

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 912269 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 912269

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C07D309/14  
C07D303/32  
C07C 50/32  
C07H 15/252

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.05.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.05.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 15.11.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

14.05.1990 IT 20300/90

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.R.L., Via Sette Santi, 3, 50131 Firenze, ITALIA, (IT)**

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Animati, Fabio, Italy, ITALIA, (IT)**

**2 •Lombardi, Paolo, Cesate, ITALIA, (IT)**

**3 •Arcamone, Federico, Nerviano, ITALIA, (IT)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**DI Antti Impola, Ruoholahdenkatu 16 B 26, 00180 Helsinki**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**3'-deamino-4'-deoksi-4'-amino-8-fluoriantrasykliinejä ja niiden valmistusmenetelmät**

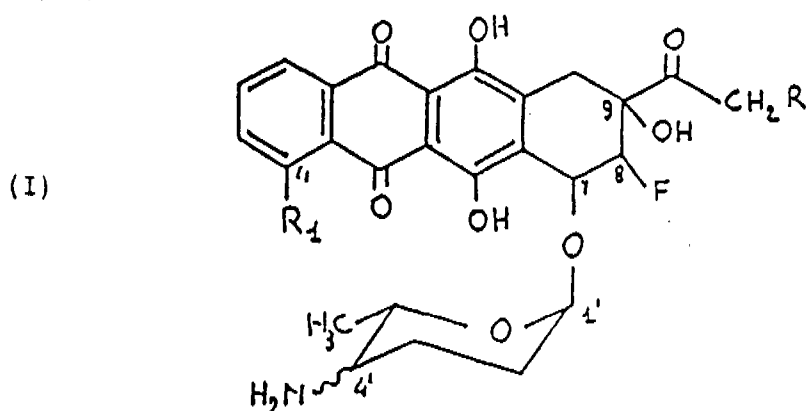
**3'-deamino-4'-deoxy-4'-amino-8-fluorantracyclines and manufacturing methods for these**

# 3'-Deamino-4'-deoksi-4'-amino-8-fluoriantrasykliinejä ja niiden valmistusmenetelmät

## Keksinnön ala

5

Tämä keksintö koskee kaavan I mukaisia 8-fluoriantrasykliinin glykosidisia johdannaisia:



10

jossa:

$R = H, OH, OR''$ ;

$R_1 = H, OH, OCH_3$ ;

$R'' = CHO-COCH_3$  tai enintään 6 hiiliatomia sisältävästä karboksyylihaposta johdettu happotähde;

15

ja  $\sim NH_2$  merkitsee, että amino substituentti voi olla aksiaalisessa konfiguraatiossa (luonnollinen konfiguraatio) tai ekvatoriaalisessa konfiguraatiossa (epi konfiguraatio); sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

20

## Tekniikan taso

25

Daunorubisiini (daunomysiini), 4-demetoksidaunorubisiini (idarubisiini) ja niiden johdannaiset, joissa on hydroksiloitu sivuketju (doksorubisiinit) ovat glykosideja, joilla tiedetään olevan kasvaimien vastaisia ominaisuuksia, ja joiden valmistus ja käyttö on jo kuvattu (F. Arcamone "Doxoru-

~~"bicin Anticancer Antibiotics", Medicinal Chemistry Series~~  
Vol. 17. Academic Press, 1981).

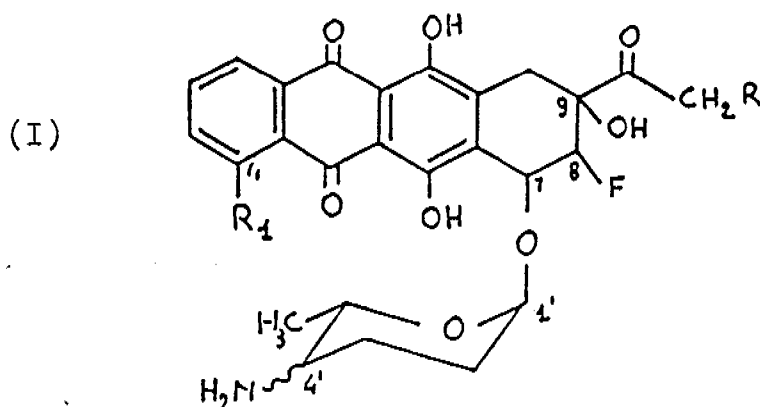
5 Nyt on yllättäen keksitty, että korvaamalla H atomi F ato-  
milla molekyylin ei-glykosidisen osan C-8 asemassa lisää  
näiden yhdisteiden vaikutusta ja selektiivisyyttä, joilla  
siten odottamattomasti on voimakkaampi vaikutus verrattuna  
tunnettuihin antrasykliineihin, erityisesti, kun kyseessä  
on tunnetuille yhdisteille vastustuskykyiset kasvainsolut.

10

### Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tämä keksintö koskee siten 8-fluoriantrasykliinin glykosi-  
disia johdannaisia, joilla on kaava (I):

15



jossa:

R = H, OH, OR";

R<sub>1</sub> = H, OH, OCH<sub>3</sub>;

20 R" = CHO-COCH<sub>3</sub> tai enintään 6 hiiliatomia sisältävästä kar-  
boksyylihaposta johdettu happotähde;

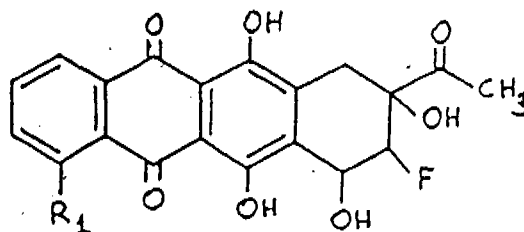
ja ~NH<sub>2</sub> merkitsee, että amino substituentti voi olla ak-  
siaalisessa konfiguraatiossa (luonnollinen konfiguraatio)  
tai ekvatoriaalisessa konfiguraatiossa (epi konfiguraatio);  
25 sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Eräs tämän keksinnön suositeltava suola on kaavan (I) yh-

disteiden hydrokloridi.

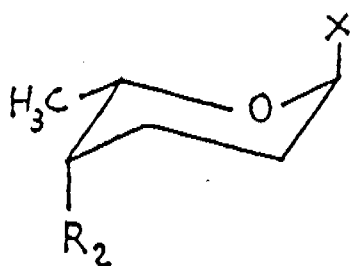
Tämä keksintö koskee lähemmin seuraavia yhdisteitä:

- 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodaunoru-  
 5 bisiini ( $R = R_1 = H$ );  
 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodau-  
 norubisiini ( $R = R_1 = H$ );  
 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodaunorubisiini  
 ( $R = H, R_1 = OCH_3$ );  
 10 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodaunorubisiini ( $R =$   
 $H, R_1 = OCH_3$ );  
 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminokarminomysiini ( $R =$   
 $H, R_1 = OH$ );  
 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminokarminomysiini  
 15 ( $R = H, R_1 = OH$ );  
 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodokso-  
 rubisiini ( $R = OH, R_1 = H$ ); ja sen C-14 estereitä  
 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-amino-  
 doksorubisiini  $R = OH, R_1 = H$ ); ja sen C-14 estereitä  
 20 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodoksorubisiini ( $R =$   
 $H, R_1 = OCH_3$ ); ja sen C-14 estereitä  
 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodoksorubisiini  
 ( $R = H, R_1 = OCH_3$ ); ja sen C-14 estereitä  
 25 Kaavan (I) yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväk-  
 syttäviä suoloja valmistetaan kondensoimalla kaavan (II)  
 8-fluoriantrasyklinoneja

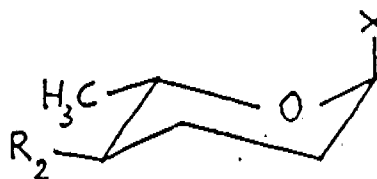


(II)

- jossa  $R_1$ :llä on edellä määriteltä merkitys, kaavan IIIa  
 30 tai IIIe yhdisteen kanssa:



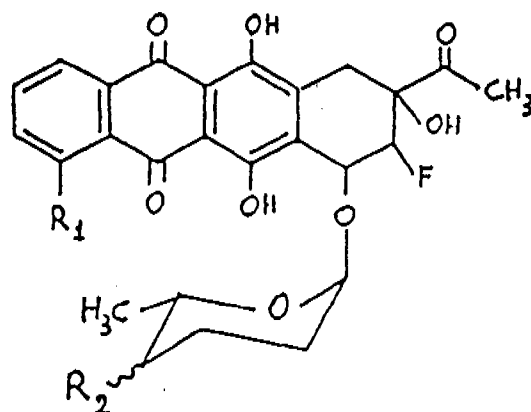
(IIIa)



(IIIe)

jossa X on poistuva ryhmä, joka kykenee tuottamaan kondensaatio-olosuhteissa pysyvän karbokationin, jonka kanssa C-7 asemassa oleva hydroksyyli-ryhmä voi yhdistyä, ja  
 5 R<sub>2</sub> on suojattu aminoryhmä,

kaavan (IV) glykosidin saamiseksi



(IV)

jossa R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> ovat samoja kuin edellä on määritetty ja (∞) osoittaa, että R<sub>2</sub> substituentti voi olla asettuneena  
 10 aksiaaliseen tai ekvatoriaaliseen konfiguraatioon.

Poistamalla amina suojaava ryhmä kaavan IV yhdisteestä saadaan kaavan I 8-fluoriantrasykliiniglykosidi, jossa kaavassa R ja R<sub>1</sub> ovat samoja kuin edellä on määritetty.

15

Kaavan I antrasykliiniglykosidi voidaan muuttaa sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai vaihtoehtoi-

sesti kaavan I yhdiste tai farmaseuttisesti hyväksyt-  
vä suola voidaan bromata ja saatu 14-bromijohdannainen  
voidaan hydrolysoida kaavan I mukaisen antrasykliinijoh-  
dannaisen saamiseksi, jossa kaavassa  $R = OH$ , ja haluttaes-  
sa voidaan kyseinen antrasykliiniglykosidi muuttaa jok-  
sikin sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Tämän keksinnön mukaisesti kaavan III mukaisten yhdistei-  
den suositeltava poistuva ryhmä on halogeeni kuten bro-  
mi tai kloori, edullisesti kloori, tai p-nitrobentsoylyli-  
oksiryhmä. Amino-suojattu  $R_2$  ryhmä on edullisesti trifluo-  
riasetamidi tai allyylioksikarboksiamidi.

Kaavan II mukaisen yhdisteen ja kaavan IIIa tai IIIe mu-  
kaisen yhdisteen välisen kondensaatioreaktion reaktio-  
olosuhteet kaavan IV mukaisen yhdisteen saamiseksi voi-  
vat vaihdella kaavan IIIa tai IIIe mukaisten yhdisteiden  
substituution laadun mukaisesti.

Glykosidoimisreaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa  
liuottimessa kondensoimisaineen läsnä ollessa.

Voidaan käyttää hiilivetyliuottimia kuten bentseeniä tai  
tolueenia, eettereitä kuten dietyylieetteriä, tetrahydro-  
furaania tai dioksaania, kloorattuja liuottimia kuten  
kloroformia, metyleenikloridia tai dikloorietaania ja  
niiden seoksia. Metyleenikloridi on parhaana pidetty  
liuotin.

Kondensoivat aineet voivat olla suoloja, kuten hopea-  
triflaatti, hopeaperkloraatti, elohopeaoksidi ja bromi-  
diseokset, trimetyylisilyylitriflaatti; Lewis happoja  
kuten boorihalogenideja, tina- tai titaanitetrakloridi;  
tai happamia joninvaihtohartseja kuten Amberliitteja.

~~Reaktiolämpötila voi vaihdella  $40^{\circ}\text{C}$ :sta  $40^{\circ}\text{C}$ :een, suositeltavasti  $-20^{\circ}\text{C}$ :sta  $20^{\circ}\text{C}$ :een, ja reaktion kesto voi olla 15 minuutista 3 tuntiin.~~

- 5 Reaktioseoksessa on suositeltavasti läsnä dehydraavaa ainetta kuten aktivoitua molekyyliseulaa.

Reaktion tapahtuessa tai sen loputtua reaktioseokseen voidaan lisätä orgaanista emästä kuten pyridiiniä, kol-  
10 lidiinia, N,N-dimetyyliaminopyridiiniä, trietyyliamiinia tai proton sponge -emästä.

Tämän keksinnön mukaan olosuhteet aminoa suojaavan ryhmän poistamiseksi kaavan IV mukaisesta yhdisteestä, jossa kaavassa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat samoja kuin edellä on määritel-  
15 ty, kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa kaavassa  $R = H$  ja  $R_1$  on sama kuin edellä on määritelty, voivat vaihdella kaavan IV mukaisen yhdisteen substituution mekanismin johdosta.

20

Kun aminoa suojaava ryhmä on trifluoriasetamidi, protonin poistoreaktio suoritetaan polaarisisessä liuottimessa kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, pyridiinissä, dimetyyliformamidissa tai niiden seoksissa kun läsnä on  
25 stökiometrinen määrä tai suurempi kuin stökiometrinen määrä epäorgaanista emästä kuten NaOH, KOH, LiOH,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  tai niiden karbonaatteja. Reaktiolämpötila voi vaihdella  $0^{\circ}\text{C}$ :sta  $50^{\circ}\text{C}$ :een ja reaktio voi kestää 3 tunnista 3 vuorokauteen.

30

Kun aminoa suojaava ryhmä on allyylikarboksyylimidi, protonin poistoreaktio suoritetaan inertissä liuottimessa metalli kompleksin kuten (tetrakis-trifenyylifosfiini) palladiumin läsnä ollessa siten kuin on kuvattu esimer-

~~kiksi julkaisussa Tetrahedron Letters, 30, 3773 (1989)~~

tai (tetrakarbonyyli)nikkelin läsnä ollessa kuten on kuvattu esimerkiksi julkaisussa J. Org. Chem. 38, 3233 (1973).

5

Jos on välttämätöntä, kaavan I mukainen yhdiste, jossa kaavassa R on vety ja  $R_1$  on sama kuin edellä on määritetty, voidaan muuntaa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa kaavassa R on OH ja  $R_1$  on sama kuin edellä on määritetty, bromaamalla asemassa C-14, jonka jälkeen seuraa tällä tavoin saadun 14-bromijohdannaisen hydrolyysi.

