



C (11) Pat. utl. ansökningsdag
Patent publicerat 10 08 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 225/36

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	881792
(22) Hakempäivä - Ansökningsdag	18.04.88
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	18.04.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.10.88
(44) Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.04.87 GB 8709353 P	12.02.88 GB 8803302 P

(71) Hakija - Sökande

1. Farnitalia Carlo Erba S.r.l., Via Carlo Imbonati, 24, 20159 Milano, Italia, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Caruso, Michele, Via Desiderio 3, 20131 Milano, Italia, (IT)
2. Suarato, Antonino, Via degli Imbriani 39, 20138 Milano, Italia, (IT)
3. Angelucci, Francesco, Via Washington 106, 20100 Milano, Italia, (IT)
4. Arcanone, Federico, Via 4 Novembre 26, 20014 Nerviano, Milano, Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

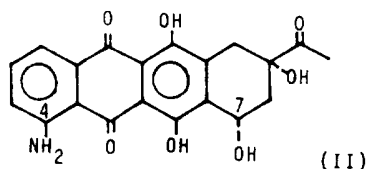
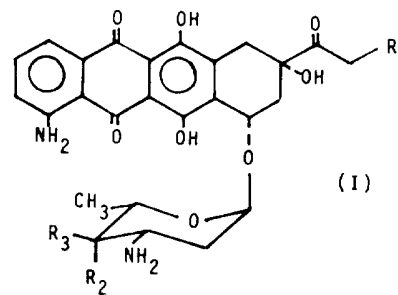
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

4-demetoksi-4-aminodaunomycinon ja menetelmä sen valmistamiseksi
4-demetoxy-4-aminodaunomycinon och förfarande för dess framställning

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

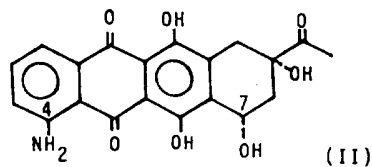
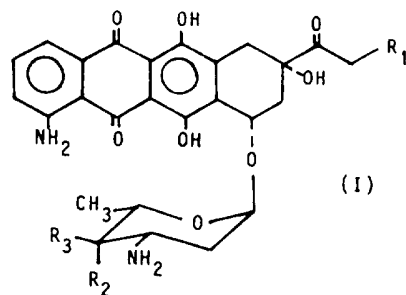
Keksintö koskee antrasykliiniglykosideja, joilla on yleinen kaava (I), jossa R₁ tarkoittaa vetyatomia tai hydroksyyliiryhmää, toinen ryhmistä R₂ ja R₃ tarkoittaa vetyatomia ja toinen ryhmistä R₂ ja R₃ tarkoittaa vetyatomia tai hydroksyyliiryhmää, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat. Yhdisteet ovat kasvaimia estäviä aineita. Nämä glykosidit voidaan valmistaa kaavan (II) mukaisesta daunomycinonijohdannaisesta, jossa 4-aminoryhmä on suojattu. Kaavan (II) mukainen 4-demetoksi-4-amino-daunomycinoni ja sen valmistuksessa aikaisemmassa vaiheessa saatu väliaine 4-demetoksi-4-amino-7-deoksi-daunomycinoni (IX) voidaan diatsotoida, jonka jälkeen suoritetaan lievä pelkistys 4-demetoksi-daunomycinonin tai vastaavasti 4-demetoksi-7-deoksi-daunomycinonin valmistamiseksi. 4-demetoksi-daunomycinoni voidaan muuttaa toiseksi kasvaimia estäväksi antrasykliiniglykosidiksi, t.s. 4-demetoksi-daunorubisiiniksi.



89263

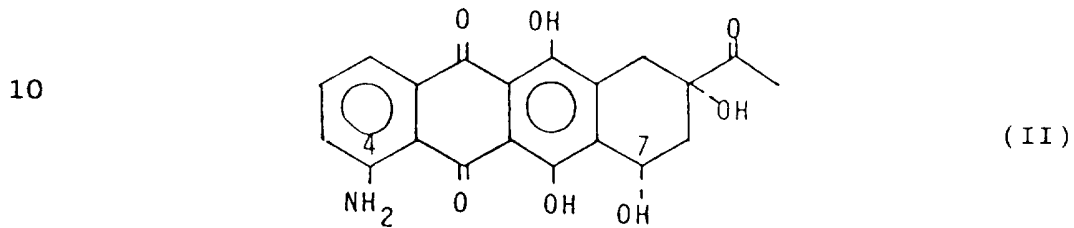
Uppfinningen avser antracyklinglykosider med den allmänna formeln (I), i vilken R_1 betecknar en väteatom eller en hydroxylgrupp, den ena av grupperna R_2 och R_3 betecknar en väteatom och den andra av grupperna R_2 och R_3 betecknar en väteatom eller en hydroxylgrupp, och deras farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter. Föreningarna är antitumoraktiva ämnen. Dessa glykosider kan man framställa från ett daunomycinonderivat med formeln (II), i vilken 4-aminogruppen är skyddad. 4-demetoxi-4-amino-daunomycinon (II) och ett tidigare mellanprodukt i dess

framställning 4-demetoxi-4-amino-7-deoxi-daunomycinon kan man diazotera, därefter man utför en mild reduktion för framställning av 4-demetoxi-daunomycinon eller 4-demetoxi-7-deoxi-daunomycinon. 4-demetoxi-daunomycinon kan man omvandla i en annan antitumoraktiv antracyklinglykosid, m.a.o. 4-demetoxi-daunorubicin.

