

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 358

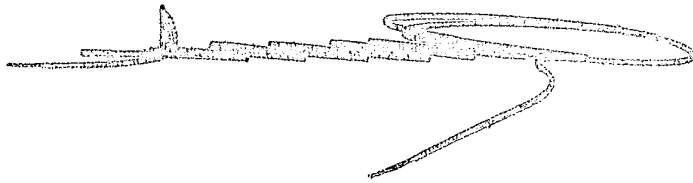
REQUERENTE: BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT, alemã,
industrial e comercial, com sede em
D-3550 Marburg, Alemanha

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE GLICOSIL-
-ANTRACICLINONAS"

INVENTORES: Cenek Kolar

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Alemanha, em 27 de Dezembro de 1989 sob o No.P 39 43 029.4.



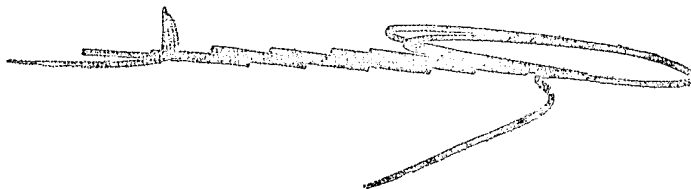
Descrição referente à patente de invenção de BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-3550 Marburg, República Federal Alemã, (inventor: Dr. Cenek Kolar, residente na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE GLICOSIL-ANTRACICLINONAS".

DESCR I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a um processo, especialmente a um processo de glicolisação, para a preparação de 7-O-glicosil-antraciclínonas que, devido à sua eficácia citotostática, são apropriadas para o tratamento de doenças do foro cancerígeno.

A classe das substâncias das antraciclílinas está profusamente descrita na literatura da especialidade. A doxorubicina e o seu análogo em 14-desoxi, a daunorubicina, são aqui citadas como os representantes com maior êxito de entre esta classe de substâncias que são utilizadas na prática clínica para o tratamento de um grande número de tumores fixos e de leucémias. Outros compostos, que foram modificados tanto na parte aglicona, como também na humidade hidrato de carbono, foram introduzidos muito recentemente na prática clínica ou encontram-se na fase de ensaios clínicos.

• A preparação por via química de antraciclílinas
• é realizada partindo-se de um componente hidrato de carbono fun



cionalizado, como dador, e de uma antraciclina como aceitante, na presença de um promotor. No caso vertente o grupo hidroxil no átomo de carbono 7 do aceitante antraciclina é submetido à glicosilação com um componente hidrato de carbono, com formação de um acoplamento α -O-glicosídico.

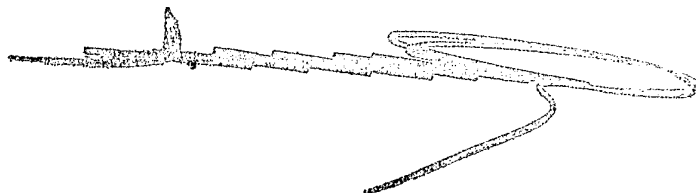
Para a glicosilação de antraciclinas foram utilizados os seguintes constituintes hidrato de carbono funcionalizados:

- 1) halogenetos de glicosilo, com utilização de sais de prata como promotor (F. Arcamone in "Doxorubicin", Academic Press, 1981, págs. 82-92 e págs. 194-258.
- 2) Halogenetos de glicosilo com utilização de sais de mercúrio como promotor (T.M. Smith et al., J. Org. Chem. 42, 3653 (1977), F. Arcamone et al., Cancer Treat Rep. 60, 829 (1976)
- 3) Glicais com utilização de ácidos como promotor (H. Umezawa et al, J. Antibiotics 33, 1581 (1980))
- 4) Glicais com utilização de N-iodosuccinimida (D. Horton et al. in "Anthracycline Antibiotics", Editor H. S. El Khadem Academic Press, 1982, pág. 197-224).
- 5) Dadores de 1-O-acil-hidrato de carbono com utilização de triflato de trimetilsililo como promotor (EP-O 143/1988).