10

Bromaus ja sitä seuraava hydrolyysi on kuvattu amerikkalaisessa patenttijulkaisussa 4,122,076.

15

Kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa kaavassa R = H ja  $R_1$  on sama kuin edellä on määritetty, bromaus suoritetaan bromilla kloroformissa vastaavan 14-bromijohdannaisen saamiseksi, josta huoneen lämpötilassa natriumformiaatin vesiliuoksella 48 tuntia kestäneen hydrolyysin jälkeen saadaan kaavan I mukainen yhdiste vapaana emäksenä, jossa kaavassa R = OH ja  $R_1$  on sama kuin edellä on määritetty, ja joka yhdiste kloorivetyhapolla metyylialkoholissa käsittelemällä eristetään hydrokloridina.

20

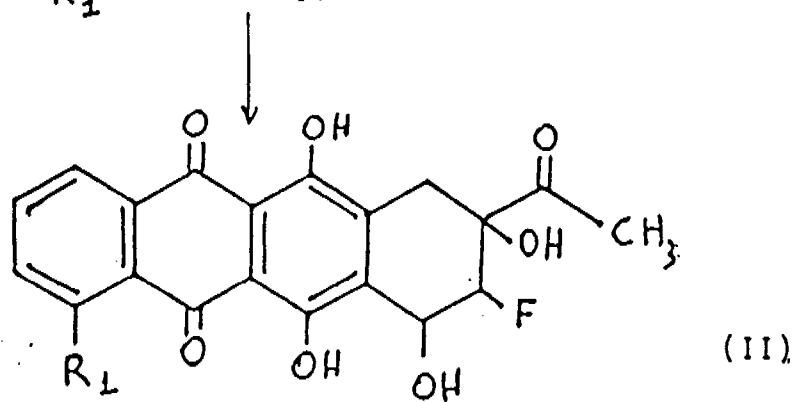
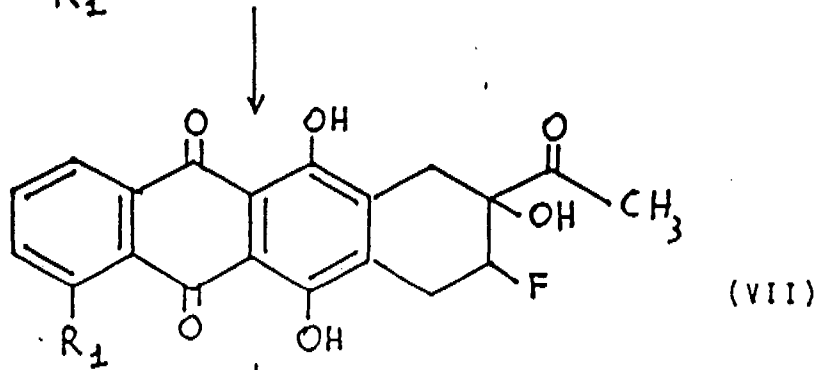
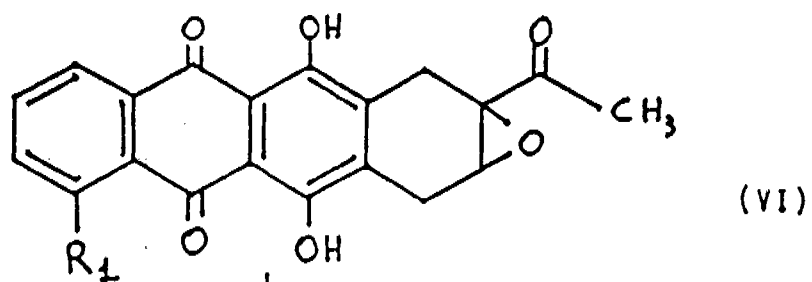
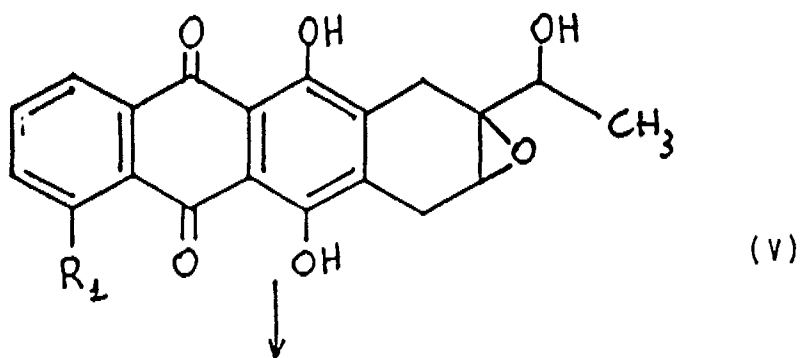
25

Tämä keksintö koskee myös yleisen kaavan II mukaisia 8-fluoriantrasyklinejä ja menetelmää niiden valmistamiseksi.

30

Tätä menetelmää kuvaa reaktiokaavio (A).

## Kaavio (A)



Menetelmän ensimmäisessä vaiheessa yleisen kaavan V mukainen epoksialkoholi, jossa kaavassa  $R_1$  merkitsee samaa kuin edellä on määriteltä, hapetetaan, jolloin saadaan yleisen kaavan VI mukainen epoksiketoni, jossa  $R_1$  merkitsee samaa kuin edellä on määriteltä. Epoksialkoholi V voidaan valmistaa englantilaisessa patenttijulkaisussa GB-A-2 125 030 kuvatulla tavalla. Hapetusreaktio voidaan suorittaa ammattimiehen tuntemilla menetelmillä. Parhaina pidetään menetelmiä, joissa käytetään dimetyylisulfoksidia, kuten hapetusta Moffat'in menetelmällä ja sen kaltaisia, tai menetelmiä, joissa käytetään pyridiini-kromikomplekseja kuten pyridiinikloorikromaatteja.

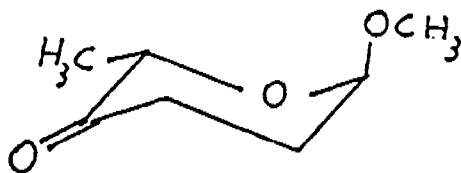
Kaaviossa A kuvatun menetelmän toisessa vaiheessa annetaan epoksiketonin VI reagoida nukleofiilisen fluoria synnyttävän aineen kanssa yleisen kaavan VII mukaisen 8-asemassa fluoratun yhdisteen saamiseksi, jossa kaavassa  $R_1$  merkitsee samaa kuin edellä on määriteltä.

Nukleofiilinen fluoria synnyttävä aine voi esimerkiksi olla pyridiini-fluorivetyhappokompleksi, ja edullinen menetelmä tämän vaiheen suorittamiseksi on sekoittaa kaavan VI mukaisen yhdisteen liuosta tai suspensiota yhdessä sen kanssa reagoivan aineen kanssa huoneen lämpötilassa yön yli. Viimeisessä reaktiovaiheessa kaavan VII mukainen fluoriketoni muutetaan kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi. Tämä voidaan tehdä tunnetuilla menetelmillä kuten bromamalla ja solvolyyysillä, jos on välttämätöntä, suojaten ketoryhmän (Can. J. Chem., 49, 2712 (1973); J. Am. Chem. Soc., 98, 1969 (1976); J. Am. Chem. Soc., 98, 1967 (1976)).

Tämä keksintö koskee myös kaavan III mukaisia aminosokereita, jossa kaavassa X ja  $R_2$  merkitsevät samaa kuin edellä on määriteltä, ja menetelmää niiden valmistamiseksi, jossa:

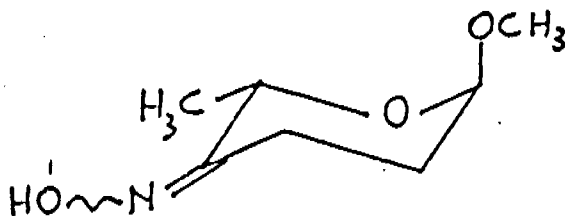
a) annetaan kaavan VIII mukaisen metyyli-2,3,6-trideoksi-

~~$\alpha$ -L-glysero-heksoksi-pyranosidi-4-uloosi:~~



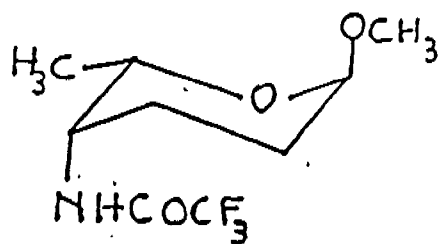
(VIII)

5 Reagoida hydroksyyliamiinin tai sen happoadditiosuolan kanssa, jolloin muodostuu kaavan IX mukaisia syn tai anti oksimeja:

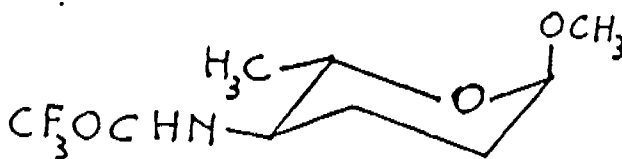


(IX)

10 b) pelkistetään mainittu seos sen jälkeen kun muodostunut aminoryhmä on suojattu trifluoriasetyyliryhmällä, eroitetaan siten saadut kaavojen Xa ja Xe mukaiset 4-N-trifluoriasetyloidut epimeerit:

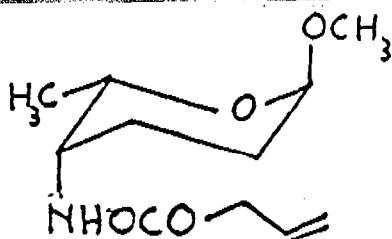


(Xa)

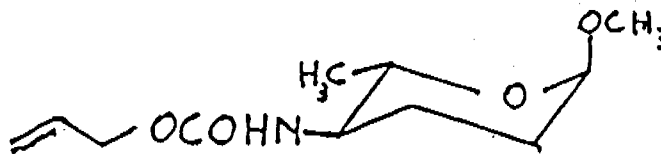


(Xe)

15 tai, mikäli sitä pidetään parempana, suojataan muodostunut aminoryhmä allyylioksikarbonyyliryhmällä ja erotetaan kaavojen XIa ja XIe mukaiset 4-N-allyylioksi-karbonyloidut epimeerit:



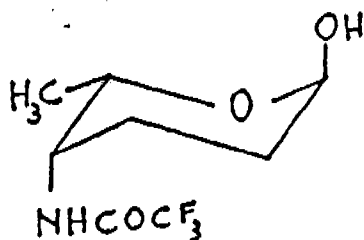
(XIa)



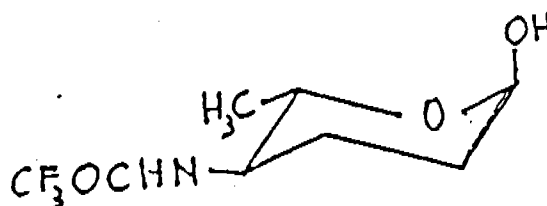
(XIe)

- c) mikäli pidetään parempana vaihtoehtona edellä mainituille vaiheille, annetaan kaavan VIII mukaisen metyyli-2,3,6-trideoksi- $\alpha$ -L-glysero-heksoksi-pyranosidi-4-uloosin reagoida pelkistävän aineen kanssa ammoniumsuolojen läsnä ollessa, suojataan siten muodostunut aminoryhmä trifluori-asetyyli-ryhmällä, tai jos pidetään parempana, allyylioksi-karbonyyli-ryhmällä ja erotetaan kaavojen Xa ja Xe tai XIa ja XIe mukaiset epimeerit;

- d) muutetaan kumpikin epimeeri Xa ja Xe vastaaviksi kaavojen XIIa ja XIIe mukaisiksi 1-hydroksijohdannaisiksi:

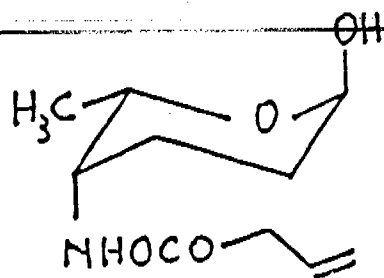


(XIIa)

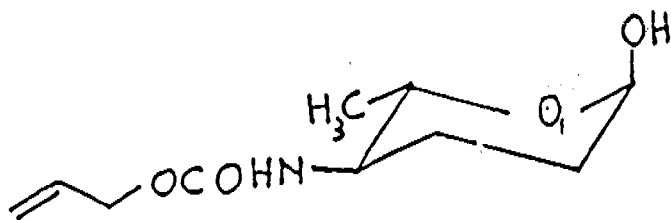


(XIIe)

- tai jos pidetään parempana, muutetaan kumpikin epimeeri XIa ja XIe vastaaviksi kaavojen XIIIa ja XIIIe mukaisiksi 1-hydroksijohdannaisiksi:



(XIIIa)



(XIIIe)

e) muutetaan mainitut 1-hydroksijohdannaiset XIIa ja XIIe tai XIIIa ja XIIIe vastaaviksi kaavojen IIIa ja IIIe mukaisiksi yhdisteiksi, joissa kaavoissa X on kloori ja  $R_2$  merkitsee samaa kuin edellä on määritelty, tai haluttaessa muutetaan kumpikin mainittu kaavojen XIIa ja XIIe tai XIIIa ja XIIIe mukainen 1-hydroksijohdannainen vastaaviksi kaavojen IIIa ja IIIe mukaisiksi yhdisteiksi, joissa kaavoissa X on p-nitrobentsoyyliseksi ja  $R_2$  merkitsee samaa kuin edellä on määritelty.

Vaiheessa a) voidaan metyyli-2,3,6-trideoksi- $\alpha$ -L-glyseroheksoksi-pyranosidi-4-uloosi VIII käsitellä hydroksyyliamiinihydrokloridilla trietyyliamiinissa, jolloin saadaan syn ja anti-oksiimeja IX.