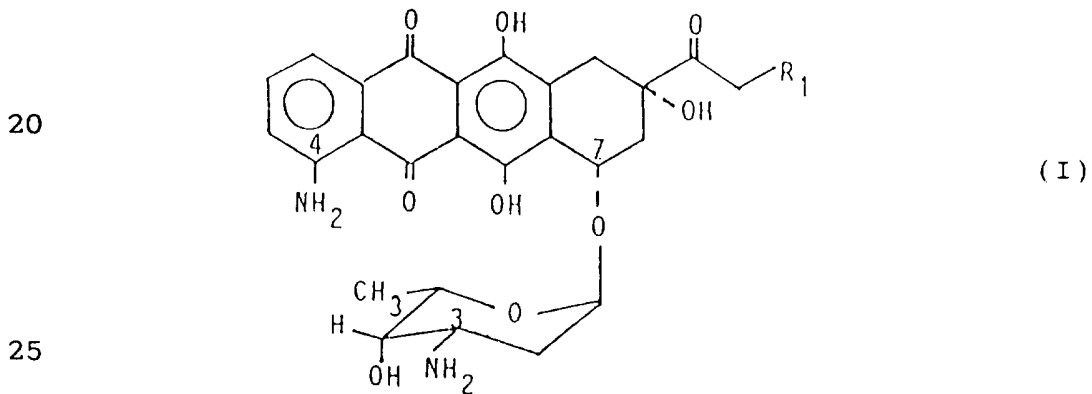


4-demetoksi-4-aminodaunomysinon ja menetelmä sen valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uutta 4-demetoksi-4-amino-daunomysinonia, jolla on kaava II, joka on käyttökelpoinen välituote kasvaimia estävien antrasykliiniglykosidien valmistamiseksi, sekä menetelmää sen valmistamiseksi.



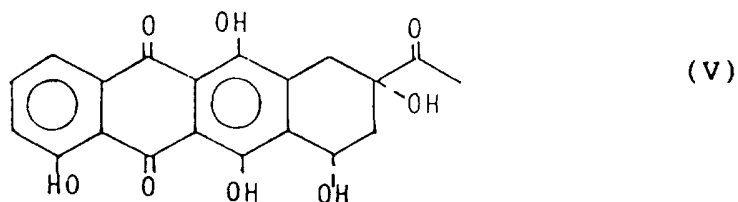
Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteita farmakologisesti tehokkaiden antrasykliiniglykosidien valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa R_1 on vety, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Nämä yhdisteet ja niiden valmistus on kuvattu tästä hakemuksesta jakamalla erotetussa hakemuksessa 92 0227.

Kaavan (II) mukainen daunomysinonijohdannainen voidaan valmistaa menetelmällä, jossa:

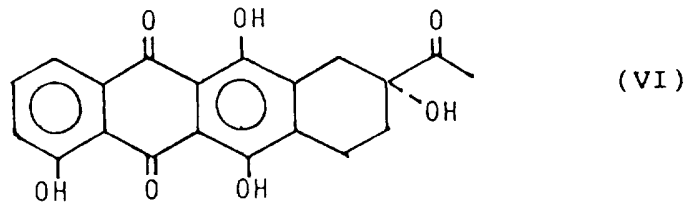
35 (a) kaavan (V) mukaisesta karminomysinonista



poistetaan hydraamalla 7 α -hydroksyyliiryhmä;

(b) muodostunut kaavan (VI) mukainen 4-demetyyli-7-deoksi-daunomysinoni

5



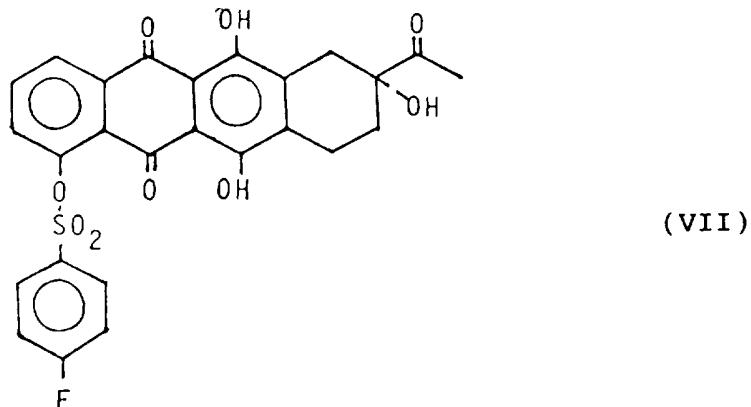
10

saatetaan reagoimaan 4-fluoribentseenisulfonyylikloridin kanssa N,N-di-isopropyylietyyliamiinin ja katalyyttisen määrän 4-dimetyyliaminopyridiiniä läsnäollessa;

15

(c) muodostunut 4-demetoksi-4-O-[4-fluoribentseenisulfonyyli]-7-deoksi-daunomysinoni, jonka kaava (VII) on

20

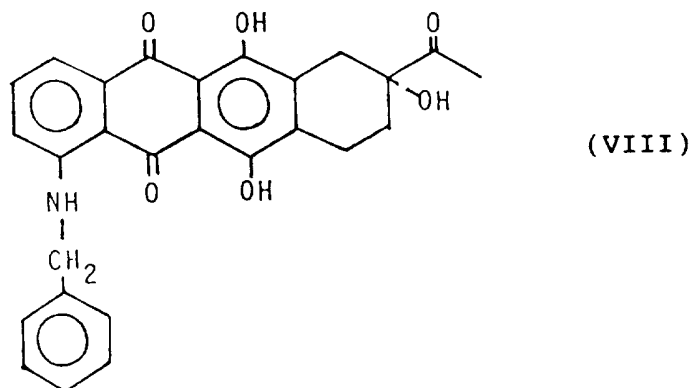


25

saatetaan reagoimaan bentsyyliamiinin kanssa;

(d) muodostuneesta 4-demetoksi-4-bentsyyliamino-7-deoksi-daunomysinonista, jonka kaava (VIII) on

30

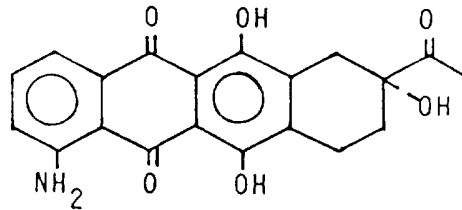


35

poistetaan bentsyyliiryhmä katalyyttisesti hydraamalla;

(e) muodostuneen 4-demetoksi-4-amino-7-deoksi-daunomysinonin, jonka kaava (IX) on