De acordo com os métodos 1 e 2 preparam-se seletivamente α -glicósidos, mas como os halogenetos de glicosilo são muito instáveis, a sua utilização na síntese de glicósidos, sobretudo a uma escala técnica, apresenta importantes problemas. Além disso, no presente caso utilizaram-se sais de prata que são caros, ou sais de mercúrio que são tóxicos.

De acordo com o método 3 podem-se preparar α -glicósidos apenas com uma mistura de produtos α e β . De acordo com o método 4 só podem ser preparadas 2'-halogeno-antraciclinas.

De acordo com o método 5 podem-se preparar se

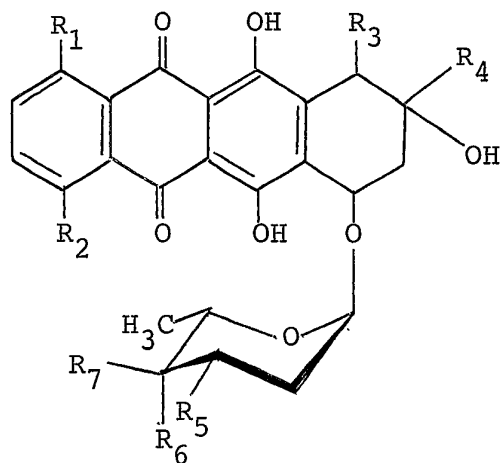


lectivamente α -glicósidos, mas como o dador de glicosilo só existe na forma de uma mistura dos derivados α e β de O-acilo, fazendo-se reagir na glicosilação de preferência o derivado em β -O-acilo, o componente em α -O-acilo durante a reacção permanece praticamente não reagido. É necessária uma dispendiosa técnica de cromatografia para a purificação de α -glicosido pretendido.

Surpreendentemente, descobriu-se que na glicosilação de um equivalente (eq.) de β -rodomicinona com 1 equivalente do derivado de 1-O-t-butildimetilsilil-daunosamina como dador, se forma selectivamente, com elevado rendimento, α -daunosaminil-rodomicinona. No caso desta síntese de α -glicosil-antraciclona anteriormente eram necessários 3 equivalentes do componente de glicosilação (o cloreto de 4-O-p-nitro-benzoil-3-N-trifluoracetil- α -L-daunosaminilo).

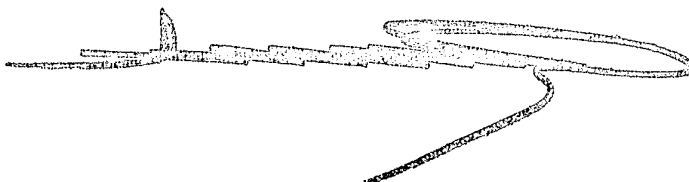
Partindo-se deste conhecimento punha-se à presente invenção o problema de desenvolver um novo processo para a glicosilação de antraciclina com açúcares de 1-O-trialquil sililo.

Este problema é solucionado de acordo com a invenção através do processo para a preparação de uma antraciclina de fórmula I.



I

- na qual
- R^1 representa hidrogénio ou OH,



R² representa hidrogênio, OH ou OCH₃,

R³ representa hidrogênio, COOCH₃, OH ou o grupo de bloqueio O-acilo

R⁴ representa CH₂CH₃, COCH₃, COCH₂OH ou o grupo de bloqueio COCH₂O-acilo,

R⁵ representa NH₂, o grupo de bloqueio NH-acilo, OH ou o grupo de bloqueio O-acilo,

R⁶ representa hidrogênio, OH, o grupo de bloqueio O-acilo, NH₂ ou o grupo de bloqueio NH-acilo,

R⁷ representa hidrogênio, OH ou o grupo de bloqueio O-acilo.