Vaiheessa b) oksiimit IX voidaan pelkistää boorihydridillä tetrahydrofuraanissa tai bis-dimetoksietoksinatriumaluminiumhydridillä (Vitridillä) tetrahydrofuraanissa, tolueenissa tai dioksaanissa. Reaktiolämpötila voi olla  $-20^{\circ}\text{C}$ :n ja  $20^{\circ}\text{C}$ :n välillä ja reaktioaika 3:n ja 12:n tunnin välillä. Pelkistyneen seoksen voidaan antaa reagoida trifluorietikkahappoanhydridin kanssa hiilitetrakloridissa tai dietyylieetterissä huoneen lämpötilassa edullisesti orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnä ollessa N-trifluori-asetyloitujen johdannaisten seoksen saamiseksi, josta saadaan vastaavat kaavojen Xa ja Xe mukaiset tuotteet erikseen kromatograafisella eroituksella. Mikäli pidetään parempana, voidaan pelkistetyn seoksen antaa reagoida allyylikloori-

~~antaa reagoida allyylikloorikarbonaatin kanssa tetrahydro-~~  
 furaanissa orgaanisen emäksen kuten pyridiinin ja sen kal-  
 taisen läsnäollessa  $-20^{\circ}\text{C}$ :n ja  $20^{\circ}\text{C}$ :n välillä olevassa läm-  
 pötilassa 3 - 12 tuntia, jolloin saadaan N-allyylioksikar-  
 5 bonylaattien seos, josta vastaavat kaavojen XIIa ja XIIe mu-  
 kaiset tuotteet saadaan kromatograafisesti eroittamalla.

Vaihtoehtoisesti voidaan vaiheessa c) kaavan VIII mukaisen  
 uloosin pelkistyminen saada aikaan natriumsyanoborohydri-  
 10 dillä ja ammoniumasetaatilla tai ammoniumkloridilla tetra-  
 hydrofuraanissa, dietyylieetterissä, metanolissa tai eta-  
 nolissa  $-20^{\circ}\text{C}$ :n ja  $20^{\circ}\text{C}$ :n välillä olevassa lämpötilassa.  
 Pelkistetty seos voidaan käsitellä vaiheessa b) kuvatulla  
 tavalla.

15 Vaiheessa d) kummankin epimeerin Xa ja Xe muuttaminen vas-  
 taaviksi 1-hydroksijohdannaisiksi XIIa ja XIIe, tai jos pi-  
 detään parempana, kummankin epimeerin XIIa ja XIIe muuttami-  
 nen vastaaviksi 1-hydroksijohdannaisiksi XIIIa ja XIIIe,  
 20 voidaan saada aikaan kuumentamalla hapon läsnä ollessa.  
 Voidaan kuumentaa  $70^{\circ}\text{C}$ :n ja  $100^{\circ}\text{C}$ :n välillä olevaan lämpö-  
 tilaan 30 minuutin ja 3 tunnin välillä olevaksi ajaksi käyt-  
 täen etikka-, trifluorietikka- tai kloorivetyhapon vesiliuos-  
 ta. Hapon vesiliuoksen väkevyys voi olla 5%:n ja 30%:n vä-  
 25 lillä.

Vaiheessa e) kaavojen XIIa, XIIe, XIIIa ja XIIIe mukaista  
 kutakin epimeeriä voidaan ensin käsitellä yön yli  $0^{\circ}\text{C}$ :ssa  
 trifluorietikkahapolla ja sitten liuottaa ne eetteriin ja  
 30 antaa niiden reagoida yön yli kaasumaisen kloorivetyhapon  
 kanssa, jolloin saadaan kumpaakin kaavojen Ila ja IIe mu-  
 kaista yksilöllistä epimeeriä, joissa kaavoissa X on kloori  
 ja  $\text{R}_2$  on sama kuin edellä on määritetty.

35 Jos pidetään parempana, voidaan jokainen mainituista kaavo-  
 jen XIIa, XIIe, XIIIa ja XIIIe mukaisista 1-hydroksi epi-

~~meereistä liuottaa pyridiiniin tai dimetyyliformamidiin~~

5 tai dimetyylisulfoksidiin orgaanisen emäksen läsnä ollessa ja käsitellä p-nitrobentsoyylikloridilla lämpötilassa, joka on  $-20^{\circ}\text{C}$ :n ja  $20^{\circ}\text{C}$ :n välillä, 1 - 6 tuntia, jolloin saadaan kaavojen IIIa ja IIIe mukaiset eri yksilölliset epimeerit, joissa kaavoissa X on n-nitrobentsoyylioksi ja  $R_2$  on sama kuin edellä on määritetty.

10 Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät vaikuttavana aineena kaavan I mukaista antra-sykliiniglykosidia tai sen farmaseuttisesti vaikuttavaa suolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen kanssa.

15 Terapeuttisesti tehoava määrä tämän keksinnön mukaista yhdistettä sekoitetaan tehottomaan kantajaan. Tavanomaisia kantajia voidaan käyttää ja koostumus voidaan laatia tavallisella tavalla.

20 Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita ihmisen ja eläinten terapeuttisessa hoidossa. Erityisesti keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia kasvainten vastaisina aineina annettaessa yhdisteen tehokkaita määriä potilaalle hoidon aikana.

25 Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä, mutta eivät millään lailla rajoita sen laajuutta.

#### Esimerkki 1

30

9-asetyyli-9,8-(8H)-epoksi-7,10-dihydro-6,11-dihydroksi-5,12-naftaseeni-dioni (VI,  $R_1 = \text{H}$ )

35

9-(1'-hydroksietyyli)-9,8-(8H)-epoksi-7,10-dihydro-6,11-dihydroksi-5,12-naftaseeni-dionia (VI,  $R_1 = \text{H}$ ), valmistettu englantilaisessa patenttijulkaisussa GB-A-2 125 030 kuva-

tulla tavalla, (1.9 g, 5.6 mmoolia) liuotettuna metyleeni-  
 kloridiin (150 ml) lisättiin huoneen lämpötilassa samalla  
 sekoittaen pyridiinikloorikromaatin suspensioon (1.8 g, 8.5  
 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli, laimennettiin  
 5 lisäämällä metyleenikloridia ja pestiin vedellä (2 x 100 ml).

Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin  
 ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin jäännös, joka  
 kiteytettiin etyyliasetaatista. Saatiin 1.78 g (saanto 90%)  
 yhdistettä, jonka sulamispiste oli 219 - 221°C.

10 I.R. (nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1713

N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.17 (s, 3H)

3.01 (dd,  $J=20$  Hz, 1H)

3.4-4.2 (m, 4H)

7.80 (m, 2H)

15 8.30 (m, 2H)

13.39 (s, 1H)

13.42 (s, 1H)

Menettelemällä samalla tavalla valmistettiin seuraavat:

4-metoksi-9-asetyyli-9,8(8H)-epoksi-7,10-dihydro-6,11-dihyd-  
 20 roksi-5,12-naftaseeni-dioni (VI,  $R_1 = \text{OCH}_3$ ) ja  
 9-asetyyli-9,8(8H)-epoksi-7,10-dihydro-6,11-trihydroksi-5,12-  
 naftaseeni-dioni (VI,  $R_1 = \text{OH}$ )

### Esimerkki 2

25 9-asetyyli-8(8H)-fluori-7,10-dihydro-6,9,11-trihydroksi-  
5,12-naftaseeni-dioni (VII,  $R_1 = \text{H}$ )

9-asetyyli-9,8(8H)-epoksi-7,10-dihydro-6,11-dihydroksi-5,12-  
 (0.6 g, 1.7 moolia), valmistettu esimerkissä 1 esitetyllä  
 30 tavalla, ja fluorivetyhappo/pyridiinin (70%:nen liuos, 21  
 ml) seosta sekoitettiin 24 tuntia typpivirrassa huoneen läm-  
 pötilassa. Reaktioseos kaadettiin sitten jään ja veden seok-  
 seen ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia. Saatu sakka suoda-

~~tettiin, pestiin vedellä neutraaliksi ja kuivattiin 40°~~  
 C:ssä tyhjiössä. Kiteyttämisen jälkeen saatiin 0.380 g  
 (saanto 60%) yhdistettä, jonka sulamispiste oli 248 -  
 252°C.

- 5 N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.50 (d, 3H,  $J_{\text{Hf}}=2.6$  Hz)  
 3.0-3.4 (m, 4H)  
 4.25 (s, 1H)  
 4.78 (ddd, 1H,  $J_{\text{Hf}}=48.4$  Hz)  
 7.80 (m, 2H)  
 10 8.30 (m, 2H)  
 13.00 (s, 1H)  
 13.05 (s, 1H)

- Menettelemällä samalla tavalla valmistettiin seuraavat:  
 4-metoksi-9-asetyyli-8(8H)-fluori-7,10-dihydro-6,9,11-tri-  
 15 hydroksi-5,12-naftaseeni-dioni (VII,  $R_1 = \text{OCH}_3$ ) ja  
 9-asetyyli-8(8H)-fluori-7,10-dihydro-4,6,9,11-tetrahydrok-  
 si-5,12-naftaseeni-dioni (VII,  $R_1 = \text{OH}$ )

### Esimerkki 3

- 20 9-asetyyli-8(8H)-fluori-10-hydro-6,7(7H),9,11-tetrahydrok-  
si-5,12-naftaseeni-dioni (II,  $R_1 = \text{H}$ )

- 9-asetyyli-8(8H)-fluori-7,10-dihydro-6,9,11-trihydroksi-  
 25 5,12-naftaseeni-dionin (0.1 g, 0.26 mmoolia), valmistettu  
 kuten esimerkissä 2, ja bromin (0.4 mmoolia) hiilitetra-  
 kloridissa (30 ml) seosta säteilytettiin tunnin ajan 500  
 watin aurinkolampulla. Reaktioseos pestiin kyllästetyllä  
 natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sitten vedellä,  
 30 kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutet-  
 tiin tyhjiössä, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistet-  
 tiin pikakromatografialla. Saatiin 0.028 tuotetta (saan-  
 to 30%).

~~N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.54 (d, 3H,  $J_{Hf} = 2.2$  Hz)~~

3.18 (dd, 1H, J=18 Hz)

3.30 (dd, 1H, J=18 Hz)

3.65 (d, 1H,  $J_{Hf} = 3$  Hz)

5 4.60 (bs, 1H)

4.98 (dd, 1H,  $J_{\text{Hf}}=46.2$  Hz)

5.18 (bd, 1H,  $J_{\text{Hf}}=13$  Hz)

7.80-7.90 (m, 2H)

8.20-8.43 (m, 2H)

10 13.29 (s, 1H)

13.53 (s, 1H)

Menettelemällä samalla tavalla valmistettiin seuraavat:

4-metoksi-9-asetyyli-8(8H)-fluori-10-hydro-6,7(7H),9,11-tetrahydroksi-5,12-naftaseeni-dioni (II,  $R_1 = OCH_3$ ) ja  
15 9-asetyyli-8(8H)-fluori-10-hydro-4,6,7(7H),9,11-pentahydroksi-5,12-naftaseeni-dioni (II,  $R_1 = OH$ )

## Esimerkki 4

20 Metyyli-2,3,4,6-tetradeoksi-4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-treo-  
heksoksi-pyranosidi (Xa) ja metyyli-2,3,4,6-tetradeoksi-4-  
trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-erytro-heksoksi-pyranosidi (Xe)

25 Seosta, jossa oli 2.5 g metyyli-2,3,6-trideoksi- $\alpha$ -L-glyse-  
ro-heksoksi-pyranosidi-4-uloosia (VIII), 2.4 g hydroksyyli-  
amiinihydrokloridia ja 3.33 ml metanolia pidettiin palau-  
tusjäähdytyksessä 2 tuntia. Liuotin haihdutettiin tyhjiös-  
sä ja jäljelle jäävä öljyinen jäännös liuotettiin 150 ml:  
aan vettä ja uutettiin 200 ml:lla metyleenikloridia (kol-  
30 me kertaa)

~~Uutteen~~ kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin pikakromatografialla eluoimalla 6/4 heksaani/dietyylieetterillä.

5

Saatiin 2.24 g oksiimien (IX) syn/anti seosta jäykkä liikkeisen nesteen muotoisena. Tämä jäykkäliikkeinen neste (0.830 g, 5.21 mmoolia) liuotettiin tolueeniin (15 ml) ja bis-metoksietoksi-natriumaluminiumhydridiä (24.5 mmoolia)

10 lisättiin tipoittain typpivirran alaisena tähän liuokseen.

Reaktioseosta pidettiin samalla sekoittaen  $-40^{\circ}\text{C}$ :ssa 1/2 tuntia ja huoneen lämpötilassa 4 tuntia, jonka jälkeen lisättiin vettä (0.5 ml), natriumhydroksidin vesiliuosta (0.5 ml) ja vettä (1.5 ml). Eroitettiin saadut kaksi faa-

15 sia toisistaan, orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfiitilla, suodatettiin seliitin läpi ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin raakaa yhdistettä, joka

suspentoitiin hiilitetrakloridiin. Lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (2.27 ml, 16.3 mmoolia) ja trifluori-

20 etikkahappoanhydridiä (1.15 ml, 6.24 mmoolia) hiilitetrakloridissa (10 ml) suspensioon tässä järjestyksessä  $0^{\circ}\text{C}$ :

ssa samalla sekoittaen. Reaktioseos laimennettiin metyleenikloridilla ja pestiin vedellä, 10%:lla natriumbisulfaatin vesiliuoksella ja 8%:lla natriumbikarbonaatin ve-

25 siliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin yläpuolella, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin raakatuote, joka puhdistettiin

pikakromatograafisesti. Eluoimalla 15/1 metyleeni/dietyylieetterillä saatiin yhdistettä Xa (0.480 g, saanto 38%).

30 N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.10 (d, 3H,  $J=8$  Hz)

1.5-2.0 (m, 4H)

3.31 (s, 3H)

3.8-4.3 (m, 2H)

4.6-4.8 (m, 1H)

35

6.8 (s, 1H)

~~Eluonimalla 10/1 metyleeni/dietyylietterillä saatiin yh-~~  
distettä Xe (0.480 g, saanto 38%).