5



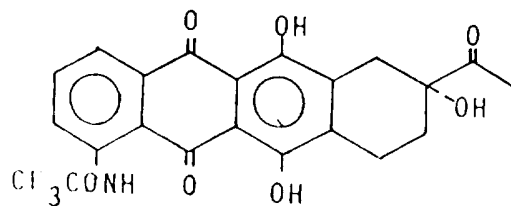
(IX)

10

4-aminoryhmä suojataan käsittelemällä trifluorietikkahappoanhydridillä,

(f) liitetään uudestaan 7 α -hydroksiryhmä muodostuneeseen kaavan (XII) mukaiseen yhdisteeseen

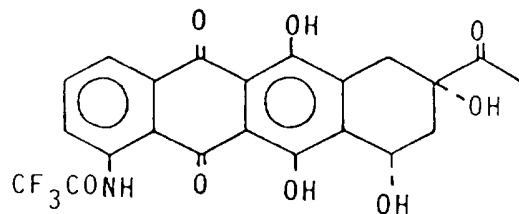
20



(XII)

jolloin saadaan kaavan (II) mukaisen daunomysinonijohdannaisen suojattu, kaavan (XIII) mukainen johdannainen

25



(XIII)

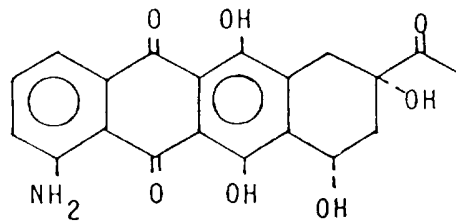
30

ja

(g) kaavan (XIII) mukaisesta, suojatusta johdannaisesta poistetaan haluttaessa 4-aminosuojaryhmä, jolloin saadaan kaavan (II) mukainen daunomysinonijohdannainen

35

5



(II)

Tämä menetelmä on kuvattu jäljempänä kaaviossa I.

10

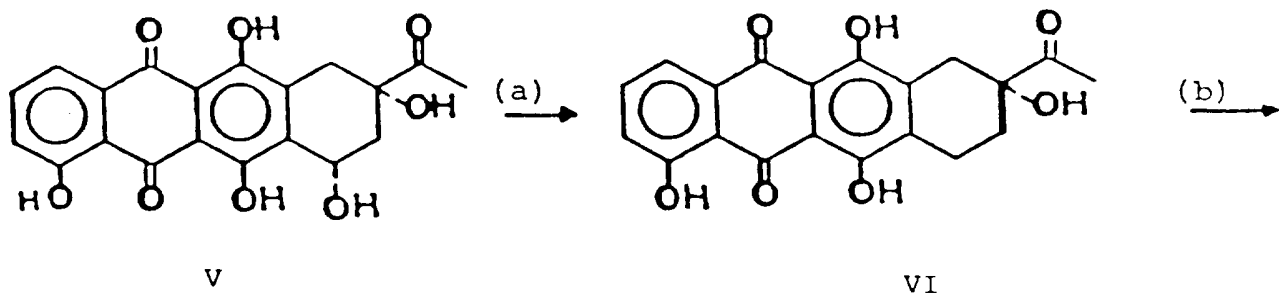
Lähtöaine menetelmään on luonnon karminomysinoni (V). Sulfonylointireaktio, t.s. vaihe (b), johtaa ainoastaan substituoidun C-4-O-sulfonyylijohdannaisen (VII), muodostumiseen, vaikuttamatta asemissa C-6-OH tai C-11-OH. On korostettava, että tämä odottamaton selektiivisyys on saavutettu ainoastaan tässä kuvatuissa reaktio-oloissa.

15

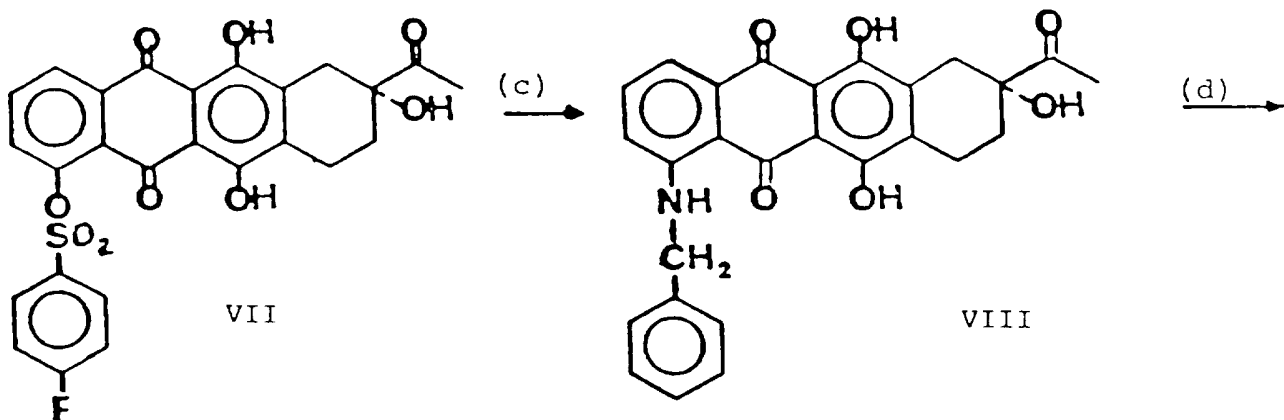
20

Reaktio (c) on uusi reaktio antrasykliinikemiassa, luultavasti johtuen sekä kinoniosan että C-4-asemassa olevan 4-fluori-bentseenisulfonyyliryhmän attrahoivasta vaikutuksesta. Mieluimmin reaktio suoritetaan tetrahydrofuraanissa huoneen lämpötilassa. Vaihe (e) suoritetaan trifluoriasetanhydridillä.