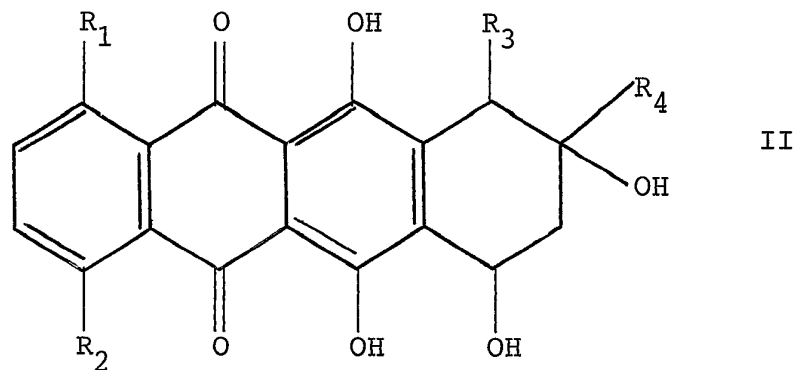
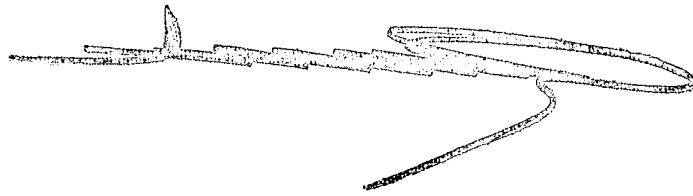
Por um grupo de bloqueio acilo entende-se um grupo acilo comum na química dos hidratos de carbono, que deriva de um ácido alcanóico com 1 a 4 átomos de carbono, de um ácido mono, di ou trihalogenoacético, assim como do ácido benzoico.

Utiliza-se de preferência como grupo de bloqueio acilo acetilo, monohalogenoacetilo, dihalogenoacetilo ou trihalogenoacetilo, em que halogênio representa flúor ou cloro, ou benzoilo ou p-nitrobenzoilo.

São preferidos compostos de fórmula I na qual R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ têm os seus significados definidos acima, representando grupo de bloqueio acilo um grupo acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo ou p-nitro-benzoilo.

Os compostos de fórmula I podem eventualmente ocorrer na forma de sais de amônio.

O processo de acordo com a invenção para a preparação de compostos de fórmula I caracteriza-se por se fazer reagir um composto de antraciclinona de fórmula II



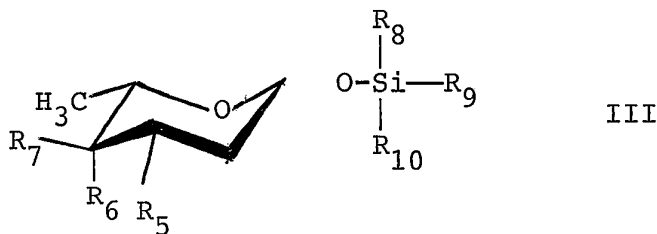
na qual

R^1 representa hidrogênio ou H

R^2 representa hidrogênio, OH ou OCH_3

R^3 representa hidrogênio, $COOCH_3$ ou o grupo de bloqueio O-acilo e

R^4 representa CH_2CH_3 , $COCH_3$, o grupo de bloqueio $COCH_2$ -O-acilo, com um componente hidrato de carbono funcionalizado de fórmula III



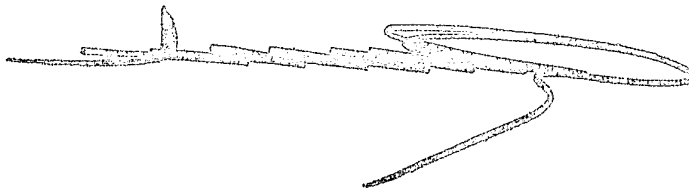
na qual

R^5 representa o grupo de bloqueio NH-acilo ou o grupo de bloqueio O-acilo,

R^6 representa hidrogênio,, o grupo de bloqueio NH-acilo ou o grupo de bloqueio O-acilo