N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.15 (d, 3H, J=8 Hz)  
1.7-1.9 (m, 4H)  
3.32 (s, 3H)  
3.6-3.8 (m, 2H)  
4.6-4.7 (m, 1H)  
6.8 (s, 1H)

#### Esimerkki 5

Metyyli-2,3,4,6-tetradekso-4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-  
treo-heksoksi-4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-erytro-heksoksi-  
pyranosidi (Xa) ja metyyli-2,3,4,6-tetradekso-  
4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-erytro-heksoksi-  
pyranosidi (Xe)

Metyyli-2,3,6-tridekso- $\alpha$ -L-glysero-heksoksi-4-  
uloosin (VIII) (2 g, 13.8 mmoolia), ammoniumasetaatin  
(10.7 g, 139 mmoolia) ja natriumsyanoborohydridin (2.84 g,  
45 mmoolia) seosta metanolissa (480 ml) pidettiin sekoi-  
tuksen alaisena huoneen lämpötilassa 48 tuntia ja käsitel-  
tiin sen jälkeen 5%:lla etikkahapon vesiliuoksella (240 ml).  
Kun oli sekoitettu vielä 10 minuuttia lisää, pestiin tu-  
loksena oleva liuos kloroformilla (400 ml). Vesifaasi eroi-  
tettiin, säädettiin p<sub>H</sub>-arvoon 8 lisäämällä natriumbikar-  
bonaattia ja uutettiin 7 kertaa 300 ml:lla kloroformia.  
Uutteet kuivattiin natriumsulfiitin yläpuolella, suoda-  
tettiin ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saadaan raa-  
katuotetta, josta saadaan trifluorietikkahappoanhydridillä  
(5.8 ml) esimerkissä 4 kuvatulla tavalla käsittelemisen  
jälkeen kaksi yhdistettä Xa (0.28 g) ja Xe (1.5 g).

#### Esimerkki 6

Metvyli-2,3,4,6-tetradekso-4-allyylioksikarboksiamidi-

~~$\alpha$ -L-treo-heksoksi-pyranosidi (XIa) ja metyyli-2,3,4,6-tet-~~  
~~radeoksi-4- allyylioksikarboksimidi- $\alpha$ -L-erytro-heksoksi-~~  
~~pyranosidi (XIe)~~

5 Esimerkissä 4 kuvatulla tavalla saatu pelkistetty seos  
 (0.58 g, 4 mmoolia) liuotettuna tetrahydrofuraaniin (6 ml)  
 käsiteltiin 0°C:ssa pyridiinillä (0.55 ml) ja tetrahydro-  
 furaaniin (2 ml) liuotetulla allyylikloorikarbonaatilla  
 (0.82 g, 6.8 mmoolia) tässä järjestyksessä.

10

Reaktioseosta sekoitettiin 6 tuntia huoneen lämpötilassa,  
 jonka jälkeen lisättiin vettä ja seosta uutettiin metylee-  
 nikloridilla (5 kertaa, joka kerran 10 ml:lla). Uutteet  
 kuivattiin natriumsulfaatin yläpuolella, suodatettiin ja  
 15 haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin jäännös, joka  
 puhdistettiin pikakromatografiolla. Eluoimalla 9/1 pet-  
 roolieetteri/asetonilla saatiin peräkkäin otsikkoyhdis-  
 tettä XIa (0.366 g, saanto 40%),

N.M.R. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.08 (d, J=65 Hz, 3H)

20

1.2-2.1 (m, 4H)

3.31 (s, 3H)

3.4-3.5 (m, 1H)

3.63 (d, 1H, J=10.37)

4.02 (td, 1H,  $J_h=6.5$  Hz,  $J_h = 1.6$  Hz)

25

4.54 (d, 2H, J=5.6 Hz)

5.18 (dd, 1H)

5.27 (dd, 1H)

5.9 (m, 1H)

ja otsikkoyhdistettä XIe (0.395 g, saanto 43%)

30

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

1.4 - 1.9 (m, 4H)

3.31 (s, 3H)

3.4 - 3.5 (m, 1H)

3.52 (qd, 1H,  $J_{H-Me} = 6.5$  Hz,  $J_{H-H} = 9.9$  Hz)

4.46 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz)

4.54 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz)

4.63 (d, 1H,  $J < 1$  Hz)

5.18 (dd, 1H)

5.27 (dd, 1H)

5.9 (m, 1H)

### Esimerkki 7

- 10 2,3,4,6-tetradeoksi-4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-erytro-  
heksoksi-pyranosyyli-p-nitrobentsoaatti (IIIe,  $R_2 =$   
 $NHCOCF_3$ ,  $X = p-NO_2-C_6H_4-COO$ )

- 15 Seos, jossa oli esimerkissä 5 kuvatulla tavalla valmistet-  
 tua 2,3,4,6-tetradeoksi-4-trifluori-asetamido- $\alpha$ -L-erytro-  
 heksoksi-pyranosidia (Xe) ja etikkahapon 20%:sta vesiliuos-  
 ta (15 ml), kuumennettiin 80°C:een 3 tunnin ajaksi.

- 20 Reaktioseos haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saa-  
 tiin 2,3,4,6-tetradeoksi-4-trifluoriasetamido-L-erytro-  
 heksoksi-pyranosidia (XIIe) valkoisen kiinteän aineen  
 muodossa, joka liuotettiin 2.5 ml:aan pyridiiniä ja käsi-  
 teltiin 0°C:ssa 177 mg:lla p-nitrobentsoylikloridia.  
 25 Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia 0°C:ssa, lisättiin  
 vettä ja seosta uutettiin kloroformilla (5 kertaa, joka  
 kerta 3 ml:lla). Uutteet pestiin 3N rikkihapolla, vedellä  
 ja 8%:lla natriumbikarbonaatin vesiliuoksella. Orgaaninen  
 faasi kuivattiin natriumsulfaatin yläpuolella, suodatet-  
 tiin ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin  
 30 yhdistettä IIIe (200 mg, saanto 85%) jäykkäliikkeisen  
 keltaisen nesteen muodossa.

N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.25 (d,  $J=6$  Hz, 3H)

1.9-2.2 (m, 4H)

3.6-4.2 (m, 2H)

6.0 (s, 1H)

5 6.35 (m, 1H)

8.2 (s, 4H)

### Esimerkki 8

10 2,3,4,6-tetradeoksi-4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-treo-heksoksi-  
pyranosyyli-p-nitrobentsoaatti (IIIa,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  
 $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ )

15 Kyseessä oleva yhdiste valmistettiin esimerkissä 7 kuva-  
 tulla menetelmällä lähtien metyyli-2,3,4,6-tetradeoksi-4-  
 trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-treo-heksoksi-  
 15 pyranosidista (Xa),  
 joka oli valmistettu siten kuin esimerkissä 4 on kuvattu.

Ohutkerroskromatografia piigeeleilevyillä (Merck F<sub>254</sub>)  
 käyttäen liuotinsysteemiä: heksaani/etyyliasetatti (3 : 1)  
 20  $R_f = 0.43$ .

### Esimerkki 9

25 2,3,4,6-tetradeoksi-4-allyylioksidikarboksiamido- $\alpha$ -L-treo-  
heksoksi-pyranosyyli-p-nitrobentsoaatti (IIIa,  $R_2 =$   
 $\text{NHCOOCH}_2\text{CH=CH}_2$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ )

30 Seos, jossa oli 200 mg esimerkissä 6 kuvatulla tavalla  
 valmistettua metyyli-2,3,4,6-tetradeoksi-4-allyylioksi-  
 karboksiamidi- $\alpha$ -L-treo-heksoksi-  
 pyranosidia (XIa) ja 20  
 ml etikkahapon 20%:sta vesiliuosta, kuumennettiin 80°C  
 :een 2 tunnin ajaksi. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin

~~tyhjiössä, jolloin saatiin 2,3,4,6-tetradekoksi-4-allyy-~~  
 lioksi-karboksiamido- $\alpha$ -L-treo-heksoksiapyranoosia (XIIIa)  
 jäykkäliikkeisen nesteen muodossa, joka liuotettiin 4  
 ml:aan pyridiiniä ja käsiteltiin 120 mg:lla p-nitrobent-  
 5 soyylikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia 0°C:  
 ssa, lisättiin vettä ja seos uutettiin kloroformilla (5  
 kertaa, joka kerran 4 ml:lla). Uutteet pestiin 3N rikki-  
 hapolla, vedellä ja 8%:lla natriumbikarbonaatin vesiliuok-  
 sella. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin ylä-  
 10 puolella ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saa-  
 tiin yhdistettä IIIa (260 mg, saanto 81%).

Ohutkerroskromatografia piigeelelilevyillä (Merck F<sub>254</sub>)  
 käyttäen liuotinsysteemiä: dikloorimetaani/asetoni (95:5)  
 15  $R_f = 0.40$ .

#### Esimerkki 10

2,3,4,6-tetradekoksi-4-allyylioksi-karboksiamido- $\alpha$ -L-erytro-  
 20 heksoksiapyranosyyli-p-nitrobentsoaatti (IIIe,  $R_2 =$   
 $\text{NHCOOCH}_2\text{CH=CH}_2$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ )

Kyseessä olevaa yhdistettä saatiin esimerkissä 9 kuvatul-  
 la menetelmällä lähtien metyyli-2,3,4,6-tetradekoksi-4-  
 25 allyylioksi-karboksiamidi- $\alpha$ -L-erytro-heksoksiapyranosidista  
 (XIe), joka oli valmistettu siten kuin esimerkissä 6 on  
 kuvattu.

Ohutkerroskromatografia piigeelelilevyillä (Merck F<sub>254</sub>)  
 30 käyttäen liuotinsysteemiä: heksaani/etyyliasetatti (95  
 : 5)  $R_f = 0.31$ .

#### Esimerkki 11

35 2,3,4,6-tetradekoksi-4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-erytro-

heksoksi-pyranosyylikloridi (IIIe,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = \text{Cl}$ )

Liuos, jossa oli 210 mg esimerkin 7 mukaan valmistettua 2,3,4,6-tetradeoksi-4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-erytro-heksoksi-pyranosyyli-p-nitrobentsoaattia (IIIe,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ ), 5 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia kyllästettiin 0°C:ssa vedettömällä kloorivetyhapolla. Yön yli seisottamisen jälkeen eroitettiin saostunut nitrobentseenihappo pois suodattamalla ja liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin yhdiste, joka käytettiin kytkentäreaktioon sitä enempää puhdistamatta.

Esimerkki 12

15 2,3,4,6-tetradeoksi-4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-treo-heksoksi-pyranosyylikloridi (IIIa,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = \text{Cl}$ )

Kyseinen yhdiste valmistettiin seuraten esimerkissä 11 kuvattua menetelmää lähtien 2,3,4,6-tetradeoksi-4-trifluoriasetamido-L-treo-heksoksi-pyranosyyli-p-nitrobentsoaatista (IIIa,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ ), joka oli valmistettu niin kuin esimerkissä 8 on kuvattu.

Esimerkki 13

25

2,3,4,6-tetradeoksi-4-allyylioksi-karboksiamido-L-treo-heksoksi-pyranosyylikloridi (IIIa,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH=CH}_2$ ,  $X = \text{Cl}$ )

30 Liuos, jossa oli 270 mg 2,3,4,6-tetradeoksi-4-allyylioksi-karboksiamido-L-treo-heksoksi-pyranosyyli-p-nitrobentsoaattia (IIIa,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH=CH}_2$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ ), joka oli valmistettu esimerkin 9 mukaisesti, 6 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, kyllästettiin vedettömällä  
35 kloorivetyhapolla. Yön yli 0°C:ssa seisottamisen jälkeen

suodatettiin saostunut nitrobentseenihappo pois ja liuos  
haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin yhdiste, joka käy-  
tettiin kytkentäreaktioon sitä enempää puhdistamatta.

5 Esimerkki 14

2,3,4,6-tetradeoksi-4-allyylioksikarboksiamido-L-erytro-  
heksoksi-pyranosyylikloridi (IIIe,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  
 $X = \text{Cl}$

10

Kyseinen yhdiste saatiin seuraten esimerkissä 13 kuvattua  
menetelmää lähtien 2,3,4,6-tetradeoksi-4-allyylioksikar-  
boksiamido-L-erytro-heksoksi-pyranosyyli-p-nitrobentsoaa-  
tista (IIIa,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ ),  
15 joka oli valmistettu esimerkin 10 mukaisesti.

Esimerkki 15

20

4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'epi-aminodau-  
norubisiini hydrokloridi (I,  $R = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{H}$ )

25

Seosta, jossa oli 120 mg esimerkissä 3 kuvatulla tavalla  
valmistettua 9-asetyyli-8(8H)-fluori-10-hydro-6,7(7H),9,  
11-tetrahydroksi-5,12-naftaseenidionia (II,  $R_1 = \text{H}$ ), 240  
mg esimerkissä 7 kuvatulla tavalla valmistettua 2,3,4,6-  
tetradeoksi-4-trifluoriasetamido- $\alpha$ -L-erytro-heksopyrano-  
syyli-p-nitrobentsoaattia (IIIe,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ ), 60 ml:ssa kuivaa metyleenidikloridia ja 20  
ml:ssa dietyylieetteriä sekä molekyyliseulojen (4Å) läs-  
30 nä ollessa käsiteltiin 0°C:ssa 0.225 ml:lla trimetyyli-  
silyylitriflaattia.

35

Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuutin ajan 0°C:ssa ja  
reaktio tukahdutettiin 266 mg:lla 1,8-bis-(dimetyyliami-  
no)-naftaliinia, kun oli sekoitettu 10 minuuttia. Seos  
suodatettiin syntyneen valkoisen saostuman poistamiseksi  
ja suodos haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saa-

~~tiin jäännös, joka puhdistettiin pikakromatografialla.~~

Eluointi metyleeni/asetonilla (95 : 5) tuotti 4-demetoksi-  
8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-trifluoriasetamido-  
5 daunorubiciinia (IV,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = NHCOCF_3$ ) (108 mg, saan-  
to 60%)

H-NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) : 1.15 (d,  $J = 8$  Hz, 3H)

1.7 - 1.9 (m, 4H)

2.45 (s, 3H)

10

3.19 (d,  $J = 19$  Hz, 1H)

3.33 (dd,  $J_{H-F} = 3.6$ ,  $J = 19$  Hz, 1H)

3.6 - 3.8 (m, 2H)

3.98 (s, 1H)

4.91 (dd,  $J_{H-F} = 50$  Hz, 1H)

15

5.17 (dd,  $J_{H-F} = 12$  Hz, 1H)

5.26 (m, 1H)

6.21 (bd, 1H)

7.86 (m, 2H)

8.4 (m, 2H)

20

13.35 (s, 1H)

13.36 (s, 1H)

Suspensiota, jossa oli 78 mg N-trifluoriasetyyli-johdan-  
naista 15.6 ml:ssa 0.2 M bariumhydroksidia, sekoitettiin  
2 tuntia typen alla huoneen lämpötilassa. Reaktioseos  
25 neutraloitiin hiilidioksidilla ja uutettiin sitten kloro-  
formilla; yhdistetyt uutteen kuivattiin vedettömän natrium-  
sulfaatin yläpuolella ja väkevöitiin pieneen tilavuuteen.  
Lisättiin kloorivetyä ja dietyylieetteriä, jolloin saa-  
tiin otsikon yhdistettä (I,  $R = H$ ,  $R_1 = H$ ) (56 mg, saan-  
30 to 80%).

