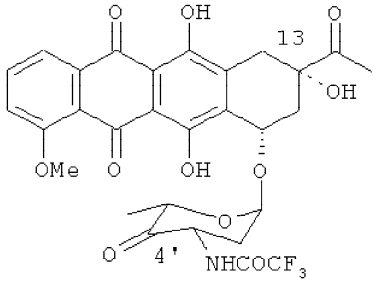
(b) ацилирование 13-даунорубицинола, полученного на стадии (a), ангидридом трифторуксусной кислоты в растворителе для получения N-трифторацетил-13-

даунорубицинола, представленного формулой (4)



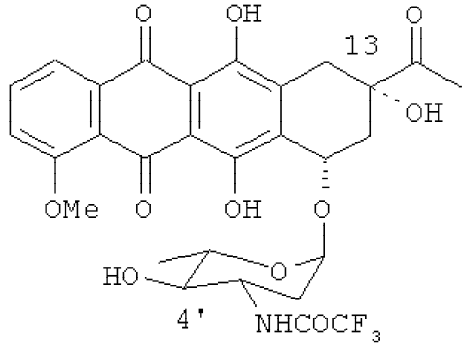
Формула 4

(d) взаимодействие N-трифторацетил-13-даунорубицинола с апротонным растворителем и ацилирующим агентом для получения промежуточной сульфоксисоли и обработка промежуточной сульфоксисоли сильным основанием для получения 4'-кето-N-трифторацетилдаунорубицина формулы (5)



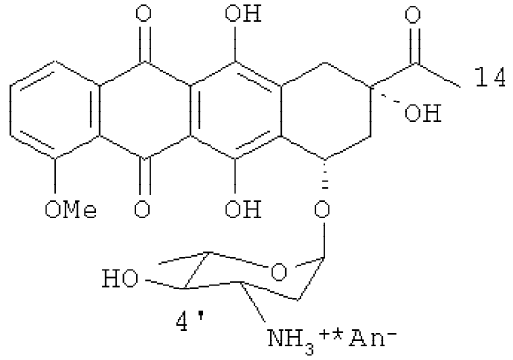
Формула 5

(e) взаимодействие 4'-кето-N-трифторацетилдаунорубицина с боргидридом щелочного металла для получения N-трифторацетил-4'-эпи-даунорубицина, представленного формулой (6)



Формула 6

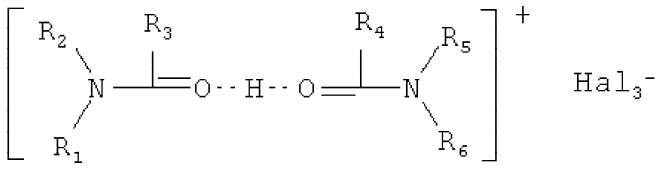
(f) гидролиз N-трифторацетил-4'-эпи-даунорубицина в щелочном растворе для получения соединения формулы (7)



Формула 7

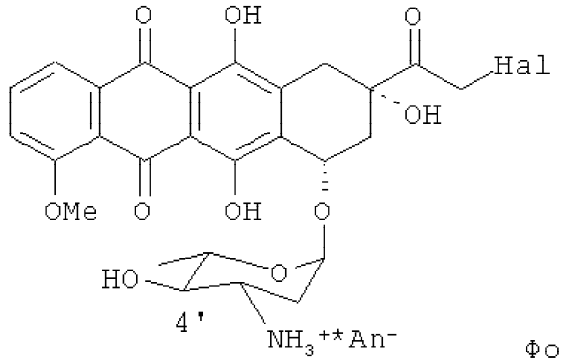
где An^- является анионом сильной кислоты;

(g) взаимодействие соединения формулы (7) с галогенизирующим агентом, представленным формулой (8)



Формула 8

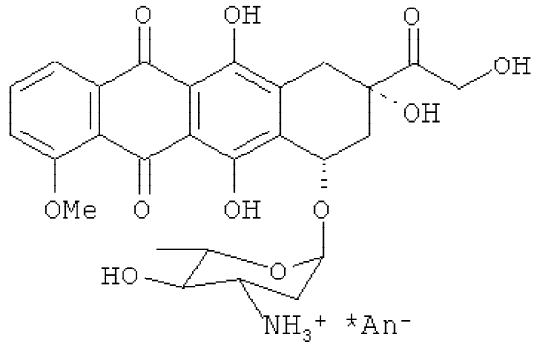
где хотя бы один из радикалов от R_1 до R_6 является H или углеводородным радикалом, содержащим от 1 до 4 атомов углерода в цепи (C_1-C_4), и Hal является Cl, Br или I, для получения соединения, представленного формулой (9)



Формула 9

где Hal является Cl, Br или I, и An^- является анионом сильной кислоты; и

(h) гидролиз соединения формулы (9) в присутствии формиата щелочного металла для получения антрациклина формулы (1)



Формула 1

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что апротонный растворитель на стадии (d) выбран из группы, включающей DMSO (диметилсульфоксид), диметилацетамид (DMAA), гексаметилфосфорамид (HMPA), ацетонитрил, DCM (дихлорметан), галогеноалканы, ароматические углеводороды и их смеси.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что ацилирующим агентом на стадии (d) является соединение общей формулы AcX,

где AcX - $PySO_3$, $SOCl_2$, $PHal_3$, $POHal_3$, Hal - Cl, Br;

Ac - AlkCO, OC-$(CH_2)_n$-CO, n=0-4, $AlkSO_2$, ArCO, $ArSO_2$;

Alk - алкил или галогеналкильный радикал;

Ar - фенил или замещенный фенильный радикал; и

X - Cl, Br, I, OAc.

13. Способ по п.10, отличающийся тем, что боргидрид щелочного металла на стадии (e) представляет собой соединение общей формулы $MHBL_3$, где M является одним из Li, Na или K, и L является одним из AlkO, AlkCOO, ArCOO, где Alk является

одним из Me, Et, n-Pr, -$(CH_2)_n$, n=0-4, и где Ar - Ph или замещенный Ph - Ph-Alk.

14. Способ по п.10, отличающийся тем, что сильным основанием на стадии (d) является третичный амин общей формулы $NR_7R_8R_9$, где N является циклическим или полициклическим третичным амином, R_7, R_8, R_9 - алкил или циклоалкил, и R_8, R_9 - -$(CH_2)_n$, где n=3-6.

15. Способ по п.10, отличающийся тем, что стадию (d) проводят при температуре в интервале от примерно -80°C до примерно 0°C.

16. Способ по п.10, отличающийся тем, что реакцию с галогенизирующим агентом проводят при температуре от примерно 20°C до примерно 60°C в течение от 2 до 20 ч.

17. Способ по п.10, отличающийся тем, что растворителем является дихлорметан.