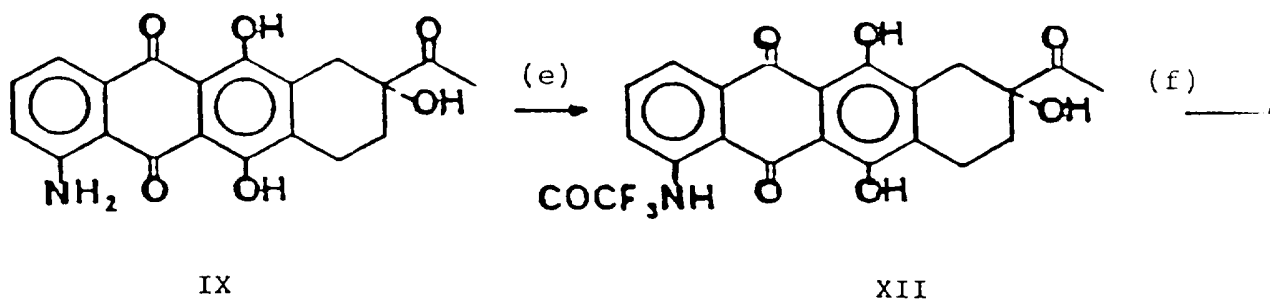
KAAVIO I



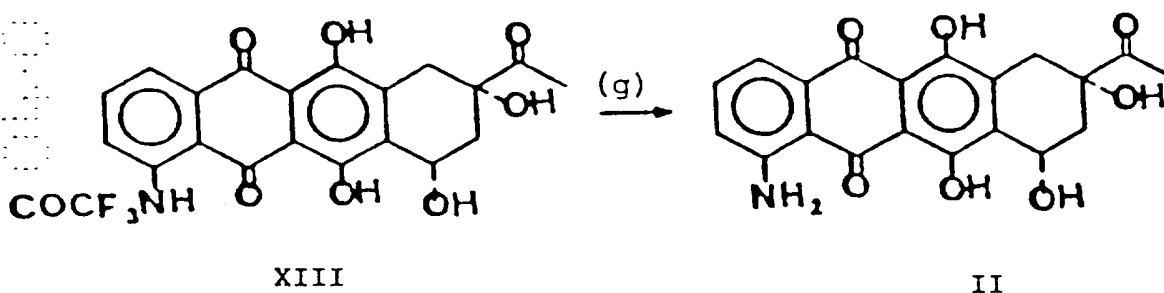
(b)



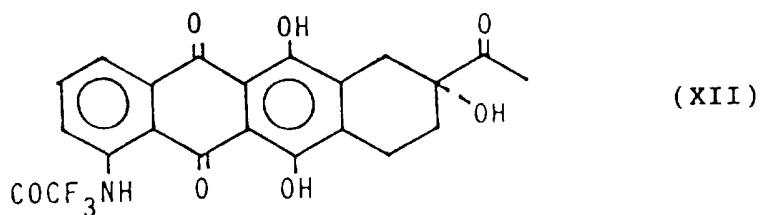
(d)



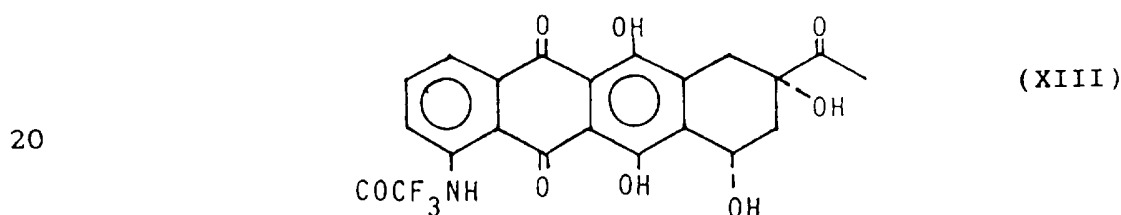
(f)



Vaihe (f) voidaan suorittaa menetelmän mukaan, jonka ovat kuvanneet C.M. Wong et al., Can. J. Chem., 51, 446 (1973). Mieluimmin se tapahtuu kaavan (XII) mukaisessa 4-demetoksi-4-(suojattu amino)-7-deoksi-daunomysinonyhdisteessä



15 suojaamalla 13-ketoryhmä etyleeniglykoli-käsittelyllä; muodostunut yhdiste bromataan 7-asemassa ja 7-bromi- ja 13-ketaaliryhmät hydrolysoidaan kaavan (XIII) mukaisen 4-demetoksi-4-N-trifluoriasetamido-daunomysinonin valmistamiseksi



25 Bromaus tapahtuu tavallisesti käsittelemällä bromilla tai N-bromisukkinimidillä 2,2'-atso-bis(isobutyronitriilin) läsnäollessa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

30 ESIMERKKI 1

4-demetyyli-7-deoksi-daunomysinoni (VI)

35 1,5 g 4-demetyyli-daunomysinonia (V) liuotettuna seokseen, jossa oli 100 ml dioksaania ja 100 ml etanolia, hydrattiin 0,3 g:n 5 %:ista Pd-BaSO₄-katalyysaattoria läsnäollessa huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Suodatettiin, jonka jälkeen liuotin poistettiin tyhjässä ja 4-demetyy-

li-7-deoksi-daunomysinoni (VI) otettiin talteen melkein kvantitatiivisella saannolla.

5 TLC pihappogeelillä F254 (Merck) eluointiaineena tolueeni: asetoniseos (9:1, til.): $R_f = 0,30$.

ESIMERKKI 2

10 4-demetyyli-4-O-(4-fluoribentseenisulfonyyli)-7-deoksi-daunomysinoni (VII)

Liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli 1,0 g 4-demetyyli-7-deoksi-daunomysinonia (VI) 200 ml:ssa vedetöntä metyleenidikloridia, joka sisälsi 0,52 ml N,N-di-isopropylietyyli-amiinia ja katalyyttisen määrän 4-dimetyyliaminopyridiiniä, lisättiin huoneen lämpötilassa 0,52 g 4-fluoribentseenisulfonylikloridia. 30 minuutin kuluttua transformatio oli täysin tapahtunut ja reaktioseos pestiin 0,1 N vesipitoisella kloorivetyhapolla, jonka jälkeen vedellä.

