CH 633 299 A5

(19) CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETUALE

(51) Int. Cl.³: C 07 H 15/24

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

(12) FASCICOLO DEL BREVETTO A5

(11) 633 299

(21) Numero della domanda: 1554/78

(22) Data di deposito: 13.02.1978

(30) Priorità: 22.02.1977 GB 7331/77

(24) Brevetto rilasciato il: 30.11.1982

(45) Fascicolo del brevetto pubblicato il: 30.11.1982

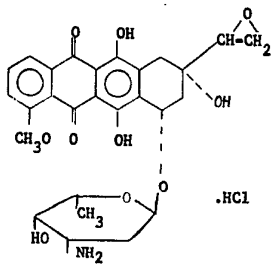
(73) Titolare/Titolari:
Società Farmaceutici Italia S.p.A., Milano (IT)

(72) Inventore/Inventori:
Segio Penco, Milano (IT)
Francesco Angelucci, Milano (IT)
Federico Arcamone, Nerviano/Milano (IT)

(74) Mandatario:
Scheidegger, Zwicky & Co., Zürich

(54) Composto antitumorale e procedimento per la sua preparazione.

(57) Agente antitumorale avente formula:

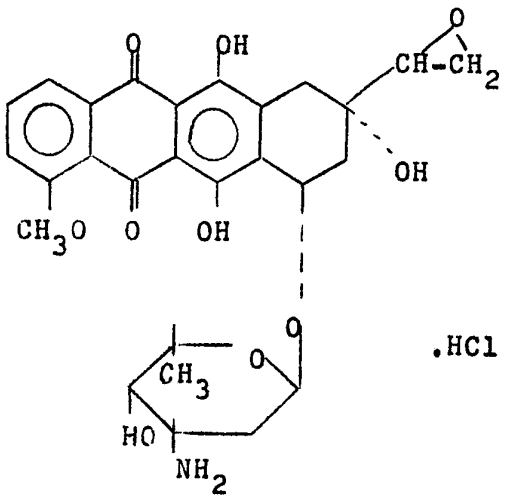


(I)

preparato facendo reagire le 9-desacetil-9-formil-N-trifluoroacetil daunorubicina con diazometano, ottenendo così un composto intermedio dal quale il composto finale desiderato viene ottenuto per blanda idrolisi alcalina.

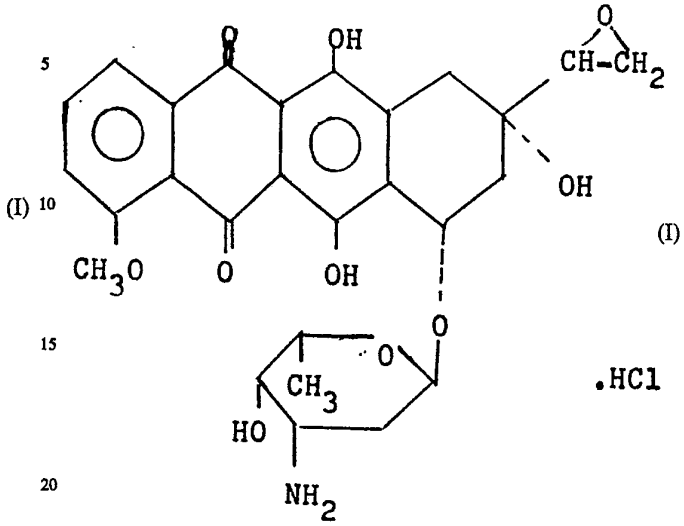
RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula:



2. Procedimento per la preparazione di un composto di formula (I) secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il composto noto 9-desacetil-9-formil-N-trifluoroacetil-daunorubicina viene sciolto in metanolo anidro e fatto reagire a temperatura ambiente con un eccesso di una soluzione eterea di diazometano per dare, dopo purificazione su silica gel, pura 9-deacetil-9-etilen ossido-N-trifluoroacetil--daunomicina mediante blanda idrolisi alcalina con una soluzione di NaOH 0,1N a circa 0°C per circa 30 minuti, si ottiene e si isola come cloridrato la desiderata 9-deacetil-9-etilen-ossido daunorubicina.