Ohutkerroskromatografia piigeeelilevyillä (Merck F<sub>254</sub>)  
 käyttäen liuotinsysteemiä: kloroformi/metanoli/vesi  
 (65 : 30 : 10)  $R_f = 0.45$

- 5 Menettelemällä samalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4''aminodaunorubisiini hydrokloridi (I, R = H, R<sub>1</sub> = H)

- 10 Ohutkerroskromatografia piigeeelilevyillä (Merck F<sub>254</sub>) käyttäen liuotinsysteemiä: kloroformi/metanoli/vesi (65 : 30 : 10)  $R_f = 0.47$ . H-NMR vastaavalle trifluoriasetamido-johdannaiselle on annettu:

H-NMR

- 15 (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> inter alia  $\delta$ ) : 3.17 (d, J = 19 Hz, 1H, H-10 ax)  
 3.31 (dd, J<sub>H-F</sub> = 3.6, J = 19 Hz, 1H, H-10 e);  
 3.8 - 4.3 (m, 2H, H-4', H-5');  
 4.89 (dd, J<sub>H-F</sub> = 50 Hz, 1H, H-8)  
 20 5.25 (dd, J<sub>H-F</sub> = 12 Hz, 1H, H-7)  
 5.46 (m, 1H, H-1')

8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodaunorubisiini hydrokloridi (I, R = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>)

- 25 Ohutkerroskromatografia piigeeelilevyillä (Merck F<sub>254</sub>) käyttäen liuotinsysteemiä: kloroformi/metanoli/vesi (65 : 30 : 10)  $R_f = 0.41$ . H-NMR vastaavalle trifluoriasetamido-johdannaiselle on annettu:

H-NMR

- (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, inter alia  $\delta$ ): 3.17 (d, J = 19 Hz, H-10 ax);  
 30 3.5 (dd, J<sub>H-F</sub> = 3.6 Hz, J = 19 Hz, 1H, H-10 e); 4.10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodaunorubisiini hydro-  
kloridi (I, R = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>)

Ohutkerroskromatografia piigeelelilevyillä (Merck F<sub>254</sub>) käyt-  
 täen liuotinsysteemiä: kloroformi/metanoli/vesi (65 : 30 :  
 10) R<sub>f</sub> = 0.42. H-NMR vastaavalle trifluoriasetamido-johdan-  
 naiselle on annettu:

H-NMR

(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, inter alia δ) : 3.15 (d, J = 19 Hz, 1H, H-10 ax);

3.49 (dd, J<sub>H-F</sub> = 3.6 Hz, J = 19 Hz,

1H, H-10 e); 4.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

#### Esimerkki 16

4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodaunoru-  
bisiini hydrokloridi (I, R = H, R<sub>1</sub> = H)

Seos, jossa oli 200 mg esimerkissä 3 kuvatulla tavalla val-  
 mistettua 9-asetyyli-8(8H)-fluori-10-hydro-6,7(7H),9,11-  
 tetrahydroksi-5,12-naftaseenidionia (II, R<sub>1</sub> = H) ja 157 mg  
 esimerkissä 13 kuvatulla tavalla valmistettua 2,3,4,6-tet-  
 radeoksi-4-allyylioksikarboksiamido-L-treo-heksopyranosyy-  
 likloridia (IIIa, R = NHCOOCH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, X = Cl) 60 ml:ssa  
 kuivaa metyleenidikloridia, käsiteltiin molekyyliseulojen  
 (4Å) läsnä ollessa 0°C:ssa liuoksella, jossa oli 134 mg  
 hopeatrifluorimetaanisulfonaattia 10 ml:ssa dietyylieette-  
 riä. 45 minuutin kuluttua seos suodatettiin syntyneen val-  
 koisen saostuman poistamiseksi ja suodatettu liuos käsitel-  
 tiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella.  
 Orgaaninen kerros eroitettiin erilleen ja haihdutettiin  
 kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin jäännös, joka puhdis-  
 tettiin pikakromatografialla.

Eluointi metyleenidikloridi/asetonilla (95 : 5) tuotti 4-  
 demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-allyylioksikar-  
 boksiamido (IV, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = NHCOOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) (160 mg,  
 saanto 53%).

~~<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H)~~

1.2 - 2.1 (m, 4H)

2.45 (s, 3H)

3.18 (dd, J = 19 Hz, 1H)

5

3.31 (dd,  $J_{H-F}$  = 3.6 Hz, J = 19 Hz, 1H)

3.63 (bd, 1H)

3.38 - 3.52 (m, 1H)

4.02 (m, 1H)

4.54 (d, 2H)

10

4.89 (dd,  $J_{H-F}$  = 50 Hz, 1H)

5.15 (dd,  $J_{H-F}$  = 12 Hz, 1H)

5.21 - 5.27 (m, 3H)

5.9 (m, 1H)

Seosta, jossa oli 102 mg N-allyylioksikarbonyyli-johdan-  
 15 naista, 4.4 mg tetrakis(trifenyylifosfiinia) ja 44.5 mg 2-  
 etyyliheksaanihappoa 15 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia  
 sekoitettiin 25°C:ssa 21 tuntia. Lisättiin metyleeniklori-  
 dia, pestiin orgaaninen faasi 8%:lla natriumbikarbonaatin  
 vesiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin ylä-  
 20 puolella ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin. Jäännös liuo-  
 tettiin kloorivetyhapon vesiliuokseen ( $p_H$  = 3) ja uutettiin  
 sen jälkeen metyleenidikloridilla sekä kuivattiin yhdiste-  
 tyt uutteen vedettömän natriumsulfaatin yläpuolella ja vä-  
 keyöitiin pieneen tilavuuteen. Lisättiin kloorivetyä ja di-  
 25 etyylietteriä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (I, R =  
 H, R<sub>1</sub> = H) (76 mg, saanto 81%).

Ohutkerroskromatografia piigeelelilevyillä (Merck F<sub>254</sub>) käyt-  
 täen liuotinjärjestelmää kloroformi/metanoli/vesi (65 :  
 30 : 10) R<sub>F</sub> = 0.48.

~~Menettelemällä samalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:~~

- 5 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodaunorubisiini hydrokloridi (I, R = H, R<sub>1</sub> = H)  
H-NMR vastaavalle allyylioksikarboksiamido-johdannaiselle on annettu:

H-NMR

- (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, inter alia δ) : 3.19 (d, J = 19 Hz, 1H, H-10 ax)  
10 3.33 (dd, J<sub>H-F</sub> = 3.6 Hz, J = 19 Hz, 1H, H - 10 e); 4.91 (dd, J<sub>H-F</sub> = 50 Hz, 1H, H-8);  
5.14 (dd, J<sub>H-F</sub> = 12 Hz, 1H, H-7);  
5.18 - 5.27 (m, 3H, H-1' + -CH=CH<sub>2</sub>)

- 15 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodaunorubisiini hydrokloridi (I, R = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>)  
H-NMR vastaavalle allyylioksikarboksiamido-johdannaiselle on annettu:

- H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, inter alia δ) : 3.19 (d, J = 19 Hz, 1H, H-10 ax); 3.48 (dd, J<sub>H-F</sub> = 3.6 Hz, J = 19 Hz, 1H, H - 10 e);  
20 4.10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodaunorubisiini hydrokloridi (I, R = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>)

- 25 H-NMR vastaavalle allyliksikarboksiamido-johdannaiselle on annettu:

- H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, inter alia δ) : 3.17 8d, J = 19 Hz, 1H, H-10 ax); 3.52 (dd, J<sub>H-F</sub> = 3.6, J = 19 Hz, 1H, H-10 e); 4.08  
(s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

Esimerkki 174-demetoksi-8 fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodok-  
sorubisiini hydrokloridi (I, R = OH, R<sub>1</sub> = H)

5

Liuosta, jossa oli 100 mg esimerkissä XVII kuvatulla tavalla valmistettua 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodaunorubisiini hydrokloridia (IV, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>) 2.5 ml:ssa vedetöntä metanolia ja 5 ml:ssa dioksaania käsiteltiin amerikkalaisessa patenttijulkaisussa US-4,122,076 kuvatun menetelmän mukaisesti samalla sekoittaen liuoksella, jossa oli 490 mg bromia 5 ml:ssa metyleenidikloridia, jolloin saatiin raakaa 14-bromi-4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-daunorubisiinia, joka saostettiin lisäämällä dietyylieetteriä.

Raaka tuote liuotettiin seokseen, jossa oli 5 ml asetonia ja 1 ml vettä ja käsiteltiin 150 mg:lla natriumformiaattia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 36 tuntia, sitten siihen lisättiin vettä ja sitä uutettiin metyleenikloridilla. Vesifaasiin lisättiin 3 ml natriumvetykarbonaatin 8%:sta vesiliuosta ja sitä uutettiin metyleenidikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivatettiin vedettömän natriumsulfaatin yläpuolella, väkevöitiin tyhjiössä pieneen tilavuuteen ja käsiteltiin metanolisella kloorivedyllä (p<sub>H</sub> = 3.5) ja dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (I, R<sub>1</sub> = H, R = OH) (77 mg, saanto 75%).

Ohutkerroskromatografia piigeelelilevyillä (Merck F<sub>254</sub>) käyttäen liuotinsysteemiä kloroformi/metanoli/vesi (65 : 30 : 10) R<sub>F</sub> = 0.31

Menettelemällä samalla tavalla lähtien vastaavista daunorubisiini-johdannaisista (I, R = H, R<sub>1</sub> = H tai OCH<sub>3</sub>)

~~voidaan valmistaa seuraavia yhdisteitä:~~

4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodokso-  
rubisiini hydrokloridi (I, R = OH, R<sub>1</sub> = H)

- 5 Ohutkerroskromatografia piigeeelillä (Merck F<sub>254</sub>) käyttä-  
en liuotinsysteemiä kloroformi/metanoli/vesi (65 : 30 :  
10) R<sub>f</sub> = 0.34

- 10 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodokso-  
rubisiini hydrokloridi (I, R = OH, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>)

Ohutkerroskromatografia piigeeelillä (Merck F<sub>254</sub>) käyttäen  
liuotinsysteemiä kloroformi/metanoli/vesi (65 : 30 : 10)  
R<sub>f</sub> = 0.29

- 15 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodokso-  
rubisiini hydrokloridi (I, R = OH, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>)

Ohutkerroskromatografia piigeeelillä (Merck F<sub>254</sub>) käyttäen  
liuotinsysteemiä kloroformi/metanoli/vesi (65 : 30 : 10)  
R<sub>f</sub> = 0.27

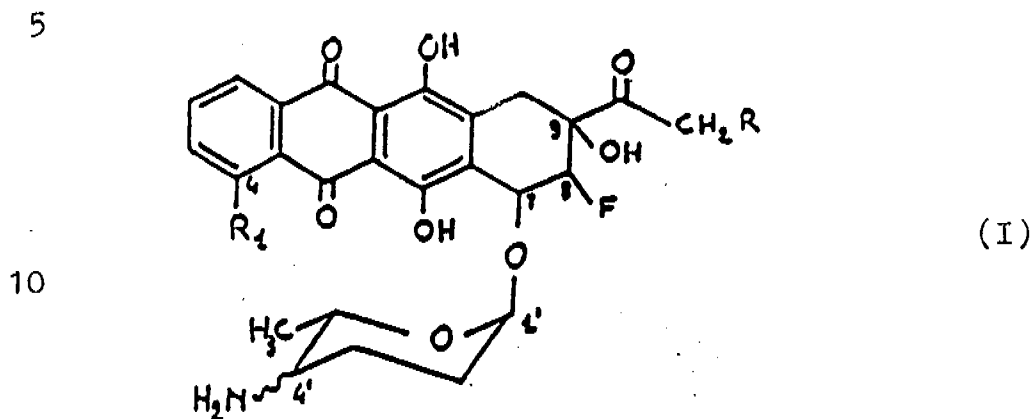
20

Terapeuttiseen käyttöön soveltuvan farmaseuttisen koostu-  
muksen valmistamiseksi voidaan esimerkiksi liuottaa sopi-  
va määrä vaikuttavaa ainetta ruiskekäyttöön tarkoitettuun  
kahdesti tislattuun veteen väkevyyteen 1 - 10 mg/ml.