20

Orgaaninen liuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, liuotin suodatettiin pois ja poistettiin tyhjössä. Raakatuote otettiin talteen pieneen määrään tolueenia ja kiteytettiin, saatiin 0,6 g kaavan (IV) mukaista puhdasta 4-demetyyli-4-O-sulfonaattijohdannaista. Tuotetta saatiin lisää 0,3 g puhdistamalla liuotin pylväskromatografisesti, eluointiaineena käytettiin tolueenin ja asetonin seosta. Saanto oli 80 %.

25

30

TLC pihappogeelillä F254 (Merck) eluointiaineena tolueeni: asetoniseos (9:1, til.): $R_f = 0,26$.

35


FDMS [M:] 526

UV λ_{maks} (MeOH): 524, 490 nm

¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ :


13,43, 13,36 (s, 2H, 11-OH, 6-OH)

5 8,38 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H, 1-H)

8,02 (m, 2H, OSO₂--F)

7,80 (dd, J = 7,9, 8,1 Hz, 1H 2-H)

10 7,62 (dd, J = 1,3, 8,1 Hz, 1H, 3-H)

7,23 (m, 2H, OSO₂--F)

3,77 (s, 1H, 9-OH)

15 3,1 - 2,8 (m, 4H, 7-CH₂, 10-CH₂)

2,38 (s, 3H, COCH₃)

2,0 - 1,9 (m, 2H, 8-CH₂).

ESIMERKKI 3

20

4-demetoksi-4-bentsyyliamino-7-deoksi-daunomysinoni
(VIII)

0,8 g kaavan (VII) mukaista yhdistettä liuotettiin 100
25 ml:aan tetrahydrofuraania ja 0,5 ml bentsyyliamiinia li-
sättiin. Seosta pidettiin 40°C:ssa 36 tuntia, samalla
sekoittaen, sen jälkeen lisättiin 50 ml 1 N vesipitoista
kloorivetyhappoa ja 100 ml metyleenidikloridia. Orgaani-
nen faasi pestiin kaksi kertaa vedellä ja kuivattiin ve-
30 dettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyh-
jössä. Raakatuote kromatografoitiin pikakromatografisesti
eluointiaineena tolueenin ja asetonin seos, saatiin
0,48 g 4-demetoksi-4-bentsyyliamino-7-deoksi-dauno-
mysinonia (VIII). Saanto 69 %.

35

TLC piihappogeelilevyllä F254 (Merck) eluointiaineena
tolueeni:asetoni-seos (9:1, til.): R_f = 0,28.

FDMS [M:] 457

UV λ_{maks} (MeOH): 548 nm

¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ :

- 5 13,58 (s, 2H, 6-OH, 11-OH)
 9,86 (t, J = 5,7 Hz, 1H, NH-CH₂Ph)
 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H, 1-H)
 7,49 (dd, J = 7,3, 8,3 Hz, 1H, 2-H)
 7,4 - 7,2 (m, 5H, NHCH₂Ph)
 10 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 3-H)
 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H, NHCH₂Ph)
 3,1 - 2,9 (m, 4H, 10-CH₂, 7-CH₂)
 2,37 (s, 3H, COCH₃)
 2,0 - 1,9 (m, 2H, 8-CH₂)

15

ESIMERKKI 4

4-demetoksi-4-amino-7-deoksi-daunomysinoni (IX)

- 20 0,45 g 4-demetoksi-4-bentsyyliamino-7-deoksi-daunomysinonia (VIII) liuotettiin seokseen, jossa oli 40 ml etanolia, 20 ml etikkahappoa ja 0,4 ml 37 %:ista vesipitoista kloorivetyhappoa. Lisättiin 0,2 g 5 %:ista Pd/BaSO₄-katalyysaattoria ja seosta hydrattiin 1 ilmakehän paineessa 1
 25 tunti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen katalyysaattori poistettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin tyhjössä. Raakatuote kromatografoitiin pikakromatografisesti eluointiaineena toluenin ja asetonin seos, saatiin 0,2 g
 30 (saanto 75 %) 4-demetoksi-4-amino-7-deoksi-daunomysinonia (IX).

TLC piihappogeelilevyllä F254 (Merck) eluointiaineena tolueni:asetoni-seos (9:1, til.): R_f = 0,17.

35

FDMS [M:] 367

UV λ_{maks} (MeOH): 536, 508 nm

¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ :

13,62, 13,55 (s, 2H, 11-OH, 6-OH)

5 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1-H)

7,46 (dd, J = 7,7, 8,3 Hz, 1H, 2-H)

6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 3-H)

6,8 - 7,0 (leveä signaali, 2H, NH₂)

3,83 (s, 1H, 9-OH)

10 3,1 - 2,8 (m, 4H, 7-CH₂, 10-CH₂)

2,37 (s, 3H, COCH₃)

2,0 - 1,9 (m, 2H, 8-CH₂)

ESIMERKKI 5

15

4-demetoksi-4-N-trifluoriasetamido-7-deoksi-daunomysinoni
(XII)

0,2 g 4-demetoksi-4-amino-7-deoksi-daunomysinonia (IX)
20 liuotettiin 20 ml:aan vedetöntä metyleenikloridia, jääh-
dytettiin 0°C:seen ja lisättiin 0,3 ml trifluoriasetan-
hydridiä. 10 minuutin kuluttua lisättiin vesipitoista
natriumvetykarbonaattia. Orgaaninen faasi pestiin kaksi
kertaa vedellä ja erotettiin, kuivattiin vedettömällä
25 natriumsulfaattilla. Liuotin poistettiin tyhjässä, saatiin
kaavan (XII) mukainen yhdiste kvantitatiivisella saannol-
la.

30 TLC pihappogeelillä F254 (Merck) eluointiaineena toluee-
ni: asetoni-seos (9:1, til.): R_f = 0,32.

ESIMERKKI 6

35

4-demetoksi-4-N-trifluoriasetamido-daunomysinoni (XIII)
Suspensiota, jossa oli 0,2 g kaavan (XII) mukaista yhdis-
tettä 15 ml:ssa bentseeniä ja 0,5 ml:ssa etyleeniglyko-

lia, keitettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia 0,015 g:n p-tolueenisulfonihappoa läsnäollessa, käyttäen Dean-Stark-laitetta.