La presente invenzione si riferisce ad un nuovo efficace agente antitumorale avente formula:

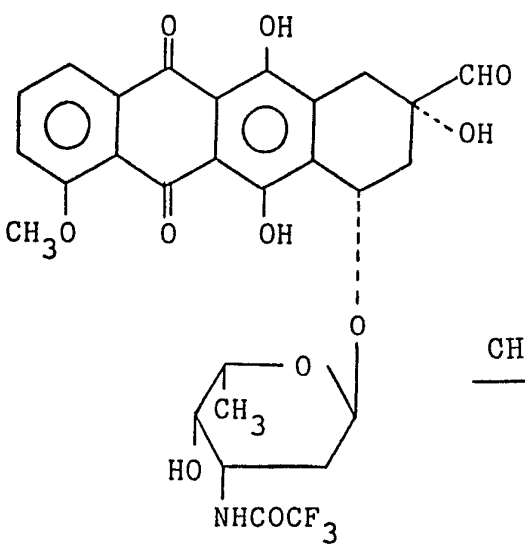


(I)

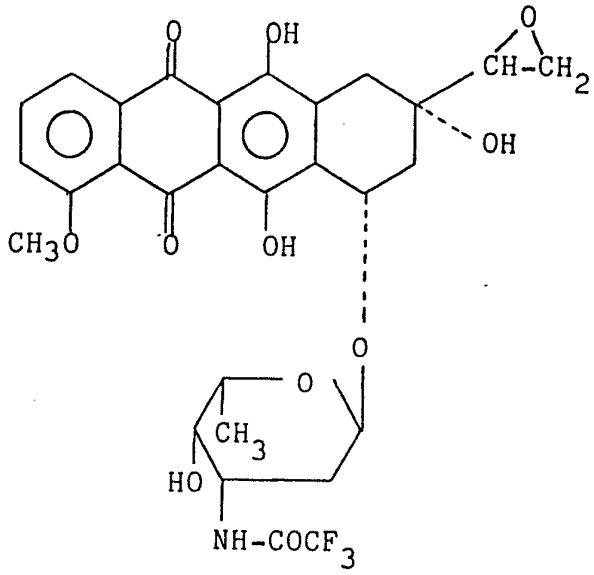
Tale composto è nuovo ed il suo impiego quale agente antitumorale non è mai stato prima descritto.

Per ottenere il composto di formula (I), il composto noto 9-desacetil-9-formil-N-trifluoroacetil-daunorubicina di formula (II) viene sciolto in metanolo anidro e fatto reagire a temperatura ambiente con un eccesso di una soluzione eterea di diazometano per dare, dopo purificazione su silica gel, pura 9-deacetil-9-etilen ossido-N-trifluoroacetil mediante blanda idrolisi alcalina con una soluzione di NaOH 0,1N a circa 0°C per circa 30 minuti, si ottiene e si isola come cloridrato la desiderata 9-deacetil-9-etilen ossido daunorubicina.

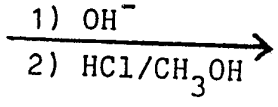
Lo schema della reazione è il seguente:

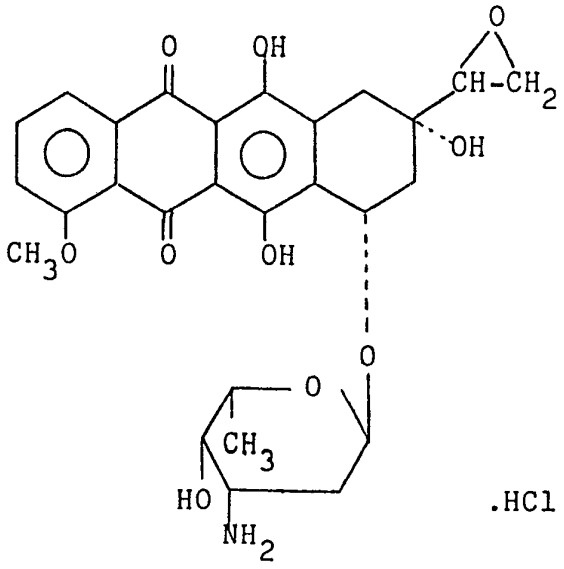


(II)



(III)





(I)

La sintesi del composto (II) è descritta nel brevetto inglese no. 1 542 920.

Il trattamento del composto di formula (II) in metanolo con un eccesso di diazometano dà l'epossiderivato di struttura (I) con buona resa. La scelta del solvente che deve essere usato è molto importante per ottenere l'epossiderivato (I) sopra menzionato. Infatti, se la reazione è effettuata in un solvente aprotico quale cloruro di metilene o cloroformio, la resa nell'epossiderivato (I) è molto bassa a causa della simultanea formazione del corrispondente derivato metil chetone.

Preferibilmente la reazione è effettuata a temperatura ambiente per 3 ore; non sono richieste altre condizioni operative.