- 25 Tällä tavalla saatu liuos voidaan sitten lyofiloida sen  
jälkeen kun on lisätty sopivaa kantajaa (kuten mannitolia  
tai laktoosia) joko yhdessä sopivien säilytysaineiden  
kanssa tai ilman niitä sekä sitten jakaa steriileihin  
ampulleihin, jotka ovat sen jälkeen valmiita käytettäväk-  
30 si.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisten 8-fluoriantrasykliini-glykosidien



jossa kaavassa:

15 R = H, OH, OR'';

R<sub>1</sub> = H, OH, OCH<sub>3</sub>;

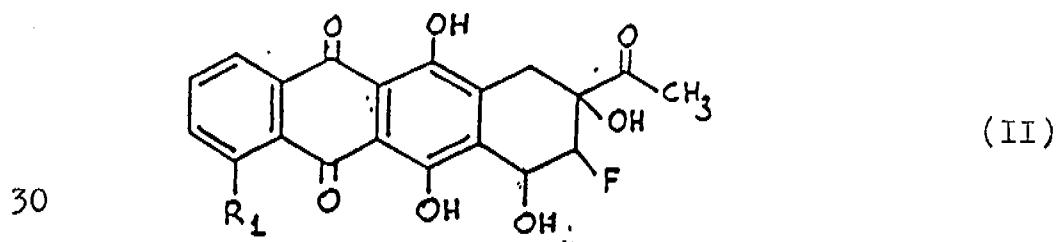
R'' = CHO-COCH<sub>3</sub> tai enintään 6 hiiliatomia sisältävästä

karboksyylihaposta johdettu asyyli- tai -

ja -NH<sub>2</sub> merkitsee, että aminosubstituentti voi olla  
20 aksiaalisessa ja ekvatoriaalisessa konfiguraatiossa;

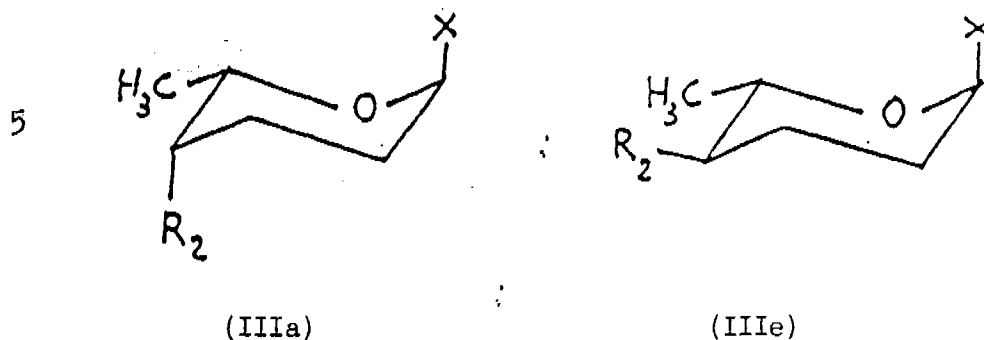
tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuo-  
lojen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää:

25 i) kaavan II mukaisen 8-fluoriantrasyklinonin

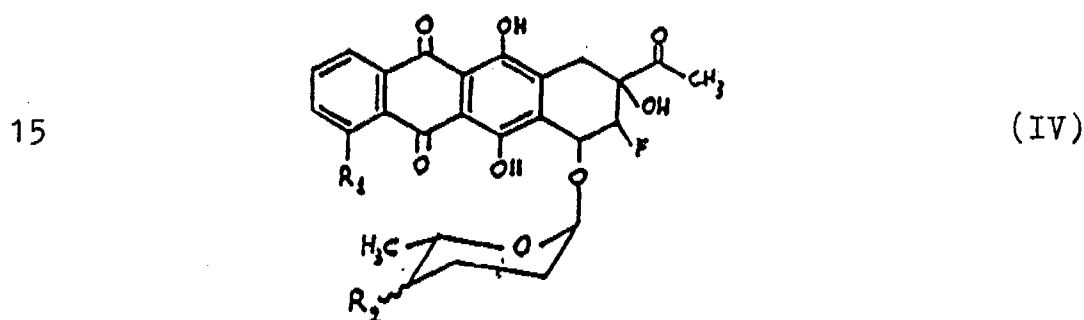


jossa kaavassa R<sub>1</sub> on sama kuin edellä määriteltä, konden-

soimisen kaavan IIIa mukaisen yhdisteen kanssa tai  
kaavan IIIe mukaisen yhdisteen kanssa:



10 jossa X on kloori tai p-nitrobentsoyylioksiyryhmä ja  $R_2$  on triklooriasetamidi- tai allyylioksiarbonsiamidiryhmä, jolloin saadaan N-suojattu kaavan IV mukainen glykosidi



20 jossa kaavassa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat samoja kuin edellä on määritetty ja ( ) osoittaa, että substituentti  $R_2$  on aksiaalisessa tai ekvatoriaalisessa konfiguraatiossa, ja suojaavan trifluoriasetyyli- tai, jos pidetään parempana, allyylioksikarbonyyliryhmän poistamisen, jolloin muodostuu 8-fluoriantrasykliiniglykosidi, jolla on kaava I, jossa  $R = H$  ja  $R_1$  on sama kuin edellä on määritetty;

ii) haluttaessa muutetaan kyseinen glykosidi, jolla on kaava I, jossa  $R = H$  ja  $R_1$  on sama kuin edellä on määritelty, sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi;

iii) haluttaessa bromataan kyseinen glykosidi, jolla on

kaava I, jossa  $R = H$  ja  $R_1$  on sama kuin edellä on määritetty, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja hydrolysoidaan tuloksesksi saatava vastaava 14-bromi-johdannainen, jolloin saadaan vastaava glykosidi, jolla on kaava

5 I, jossa  $R = OH$ ; ja

iv) haluttaessa muutetaan kyseinen glykosidi, jolla on kaava I, jossa  $R = OH$ , farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

10

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa vaihe i) suoritetaan kondensointiaineen kuten hopeatriflaatin, hopeaperkloraatin, elohopeaoksidin ja elohopeabromidin seoksen, trimetyylisilyylitriflaatin, p-tolueenisulfo-

15 nihapon, trifluorietikkahapon, boorihalogenidien, tinatetrakloridin, titaanitetrakloridin tai Amberliitti-tyyppisten happamien hartsien läsnä ollessa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa kaavan II mukainen 8-fluoriantrasyklinoni liuotetaan inerttiin orgaaniseen liuottimeen ja kondensaatio suoritetaan molekyylliseulan ollessa läsnä vettä poistavana aineena.

4. Patenttivaatimusten 2 ja 3 mukainen menetelmä, jossa 25 kondensaatioreaktioon lisätään pyridiiniä, kollidiinia, N,N-dimetyyliaminopyridiiniä, trietyyliamiinia tai proton sponge-estä.

5. Patenttivaatimusten 1 - 4 mukainen menetelmä, jossa 30 N-trifluoriasetyyliryhmä poistetaan lievällä alkalisella hydrolyysillä.

6. Patenttivaatimusten 1 - 4 mukainen menetelmä, jossa N-alkyylioksikarbonyyliryhmä poistetaan orgaanisten nikke-  
li- tai palladiumkompleksien avulla.
- 5 7. Patenttivaatimusten 1 - 6 mukainen menetelmä, jossa glykosidi, jolla on kaava I, jossa  $R = H$ , eristetään vai-  
heessa ii) hydrokloridina.
8. Patenttivaatimusten 1 - 7 mukainen menetelmä, jossa  
10 hydrolyysi vaiheessa iii) suoritetaan natriumformiaatilla.
9. Patenttivaatimusten 1 - 8 mukainen menetelmä, jossa glykosidi, jolla on kaava I, jossa  $R = OH$ , eristetään vai-  
heessa iv) hydrokloridina.  
15
10. Patenttivaatimukseen 1 mukainen menetelmä, jossa saatu kaavan (I) mukainen tuote on :
- 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodauno-  
rubisiini tai vastaava hydrokloridi.
- 20 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-amino-  
daunorubisiini tai vastaava hydrokloridi.
- 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodaunorubisiini tai  
vastaava hydrokloridi,
- 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodaunorubisiini  
25 tai vastaava hydrokloridi.
- 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodokso-  
rubisiini tai vastaava hydrokloridi.
- 4-demetoksi-8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-amino-  
doksorubisiini tai vastaava hydrokloridi.
- 30 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminodoksorubisiini tai  
vastaava hydrokloridi.
- 8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-epi-aminodoksorubisiini  
tai vastaava hydrokloridi.

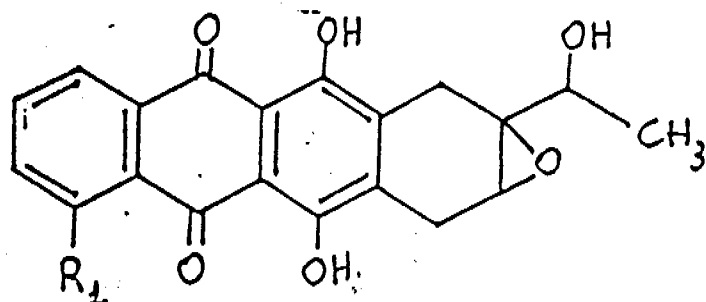
8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-aminokarminisiini tai vastaava hydrokloridi.

8-fluori-3'-deamino-4'-deoksi-4'-amino-4'-epikarminisiini tai vastaava hydrokloridi.

5

11. Menetelmä kaavan II mukaisen 8-fluoriantrasyklinonin valmistamiseksi, jossa kaavassa  $R_1$  on sama kuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, jossa menetelmässä kaavan V mukainen epoksialkoholi

10

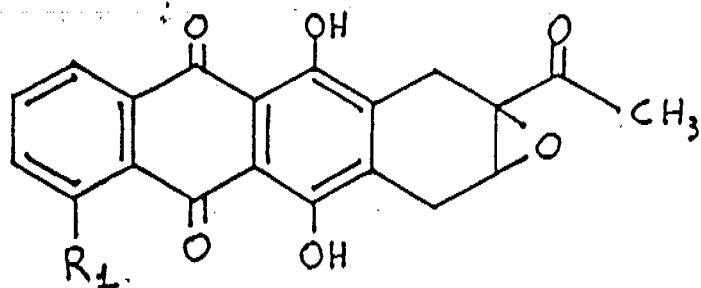


(V)

15

jossa kaavassa  $R_1$  on sama kuin edellä on määritelty, hapatetaan vastaavaksi kaavan VI mukaiseksi epoksiketoniksi:

20

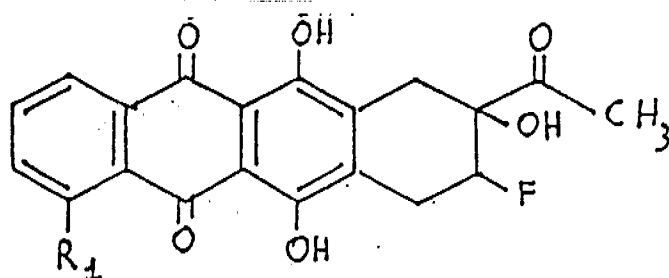


(VI)

25

jossa kaavassa  $R_1$  on sama kuin edellä on määritelty, tämän yhdisteen annetaan reagoida nukleofiilisen fluoria synnyttävän aineen kanssa, jolloin saadaan vastaava kaavan VII mukainen fluorihydroksiketoni:

30



(VII)

5

joka muutetaan vastaavaksi kaavan II mukaiseksi 8-fluori-antrasyklinoniksi bromaamalla ja solvolyyysillä ja, jos pidetään parempana, suojaamalla ketoryhmä.

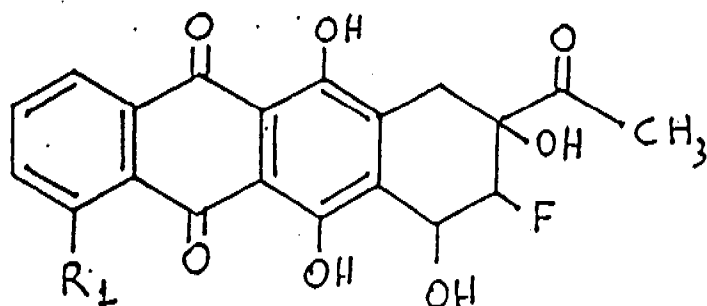
10

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, jossa kaavan V mukainen epoksialkoholi hapetetaan dimetyylisulfoksidin tai kromi-pyridiinikompleksien läsnä ollessa.

15 13. Patenttivaatimusten 11 ja 12 mukainen menetelmä, jossa kaavan VI mukaisen epoksiketonin oksiraanirenkaan aukeaminen saadaan aikaan fluorivetyhappo-pyridiini komplekseilla pyridiinissä.

20 14. Patenttivaatimusten 11 - 13 mukainen menetelmä, jossa fluorihydroksiketoni VII liuotettuna hiilitetrakloridiin käsitellään bromilla palautusjäähdytyksessä radikaali-ini-tiaattorin läsnä ollessa ja liuotetaan veteen.

25 15. Yleisen kaavan II mukainen yhdiste:

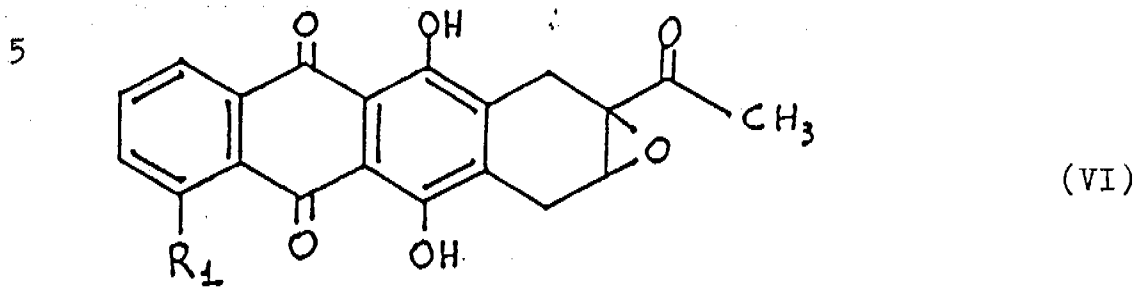


(II)

30

jossa  $R_1$  on sama kuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty.

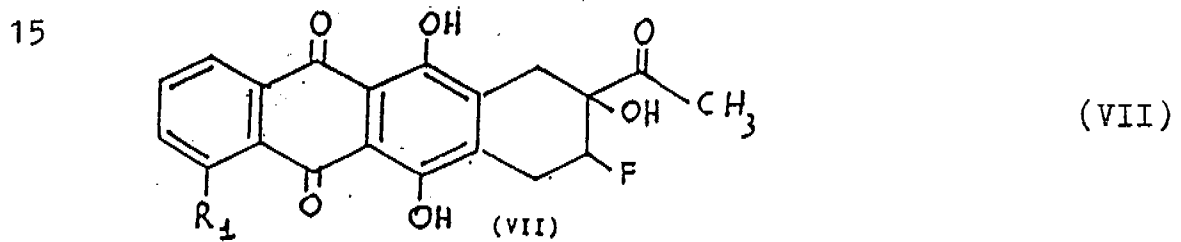
16. Yleisen kaavan VI mukainen yhdiste:



10

jossa  $R_1$  on sama kuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty.