R^7 representa hidrogênio ou o grupo de bloqueio O-acilo e

R^8 , R^9 e R^{10} representam alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, sendo o grupo de bloqueio acilo para grupos amino de preferência o grupo trifluoroacetilo, e sendo o grupo de bloqueio para grupos hidroxí de preferência acetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo ou p-nitrobenzoilo, na presença de um promotor, como por exemplo um trifluormetanossulfonato de metanossulfonato de tri-



alquilsililo em que cada grupo alquilo tem 1 a 4 átomos de carbono, ou o respectivo anidrido, ou de um éter de fórmula BF_3X , num dissolvente orgânico anidro, eventualmente na presença de uma base ou de um agente de fixação de ácidos, e de um agente desidratante, a uma temperatura compreendida entre -50°C e $+25^\circ\text{C}$, com obtenção de um composto de fórmula I na qual os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 mantêm os significados definidos anteriormente, e eventualmente desacilando-se estes compostos, de preferência por meio de uma base alcalina ou de um alcoolato, com obtenção de compostos com eficácia citostática, de fórmula I,

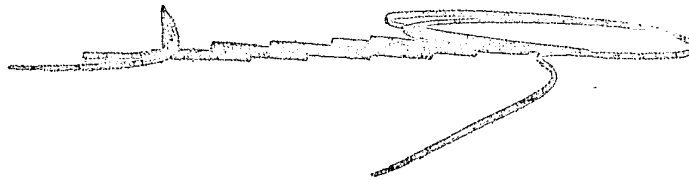
na qual

- R^1 representa H ou OH
- R^2 representa H, OH ou OCH_3
- R^3 representa H, COOCH_3 ou OH
- R^4 representa CH_2CH_3 , COCH_3 ou COCH_2OH
- R^5 representa NH_2 ou OH
- R^6 representa H, OH ou NH_2 e
- R^7 representa H ou OH

Em particular procede-se no presente caso do seguinte modo:

prepara-se um dador de glicosilo de fórmula III a partir de um precursor de hidrato de carbono que contém um grupo hidroxilivre no átomo de carbono 1, e de um halogeneto de trialquilsililo com 1 a 4 átomos de carbono em cada grupo alquilo, na presença de uma base orgânica, como por exemplo piridina ou imidazol, e de um dissolvente orgânico, como por exemplo diclorometano ou dicloroetano, a uma temperatura compreendida entre 20 e 60°C . É especialmente preferida neste caso a preparação de derivados de trimetilsililo e de t-butil-(dimetil)-sililo de fórmula III.

Para a glicosilação de um equivalente de antraciclina são necessários, como regra geral, um equivalente a 1,5 equivalentes do dador de glicosilo de fórmula III. como promotor utiliza-se trifluormetanossulfonato de trialquilsililo possuindo 1 a 4 átomos de carbono em cada grupo alquilo, de pre



ferência o trifluormetanossulfonato de trimetilsililo, o trifluormetanossulfonato de t-butil-(dimetil)-sililo ou BF_3 -éter. A glicosilação é realizada num dissolvente orgânico anidro, como por exemplo diclorometano, dicloroetano, éter, tolueno, acetonitrilo, ou as suas misturas com acetona ou com acetato de etilo, geralmente na presença de um agente desidratante, tal como crivo molecular ou sulfato de bário, a temperaturas compreendidas entre -70°C e 25°C , de preferência a uma temperatura compreendida no intervalo entre -50°C e -20°C . No caso da utilização de anidrido do ácido trifluormetanossulfônico como promotor, adiciona-se eventualmente uma base orgânica, como por exemplo trietilamina ou dimetilaminopiridina.

A desacilação do produto de glicósido é realizada por meio de uma base alcalina, como por exemplo hidróxido de sódio, ou de um alcoolato alcalino, como por exemplo metilato de sódio.

Os exemplos que se seguem elucidam o processo da presente invenção, sem contudo o limitarem aos compostos concretamente citados nos exemplos.