Per esempio, una soluzione metanolica del composto di formula (II) ad una temperatura di 20°C viene trattata con un eccesso di una soluzione eterea di CH_2N_2. Il diazometano deve essere aggiunto in più porzioni allo scopo di evitare la eterificazione degli ossidrili fenolici.

Il composto grezzo (III), ottenuto per evaporazione dei solventi sotto vuoto, prima della rimozione del gruppo N-trifluoroacetile, può essere purificato per cromatografia su co-

lonna di acido silicico, usando quale eluente cloroformio-acetone in un rapporto 9:1 (in volume).

La idrolisi del gruppo protettore viene effettuata usando un alcali acquoso diluito, come qui di seguito esemplificato in maggiore dettaglio.

Il nuovo composto presenta attività antimitotica ed è agente terapeutico utile per il trattameno delle malattie da tumore. I seguenti esempi non limitativi descriveranno più dettagliatamente il procedimento per la preparazione del composto secondo la presente invenzione.

Esempio

a) *9-deacetil-etilen ossido-N-trifluoroacetildaunorubicina* (II)

Una soluzione di 1 g di 9-deacetil-9-formil-N-trifluoroacetil-daunorubicina in 150 ml di metanolo anidro viene trattata sotto agitazione a temperatura ambiente con 60 ml di una soluzione eterea di diazometano (preparato da 20 g di N-nitrosometilurea), aggiunta in sei porzioni (ciascuna di 10 ml) lungo un periodo di tre ore.

La miscela di reazione viene quindi sottoposta ad evaporazione sotto vuoto a secchezza.

Il residuo solido viene cromatografato su colonna di acido silicico, impiegando una miscela cloroformio-acetone (9:1, v/v) quale agente eluente, dando così 0,35 g di 9-deacetil-9-etilen ossido-N-trifluoroacetildaunorubicina.

TLC su piastre Kieselgel HF Merck, usando il sistema solvente cloroformio-acetone (2:1, v/v): $R_f = 0,57$.

b) *9-deacetil-9-etilen ossido-daunorubicina cloridrato* (I)

0,2 g di 9-deacetil-9-etilen ossido-N-trifluoroacetildaunorubicina vengono sciolti in 20 ml di soda caustica acquosa 0,1N. La soluzione risultante, dopo essere stata lasciata a riposo per 30 minuti a 0°C, viene trattata con acido cloridrico acquoso 0,1N per regolare il pH ad 8,6 e viene estratto ripetutamente con cloroformio.

Gli estratti combinati, essiccati su Na_2SO_4, vengono concentrati a piccolo volume (20 ml). La soluzione per aggiunta della quantità stechiometrica di soluzione di acido cloridrico in metanolo 0,1N ed etere in eccesso, dà un precipitato rosso che viene raccolto, lavato con etere ed essiccato sotto vuoto. p.f. 195°C (dec.).

TLC su piastre Kieselgel HF Merck, usando quale solvente una miscela cloroformio-metanolo-acqua (13:6:1, v/v): $R_f = 0,65$.

PMR ($CDCl_3$): 1,35 δ [d, J 6,5 H_Z, CH_3-C(H)]
4,03 δ (s, CH_3O)
5,25 δ (s allargato, W_H 6,5 H_Z, C-7-H)
5,47 δ (s allargato, W_H 5,5 H_Z, C-1'-H)
7,2-8,2 δ (m, 3 protoni aromatici)

Attività biologica

La 9-deacetil-9-etilen-ossido-daunorubicina cloridrato (Mar. 72) è stata sottoposta a prove sotto gli auspici dell'NCI-National Institute or Health, Bethesda, Md, USA, sulla Leucemia Limfocitica P_{388} secondo le procedure descritte in Cancer Chemotherapy Reports, Part 3, Vol 3, pagina 9 (1972).

La tabella che segue serve ad illustrare l'attività antitumorale del nuovo composto. Il composto (Mar. 72) è stato confrontato con la daunorubicina per trattamento di topi femmina (razza CDE) infettati con cellule tumorali: le iniezioni i.p. sono state fatte nei giorni 5, 9, 13, con un intervallo di 4 giorni tra ciascuna singola iniezione a partire dal quinto giorno dopo il trapianto del tumore nei topi, come rappresentato nella seguente tabella:

TABELLA

Composto	Schema del trattamento in giorni (i. p.)	Dose (mg/Kg)	T/C %
9-deacetil-9-etilen ossido-daunorubicina. HCl (Mar. 72)-NSC 286636	5,9,13	50	120
		25	118
		12,5	113
		6,25	113
		3,13	93
Daunorubicina. HCl	5,9,13	32	104
		16	127
		8	132
		4	123
		2	118