17. Yleisen kaavan VII mukainen yhdiste:

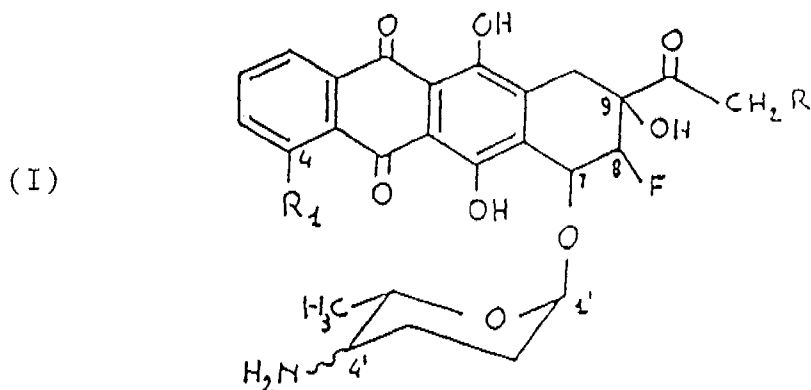


20

jossa  $R_1$  on sama kuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty.

Patentkrav

1. 8-fluorantracyklinglykosider med formeln (I):



där:

$R = H, OH, OR''$ ;

$R_1 = H, OH, OCH_3$ ;

$R'' = CHO-COCH_3$ ; eller en acylrest härledd från en karboxylsyra med högst 6 kolatomer;

och  $\sim NH_2$  betyder, att aminosubstituenten kan vara både i den axiella och den ekvatoriella konfigurationen;

samt deras farmaceutiskt godtagbara additionssalter.

2. 4-demetoxi-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxi-4'-aminodaunorubicin eller motsvarande hydroklorid.

3. 4-demetoxi-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxi-4'-epi-aminodaunorubicin eller motsvarande hydroklorid.

4. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxi-4'-aminodaunorubicin eller motsvarande hydroklorid.

5. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxi-4'-epi-aminodaunorubicin eller motsvarande hydroklorid.

6. 4-demetoxi-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxi-4'-aminodoxorubicin eller motsvarande hydroklorid.

7. ~~4-deamino-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-amino-~~  
doxorubicin eller motsvarande hydroklorid.

8. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodoxorubicin eller  
motsvarande hydroklorid.

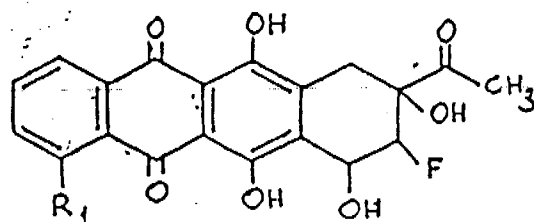
9. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodoxorubicin  
eller motsvarande hydroklorid.

10. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminokarminomicin  
eller motsvarande hydroklorid.

11. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-amino-4'-epikarmino-  
micin eller motsvarande hydroklorid.

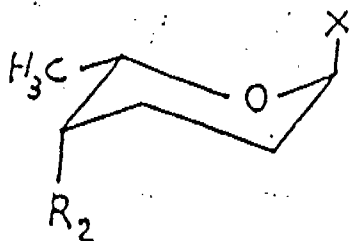
12. Förfarande för framställning av de i patentkravet  
anförda 8-fluorantracyklinglykosiderna enligt formeln I och  
deras farmaceutiskt godtagbara salter, omfattande:

i) 8-fluorantracyklinonets enligt formeln II,

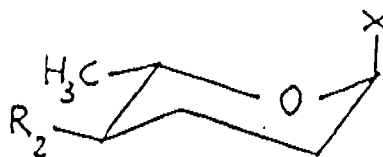


(II)

i vilken formel  $R_1$  är samma som definierats i patentkra-  
vet 1, kondensering med en förening enligt formeln IIIa el-  
ler med en förening enligt formeln IIIe:

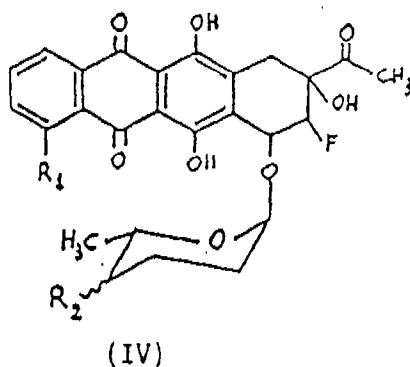


(IIIa)



(IIIe)

där  $X$  är klor eller en p-nitrobenzoyloxigrupp och  $R_2$  är en trikloracetamid- eller en allyloxikarboxiamidgrupp, varvid erhålles en N-skyddad glykosid enligt formeln IV



i vilken formel  $R_1$  och  $R_2$  är samma som ovan definierats och indikerats, att substituenten  $R_2$  är i den axiella eller ekvatoriella konfigurationen, och omfattande den skyddande tri-fluoracetyl- eller, om föredras, allylkarbonylgruppens avlägsnande, varvid bildas 8-fluorantracyclinglykosid med formeln I, där  $R = H$  och  $R_1$  är samma som ovan definierats;

ii) vid behov överföres ifrågavarande glykosid med formeln I, där  $R = H$  och  $R_1$  är samma som ovan definierats, till dess farmaceutiskt godtagbara salt;

iii) vid behov bromeras ifrågavarande glykosid med formeln I, där  $R = H$  och  $R_1$  är samma som ovan definierats, eller dess farmaceutiskt godtagbara salt, och hydrolyseras det som resultat erhållna motsvarande 14-bromderivatet, varvid erhålles den motsvarande glykosiden med formeln I, där  $R = OH$ ; och  
iv) vid behov överföres ifrågavarande glykosid med formeln I, där  $R = OH$ , till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

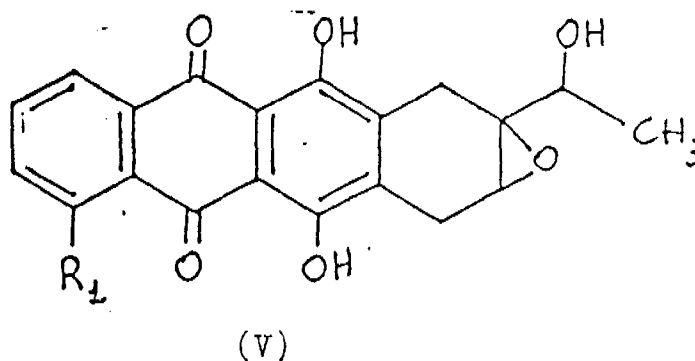
13. Förfarande enligt patentkravet 12, där steget i) utföres i närvaro av ett kondensationsmedel såsom silvertriflat, silverperklorat, en blandning av kvicksilveroxid och kvicksilverbromid, trimetylsilyltriflat, p-toluensulfonsyra, trifluorättiksyra, borhalogenider, tenntetraklorid, titan-

~~tetraklorid eller sura hartser av Amberlit-typ.~~

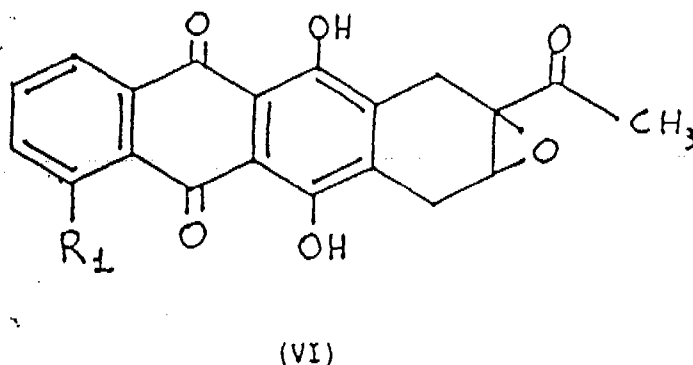
14. Förfarande enligt patentkravet 13, i vilket 8-fluorantracyklinon enligt formeln II upplöses i ett inert organiskt lösningsmedel och kondensationen utföres i närvaro av ett molekylfilter som vattenavlägsnande medel.
15. Förfarande enligt patentkraven 13 och 14, i vilket i kondensationsreaktionen tillsättes pyridin, kollidin, N,N-dimetylaminopyridin, trietylamin eller en protonsvamp-bas.
16. Förfaranden enligt patentkraven 12 - 15, i vilket N-trifluoracetylgruppen avlägsnas genom svagt alkalisk hydrolys.
17. Förfarande enligt patentkraven 12 - 15, i vilket N-allyloxikarbonylgruppen avlägsnas genom påverkan av organiska nickel- eller palladiumkomplexer.
18. Förfarande enligt patentkraven 12 - 17, i vilket glykosid med formeln I, där  $R = H$ , isoleras i steget ii) som hydroklorid.
19. Förfarande enligt patentkraven 12 - 18, i vilket hydrolysen i steget iii) utföres med natriumformiat.
20. Förfarande enligt patentkravet 12 - 19, i vilket glykosiden med formeln I, där  $R = OH$ , isoleras i steget iv) som hydroklorid.
21. Farmaceutisk komposition, som innehåller den i patentkravet 1 anförda antracyklinglykosiden enligt formeln I eller dess farmaceutiskt godtagbara salt i blandning med ett farmaceutiskt godtagbart utspädningsmedel eller bärämne.

22. Antracyklinglykosid enligt formeln I definierad i patentkravet 1, för användning som tuörer motverkande ämne.

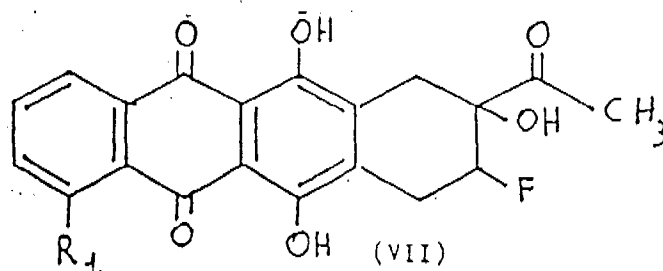
23. Förfarande för framställning av 8-fluorantracyklinon enligt formeln II, i vilken formel  $R_1$  är samma som i patentkravet 1 definierats, i vilket förfarande en epoxialkohol enligt formeln V



i vilken formel  $R_1$  är samma som ovan definierats, oxideras till motsvarande epoxiketon enligt formeln VI:



i vilken formel  $R_1$  är samma som ovan definierats, varvid denna förening bringas att reagera med ett nukleofilt fluoravgivande medel, för att erhålla en motsvarande fluorhydroxiketon enligt formeln VII:



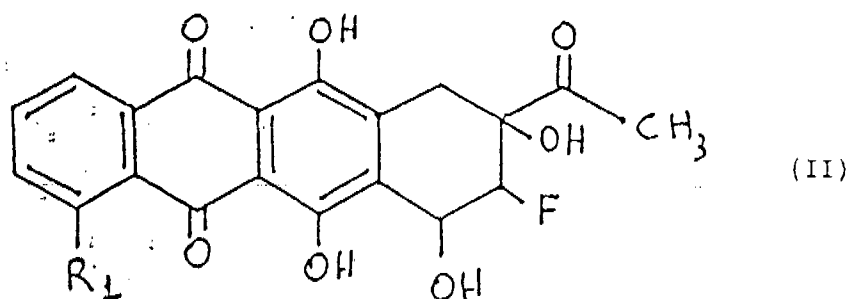
som överföres till en motsvarande 8-fluorantracyklinon enligt formeln II genom bromering och solvolys och vid behov, genom att skydda ketogruppen.

24. Förfarande enligt patentkravet 23, i vilket epoxialkohol enligt formeln V oxideras i närvaro av dimetylsulfoxid eller krom-pyridinkomplexer.

25. Förfarande enligt patentkraven 23 och 24, i vilket epoxiketons enligt formeln VI oxiranringöppning åstadkommes med fluorvätesyra-pyridinkomplexer i pyridin.

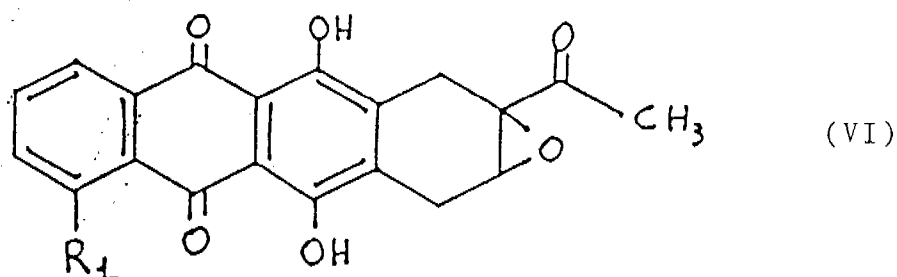
26. Förfarande enligt patentkraven 23 - 25, i vilket fluorhydroxiketon VII upplöst i koltetraklorid behandlas med brom under återloppskylning i närvaro av en radikalinitiator, och upptages i vatten.

27. Förening enligt den allmänna formeln II:



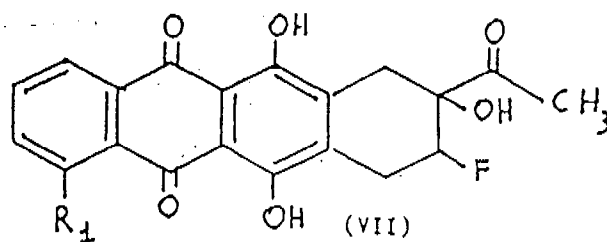
där  $R_1$  är samma som i patentkravet 1 definierats.

28. Förening enligt den allmänna formeln VI:



där  $R_1$  är samma som i patentkravet 1 definierats.

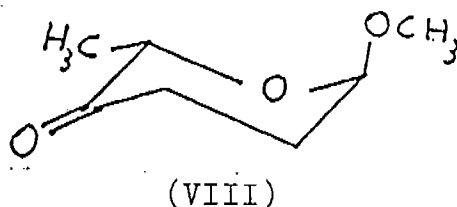
29. Förening enligt den allmänna formeln VII:



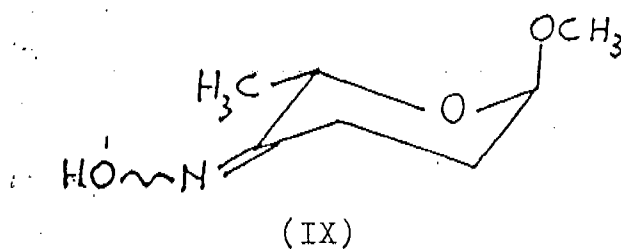
där  $R_1$  är samma som i patentkravet 1 definierats.