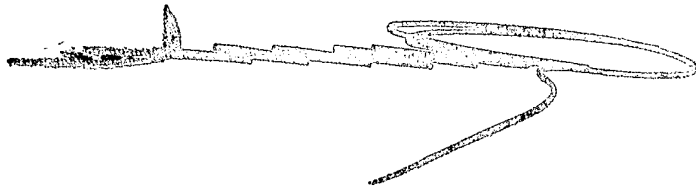
EXEMPLOS

Exemplo 1

Preparação do componente hidrato de carbono

4-O-p-nitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-trifluoracetamido- α -L-lixo-hexopiranósido de metilo (composto 1)

61 g (237 mmole) de 3-N-trifluoracetil-daunosaminida de metilo foram dissolvidos em 840 ml de diclorometano/piridina (2:1) e misturaram-se com 33 g (177 mmole) de cloreto de p-nitrobenzoilo. O meio reactivo foi agitado durante 3 h a 35°C , seguidamente evaporou-se em vácuo e destilou-se continuamente com tolueno. O resíduo dissolvido em 600 ml de diclorometano foi lavado primeiramente com ácido clorídrico 0,1N e



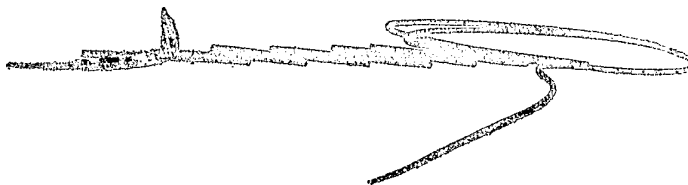
seguidamente com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna através de 600 g de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetato de etilo 15:1). Rendimento: 92 g (95%); $R_f = 0,76$ (6:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$); p.f. $65-67^\circ \text{C}$; $[\alpha]_D -183^\circ$ (c1,03, clorofórmio).

4-O-p-nitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-trifluoracetamido-L-lixo-hexopiranoose (composto 2)

25 g (61,5 mmole) de 4-O-p-nitrobenzoil-3-N-trifluoracetil- α -L-daunosaminida de metilo foram postos em suspensão em 250 ml de ácido trifluoracético a 30%. A mistura reactiva foi mantida sob refluxo durante 10 min. A solução reactiva depois de arrefecida foi extraída por 2 vezes com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com tampão de fosfato (0,1 mole de KH_2PO_4 com 0,1 mole de hidróxido de sódio para ajustar a pH 7,5) e seguidamente com água e secou-se com sulfato de sódio. Depois da evaporação do filtrado o resíduo (21 g) foi cristalizado em éter. As águas-mãe (6 g) foram purificadas cromatograficamente por coluna através de 100 g de sílica-gel (eluente: clorofórmio/acetato de etilo 9:1). Rendimento: 17.4 g (72,4%); $R_f = 0,21$ (9:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$); P.f. 213°C ; $[\alpha] -192^\circ$ (c 0,86, EtOAc).

3,4-bis-(trifluoracetilamino)-2,3,4,6-tetradeso-xi-L-lixohexopiranoose (composto 3)

Dissolveu-se 3,4-bis-(trifluoracetilamino)-2,3,4,6-tetradeso-xi- α -L-lixohexopiranoósido de benzilo (6,5 g) em ácido acético glacial e procedeu-se à hidrogenação na presença de paládio/carvão a 10% (6,5 g) durante 48 h. Seguidamente filtrou-se para remover o catalizador e o filtrado foi evaporado em vácuo. O resíduo foi destilado em combinação com uma mistura 2:1 de metanol/tolueno. O produto resultante foi purificado cromatograficamente em coluna através de sílica-gel (120 g) com diclorometano-metanol 3:1. Rendimento: 4,39 g; $[\alpha]_D -63,3^\circ$



(c) 1, EtOAc).