- 5 Seos jäähdytettiin, pestiin vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja vedellä, jonka jälkeen haihdutettiin kuiviin, saatiin 0,2 g odotettua ketaalia.

10 Viimeksi mainittu liuotettiin 125 ml:aan metyleenidikloridia 40°C:ssa ja käsiteltiin bromilla (1,7 ml 0,6 molaa-rista liuosta metyleenidikloridissa) 0,25 g:n 2,2'-atso-bis-iso-butironitriiliä läsnäollessa.

15 3 tunnin kuluttua seos jäähdytettiin ja uutettiin vesipi-toisella natriumvetykarbonaatilla, sen jälkeen pestiin kaksi kertaa metyleenidikloridilla ja liuotin poistettiin tyhjässä. Tämä jäännös liuotettiin 3 ml:aan trifluorietik-kahappoa ja 0,3 ml:aan vettä 0°C:ssa ja sekoitettiin 1 tunti, jonka jälkeen uutettiin metyleenidikloridilla.

20 Orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella natriumvetykarbo-naatilla ja vedellä. Liuotin suodatettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjös-sä, saatiin 0,1 g 4-demetoksi-4-N-trifluoriasetamido-daunomysinonia (XIII), saanto oli 48 %.

TLC pihappogeelilevyllä F254 (Merck) eluointiaineena CH_2Cl_2 :asetoni-seos (95:5, til.): $R_f = 0,23$.

30 FDMS [M:] 479

ESIMERKKI 7

4-demetoksi-4-amino-daunomysinoni (II)

35

0,1 g 4-aminosuojattua, kaavan (XIII) mukaista johdan-naista kaadettiin seokseen, jossa oli 20 ml metanolia ja

10 ml vesipitoista natriumvetykarbonaattia, ja sekoitettiin 1 tunti, jonka jälkeen lisättiin vesipitoista kloorivetyhappoa ja metyleenikloridia. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä, liuotin poistettiin tyhjässä, 5 saatiin 0,8 g 4-demetoksi-4-amino-daunomysinonia (II).

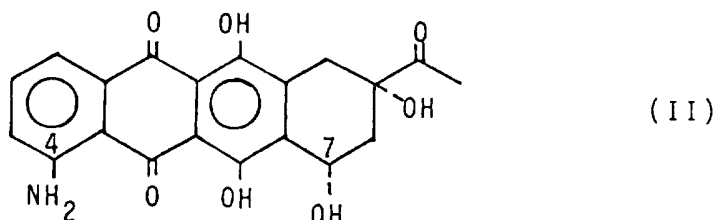
TLC piihappogeelilevyllä F254 (Merck) eluointiaineena CH_2Cl_2 :asetoni-seos (95:5, til.): $R_f = 0,10$.

- 10 FDMS [M:] 383
1HNMR (200 MHz, CDCl_3) δ :
14,00 (s, 1H, 6-OH)
13,52 (s, 1H, 11-OH)
7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 1-H)
15 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H, 2-H)
6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 3-H)
6,80 (leveä, 2H, 4-NH₂)
5,32 (ddd, J = 2,0, 4,8, 4,8 Hz, 1H, 7-H)
4,54 (s, 1H, 9-OH)
20 3,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H, 7-OH)
3,17 (dd, J = 2,0, 19,0 Hz, 1H, 10e-H)
2,92 (d, J = 19,0 Hz, 1H, 10ax-H)
2,45 (s, 3H, COCH_3)
2,35 (ddd, J = 2,0, 2,0, 15,0 Hz, 1H, 8e-H)
25 2,14 (dd, J = 4,8, 15,0 Hz, 1H, 8ax-H)

Patenttivaatimukset:

1. 4-demetoksi-4-amino-daunomysinoni, jolla on kaava (II)

5



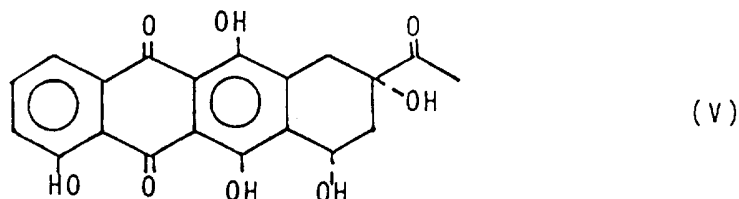
10

2. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan (II) mukaisen antrasyklinonin valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

15

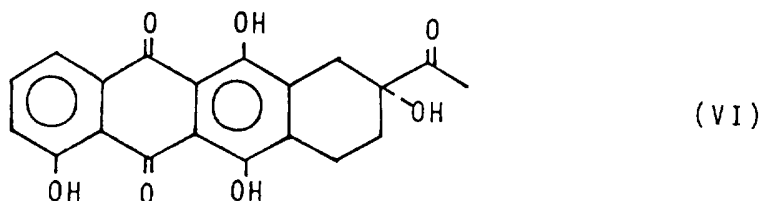
(a) poistetaan hydraamalla 7α -hydroksyyliiryhmä karminomysinonista, jonka kaava (V) on

20



(b) muodostunut 4-demetyyli-7-deoksi-daunomysinoni, jonka kaava (VI) on

25



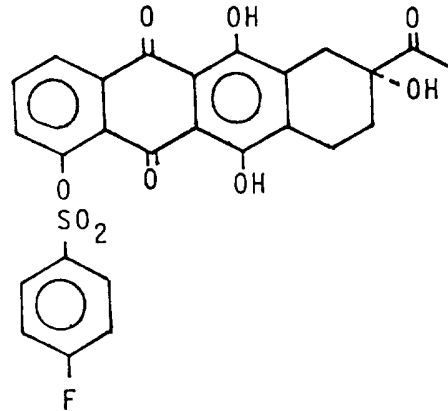
30

saatetaan reagoimaan 4-fluoribentseenisulfonylikloridin kanssa N,N-di-isopropyylietyyliamiinin ja katalyyttisen määrän 4-dimetyyliaminopyridiiniä läsnäollessa;

35

(c) muodostunut 4-demetoksi-4-O-[4-fluoribentseenisulfonyyli]-7-deoksi-daunomysinoni, jonka kaava (VII) on