30. Förfarande för framställning av de i patentkravet 12 definierade föreningarna IIIa och IIIe, i vilket

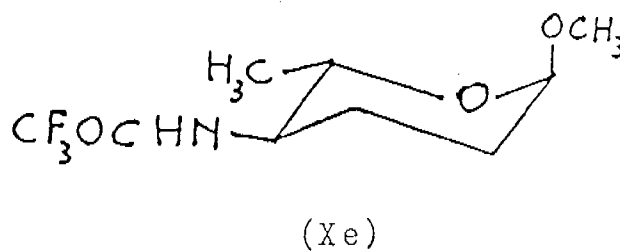
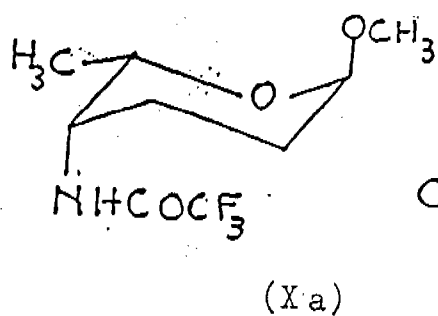
a) metyl-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -L-glycero-hexoxipyranosid-4-ulos:



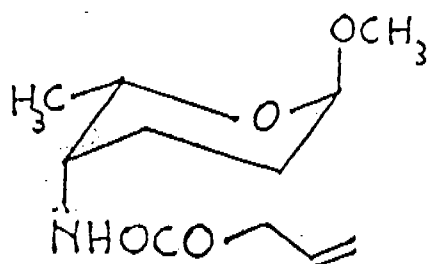
bringas att reagera med hydroxylamin eller dess syraadditions-salt för att bilda en blandning av syn- och anti-oximer enligt formeln IX:



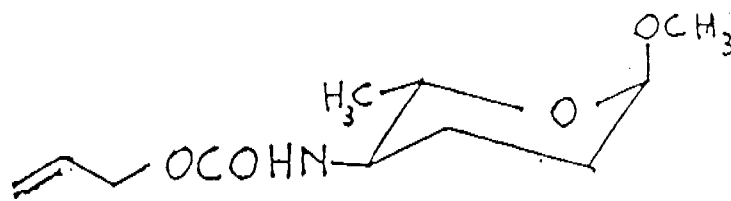
b) ifrågavarande blandning reduceras efter att den bildade aminogruppen skyddats med en trifluoracetylgrupp och de trifluoracetylerade epimererna enligt formlerna Xa och Xe:



isolerad, eller vid behov skyddas aminogruppen med en allyloxikarbonylgrupp och sedan isoleras de 4-N-allyloxikarbonyliserade epimererna enligt formlerna XIa och XIe:



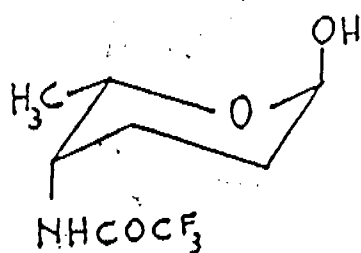
(XIa)



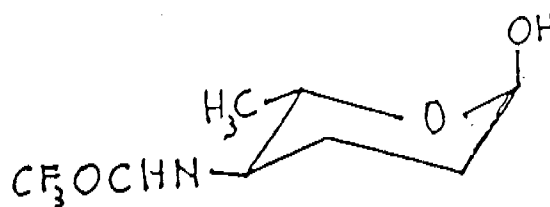
(XIe)

c) som ett alternativ till det ovan sagda bringas metyl-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -L-glycero-hexoxipyranosid-4-ulos med formeln VIII att reagera med ett reducerande medel i närvaro av ammoniumsalter, den sålunda bildade aminogruppen skyddas med en trifluoracetylgrupp eller vid behov med en allyloxikarbonylgrupp och epimererna enligt formlerna Xa och Xe eller XIa och XIe isoleras;

d) vardera epimeren Xa och Xe överföres till motsvarande 1-hydroxi-derivater med formlerna XIIa och XIIe:

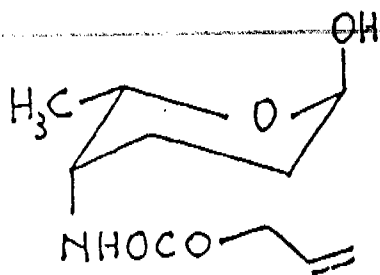


(XIIa)

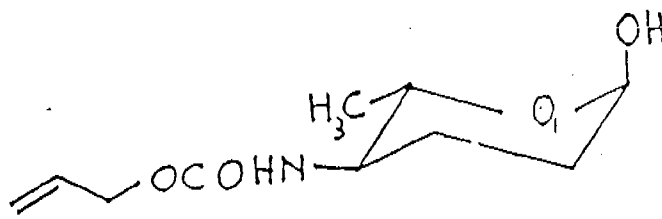


(XIIe)

eller vid behov överföres epimererna XIa och XIe till motsvarande 1-hydroxi-derivater med formlerna XIIIa och XIIIe:



(XIIIa)



(XIIIe)

e) ifrågavarande 1-hydroxiderivater enligt formlerna XIIa och XIIe eller XIIIa och XIIIe överföres till motsvarande föreningar enligt formlerna IIIa och IIIe, i vilka formler X är klor och  $R_2$  är samma som i patentkravet 10 definierats, eller vid behov överföres ifrågavarande 1-hydroxiderivater XIIa och XIIe eller XIIIa och XIIIe till motsvarande föreningar enligt formlerna IIIa och IIIe, i vilka formler X är en p-nitrobenzoylgrupp och  $R_2$  är samma som i patentkravet 12 definierats.

31. Förfarande enligt patentkravet 30, i vilket reduktionen i steget b) utföres med borhydrid i tetrafuran, toluen eller dioxan vid en temperatur mellan  $-20^{\circ}\text{C}$  och  $+20^{\circ}\text{C}$ .

32. Förfarande enligt patentkravet 30, i vilket reduktionen i steget c) utföres med natriumcyanoborohydrid i närvaro av ammoniumacetat eller ammoniumklorid i tetrahydrofuran, dietyl-eter, metanol eller etanol vid en temperatur mellan  $-20^{\circ}\text{C}$  och  $+20^{\circ}\text{C}$ .

33. Förfarande enligt patentkraven 30 och 32, i vilket den erhållna reducerade blandningen bringas att reagera med tri-ättiksyraanhydrid i koltetraklorid eller dietyleter i närvaro av en organisk bas, varvid erhålles en blandning av N-tri-fluoracetylerade derivater, från vilken efter kromatografisk

isolering föreningar enligt formlerna Xa och Xe kan erhållas.

34. Förfarande enligt patentkraven 30 - 32, i vilket den reducerade blandningen bringas att reagera med allylkarbonat i tetrahydrofuran i närvaro av pyridin eller trietylamin vid en temperatur mellan  $-20^{\circ}\text{C}$  och  $+20^{\circ}\text{C}$ , varvid erhålles en blandning av N-allyloxi-karbylerade derivater, från vilken efter kromatografisk isolering föreningar enligt formlerna XIa och XIe kan erhållas.

35. Förfarande enligt patentkraven 30 och 34, i vilket steget d) utföres genom uppvärmning av vardera metylglykosidepimeren Xa och Xe eller XIa och XIe i en vattenlösning av 5% - 30% ättiksyra, trifluorättikryra eller klorväte, varvid erhålles l-hydroxiepimer-derivater enligt formlerna XIIa och XIIe eller XIIIa och XIIIe.

36. Förfarande enligt patentkraven 30 - 34, i vilket steget e) utföres genom behandling av vardera l-hydroxiepimer-derivatet enligt formlerna XIIa och XIIe eller XIIIa och XIIIe, till först i trifluorättiksyra vid  $0^{\circ}\text{C}$  över natten och sedan med klorvätesyra i gasform, varvid erhålles epimererna enligt formlerna IIIa och IIIe, där X är klor och  $R_2$  är samma som ovan definierats.

37. Förfarande enligt patentkraven 30 och 35, i vilket steget e) utföres genom behandling av vardera l-hydroxiepimer-derivatet enligt formlerna XIIa och XIIe eller XIIIa och XIIIe med p-nitrobenzoylklorid i pyridin eller dimetylformaldehyd eller dimetylsulfoxid i närvaro av en organisk bas, varvid erhålles epimererna enligt formlerna IIIa och IIIe, i vilka formler X är en p-nitrobenzoyl-oxi-grupp och  $R_2$  är samma som ovan definierats.

38. Förening med formeln IIIa, där X är klor och  $R_2$  är en trifluoracetamid-grupp.

39. Förening med formeln IIIe, där X är klor och  $R_2$  är en trifluoracetamid-grupp.

40. Förening med formeln IIIa, där X är en p-nitrobenzoyl-oxi-grupp och  $R_2$  är en trifluoracetamido-grupp.

41. Förening med formeln IIIe, där X är en p-nitrobenzoyl-oxi-grupp och  $R_2$  är en trifluoracetamid-grupp.

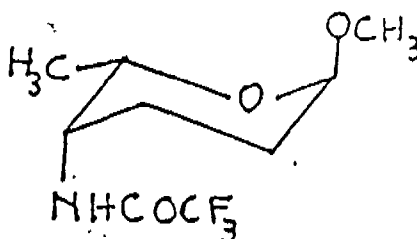
42. Förening med formeln IIIa, där X är klor och  $R_2$  är en allyloxikarboxiamido-grupp.

43. Förening med formeln IIIe, där X är klor och  $R_2$  är en allyloxikarboxiamido-grupp.

44. Förening med formeln IIIa, där X är en p-nitrobenzoyl-oxi-grupp och  $R_2$  är en allyloxikarboxiamido-grupp.

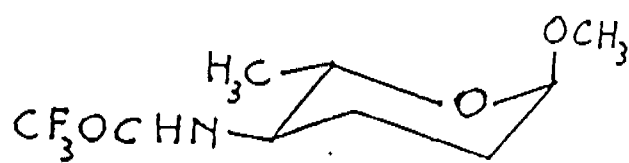
45. Förening med formeln IIIe, där X är en p-nitrobenzoyl-oxi-grupp och  $R_2$  är en allyloxikarboxiamido-grupp.

46. Förening med formeln Xa



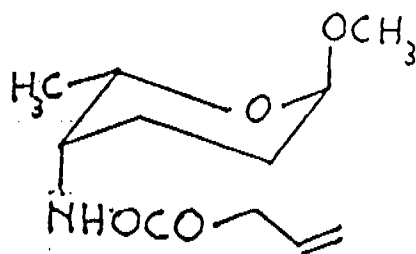
(Xa)

47. Förening med formeln Xe



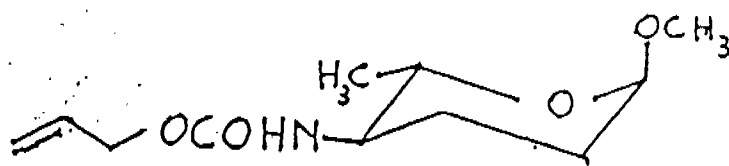
(Xe)

48. Förening med formeln XIa



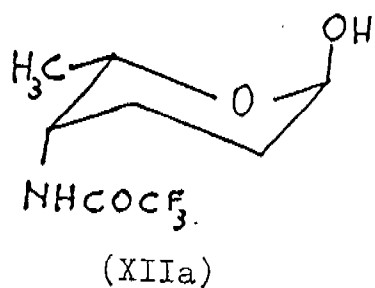
(XIa)

49. Förening med formeln XIe

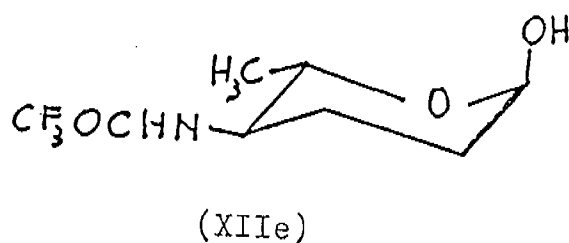


(XIe)

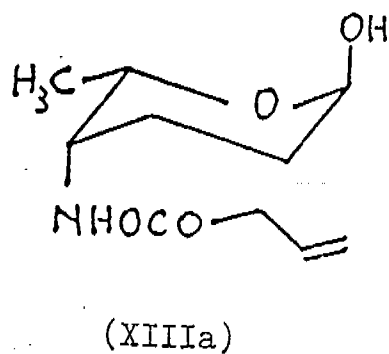
50. Förening med formeln XIIa



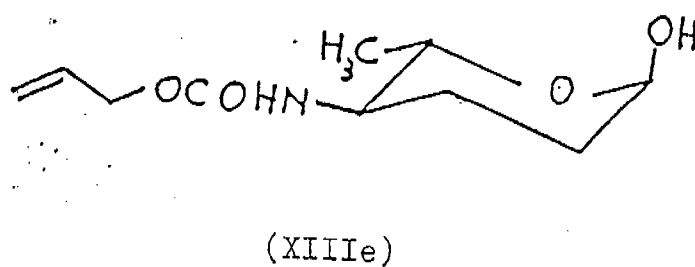
51. Förening med formeln XIIe



52. Förening med formeln XIIIa



53. Förening med formeln XIIIe



54. terapeutiska kompositioner med antitumöreffekt, innehållande som effektivämne ett eller flera ämnen enligt formeln (I) eller deras terapeutiskt godtagbara salter i en blandning med inerta utspädningsmedel och bärämnen.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

890611 (LOTD 309/14)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,  
utläggnings- och patentskrifter:

FI \_\_\_\_\_

CH \_\_\_\_\_

DE \_\_\_\_\_

DK \_\_\_\_\_

FR \_\_\_\_\_

GB \_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_

SE \_\_\_\_\_

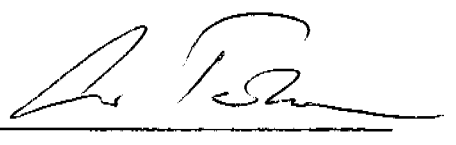
US \_\_\_\_\_

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

10/12-97 

Allekirjoitus