2,6-didesoxi-3,4-di-O-p-nitrobenzoil-L-lixohexopirano
se (composto 4)

2,3-didesoxi-1,3,4-tri-O-p-nitrobenzoil- α - e β -L-lixohexopirano
se (2,5 g, 4,2 mmole) foi dissolvida em metanol (60 ml) e misturou-se com sílica-gel aminada (Merck, 3 g). A mistura reactiva foi agitada 3 h à temperatura ambiente e seguidamente filtrada. Depois da evaporação do filtrado o resíduo foi dissolvido em diclorometano (120 ml) e foi lavado com tampão de fosfato (pH 8, 60 ml x 2) e seguidamente com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado cromatograficamente em coluna através de sílica-gel (130 g) com diclorometano-acetona 7:1. Rendimento: 1,42 g (76%).

Exemplo 2

Preparação de derivados de 1-O-trialquilsilil-hidrato de carbono

4-O-p-nitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-trifluoracetamido-1-O-trimetilsilil- α -L-lixohexopirano
se (composto 5)

4,6 g (11,7 mmole) de 4-O-p-nitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-trifluoracetamido-L-lixohexopirano foram dissolvidos em 80 ml de piridina/diclorometano (1:1) e misturaram-se a 0°C com 4,46 ml (35,1 mmol) de cloreto de trimetilsililo. Depois de 16 h a mistura reactiva foi misturada com 100 ml de diclorometano e foi lavada duas vezes com tampão de fosfato, com 200 ml de cada vez (pH 7,5). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada em vácuo. O resíduo foi destilado continuamente em conjunto com tolueno. O produto bruto seco em alto vácuo foi purificado cromatograficamente em coluna através de 100 g de sílica-gel (eluente:diclorometano/éter de petróleo/acetona 5:5:0,5). Rendimento: 5,07 g (93,3%).



1-O-t-butil-dimetilsilil-4-O-p-nitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-trifluoracetamido- β -L-lixohexopiranosose (composto 6)

4,05 g (10,3 mmole) de 4-O-p-nitrobenzoil-3-N-trifluoracetil-L-daunosamina foram dissolvidos em 160 ml de piridina/1,2-dicloroetano e misturaram-se com 7,7 g (51,5 mmole) de cloreto de t-butil-dimetilsililo. Depois de 16 h de agitação a 60°C diluiu-se a mistura reactiva com 200 ml de diclorometano e extraiu-se 2 vezes com tampão de fosfato (0,1 mole de KH_2PO_4 com 0,1 mole de hidróxido de sódio para ajustar o pH ao valor 7,5) com reextração da fase aquosa. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada em vácuo. O resíduo foi destilado continuamente várias vezes com tolueno, até deixar de existir piridina, em seguida purificou-se cromatograficamente em coluna através de 150 g de sílica-gel (eluente: éter de petróleo/diclorometano/acetona 10:10:1). Rendimento: 4,7 g (90,3%) $R_f=0,43$ (10:10:1 clorofórmio/éter de petróleo/acetona); p_f : 72-74°C $[\alpha]_D^{20} -91^\circ\text{C}$ (c 1, clorofórmio).

3,4-bis-(trifluoracetilamino)-1-O-t-butil-(dimetil)-silil-2,3,4,6-tetra-desoxi-L-lixohexopiranosose (composto 7)

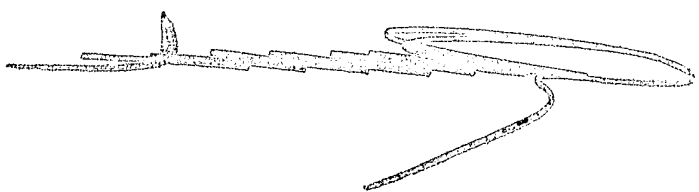
Partindo-se de 3,4-bis-(trifluoracetilamino)-2,3,4,6-tetradeseoxi-L-lixohexopiranosose e cloreto de t-butil-(dimetil)-sililo foi sintetizado o composto de título de acordo com o processo para a preparação do composto 6.