5



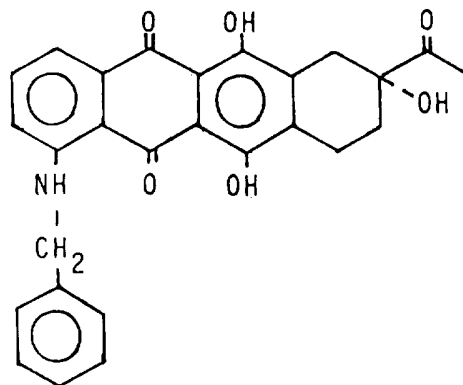
(VII)

10

saatetaan reagoimaan bentsyyliamiinin kanssa;

(d) muodostuneesta 4-demetoksi-4-bentsyyliamino-7-deoksi-daunomysinonista, jonka kaava (VIII) on

20



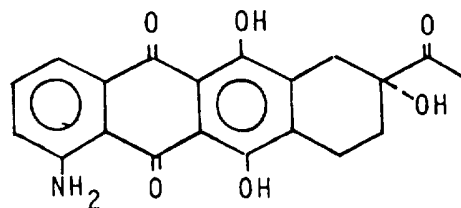
(VIII)

25

poistetaan bentsyyliiryhmä katalyyttisesti hydraamalla;

(e) muodostuneen 4-demetoksi-4-amino-7-deoksi-daunomysinonin, jonka kaava (IX) on

30



(IX)

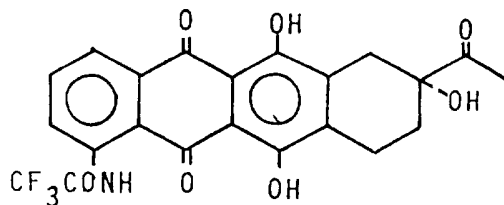
35

4-aminoryhmä suojataan käsittelemällä trifluorietikkahap-

poanhydridillä;

(f) muodostuneeseen kaavan (XII) mukaiseen yhdisteeseen

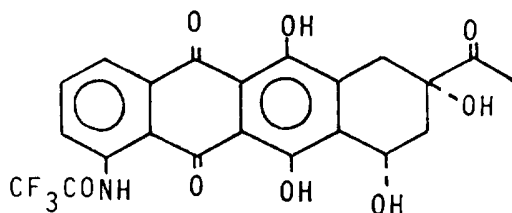
5



(XII)

10

liitetään uudestaan 7α -hydroksiryhmä, jolloin saadaan
kaavan (II) mukaisen daunomysinonijohdannaisen suojattu,
15 kaavan (XIII) mukainen johdannainen

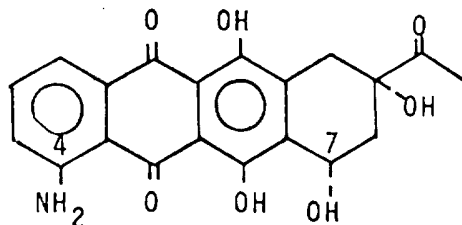


(XIII)

20

ja

(g) kaavan (XIII) mukaisesta suojatusta johdannaisesta
25 poistetaan 4-aminosuojaryhmä, jolloin saadaan kaavan (II)
mukainen daunomysinonijohdannainen



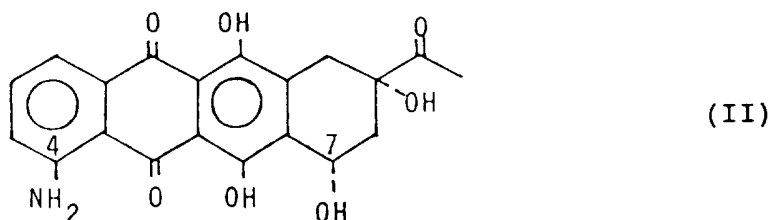
(II)

30

Patentkrav:

1. 4-demetoxi-4-amino-daunomycinon med formeln (II)

5



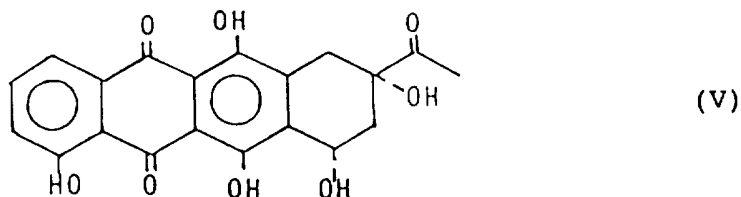
10

2. Förfarande för framställning av antracyklinon med den i patentkravet 1 anförda formeln (II), k ä n n e - t e c k n a t därav, att

15

- (a) 7 α -hydroxylgruppen avlägsnas från karminomycinon med formeln (V)

20

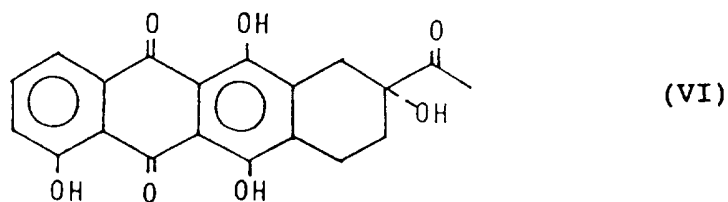


genom att hydrera;

25

- (b) den bildade 4-demetyl-7-deoxi-daunomycinonen med formeln (VI)

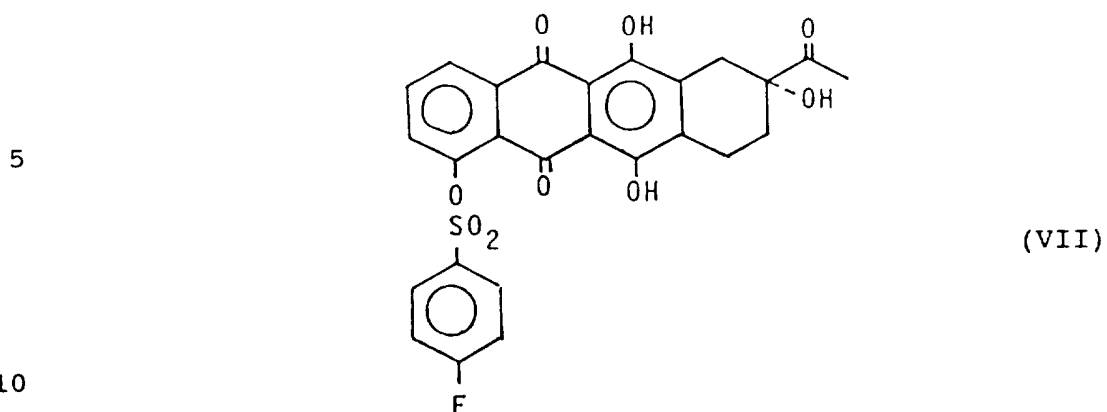
30



omsättes med 4-fluorbensensulfonylchlorid i närvaro av N,N-di-isopropyletylamin och en katalytisk mängd av 4-dimetylaminopyridin;

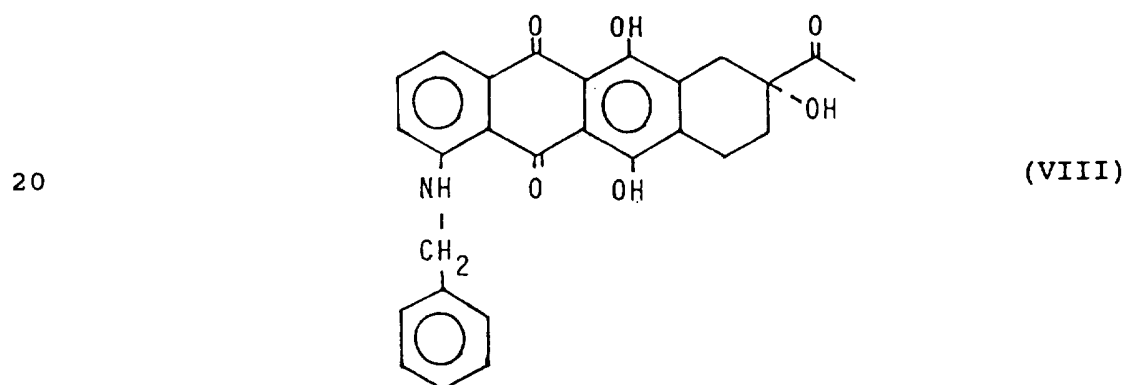
35

- (c) den bildade 4-demetoxi-4-O-[4-fluorbensensulfonyl]-7-deoxi-daunomycinonen med formeln (VII)



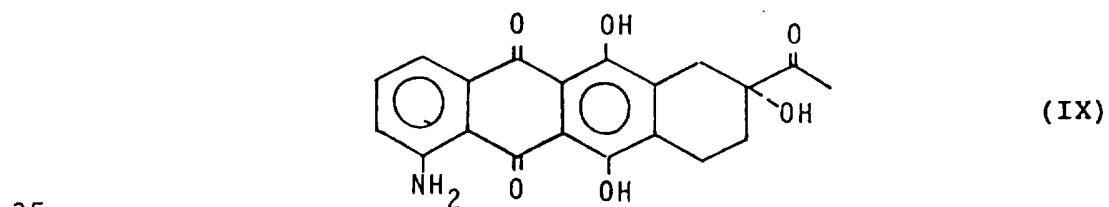
omsättes med bensylamin;

15 (d) från den bildade 4-demetoxi-4-bensylamino-7-deoxi-daunomycinonen med formeln (VIII)



avlägsnas bensylgruppen genom att hydrera katalytiskt;

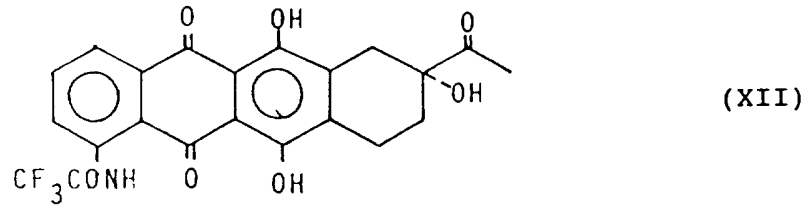
30 (e) 4-aminogruppen av den bildade 4-demetoxi-4-amino-7-deoxi-daunomycinon med formeln (IX)



skyddas med behandling av trifluorättiksyra-anhydrid;

(f) 7 α -hydroxigruppen fogas på nytt i den bildade föreningen med formeln (XII),

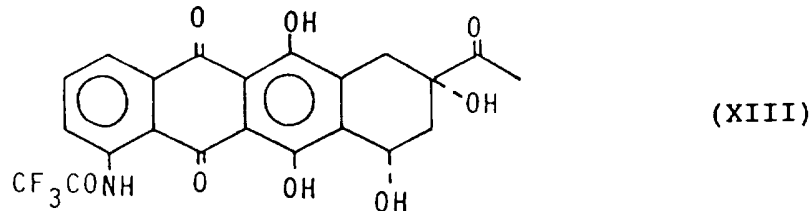
5



10

varvid erhålles ett skyddat derivat av daunomycinon-derivatet med formeln (II), vilket har formeln (XIII)

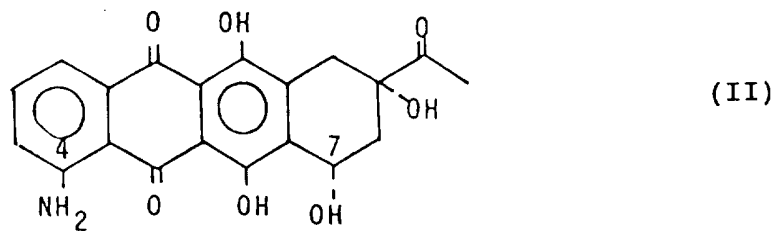
15



20 och

g) 4-aminoskyddsgruppen avlägsnas från det skyddade derivatet med formeln (XIII), varvid erhålles daunomycinonderivatet med formeln (II).

25



30

35