2,6-didesoxi-3,4-di-O-p-nitrobenzoil-1-O-t-butil-(dimetil)-silil-L-lixohexopiranosose (composto 8)

O composto de título foi preparado a partir de 2,6-didesoxi-3,4-di-O-p-nitrobenzoil-L-lixohexopiranosose e de cloreto de t-butil-(dimetil)-sililo, de acordo com o processo para a síntese do composto 6.

Exemplo 3

• Preparação de 7-O-trimetilsilil-E-(iso)rodomicinonas



7-O-trimetilsilil- -rodomicinona (composto 9)

200 mg (0,429 mmole) de -rodomicinona (92% segundo HPLC) são dissolvidos em 10 ml de piridina/diclorometano e misturam-se a 0°C com 0,180 ml (1,40 mmole) de cloreto de trimetilsililo. Depois de 30 min. de agitação o preparado reactivo foi diluído com 20 ml de diclorometano e foi lavado duas vezes com tampão de fosfato (pH 7,5). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, seguidamente foi evaporada e o resíduo foi destilado com tolueno para eliminação de resíduos de piridina. O produto, instável em meio ácido, foi purificado cromatograficamente em coluna através de 20 g de sílica-gel (eluente: clorofórmio/trietilamina 200:1). Rendimento: 180,6 mg (84%); $[\alpha]_D^{+279}$ (c 0,037, clorofórmio).

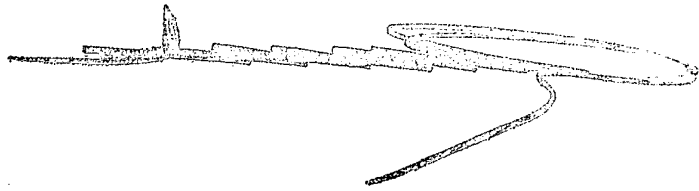
7-O-trimetilsilil- -isorodomicinona (composto 10)

200 mg (0,45 mmol) de -isorodomicinona foram dissolvidos em 10 ml de piridina/diclorometano (1:1) e misturaram-se a 0°C com 0,180 ml (1,398 mmole) de cloreto de trimetilsililo. Depois de 30 min. de agitação a mistura reactiva foi diluída com 20 ml de diclorometano e foi lavada duas vezes com tampão de fosfato (pH 7,5). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, seguidamente foi evaporada em vácuo. O resíduo foi destilado com tolueno para eliminar os resíduos de piridina. O produto, instável em meio ácido, foi purificado cromatograficamente em coluna através de 20 g de sílica-gel (eluente: clorofórmio/trietilamina (200:1). Rendimento: 180 mg (82%); $[\alpha]^{+236}$ (c 0,0061, clorofórmio).

Exemplo 4

Glicosilação de antraciclinonas com componentes de hidrato de carbono funcionalizados

7-O-(4-O-p-nitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-trifluoracetilamino-
-L-lixohexopiranosil)- -isorodomicinona (composto 11)



ζ -isorodomycinona (6,0 g, 11,2 mmol), um dador de daunosamina (composto 6, 8,51 g, 16,8 mmol) e crivo molecular 4Å (6,0 g) são postos em suspensão em diclorometano-acetato de etilo 5:1 (700 ml), sob vidro de protecção. Depois da adição de trifluormetano-sulfonato de trimetilsililo (4,97 g, 22,4 mmole) a -35°C a mistura reactiva foi agitada durante 5 h. A mistura arrefecida foi misturada com trietilamina (10 ml) e filtrou-se. O filtrado foi lavado com tampão de citrato (solução de ácido cítrico 0,1 molar, ajustada a pH 5 com soda cáustica 0,1 molar) e em seguida 2 vezes com água gelada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada em vácuo. O resíduo (12,6 g) foi purificado cromatograficamente em coluna através de sílica-gel (450 g) com mistura 200:10:1 de clorofórmio-acetato de etilo-ácido fórmico. Rendimento: 7,15 g (78%). Rf= 0,33 (dissolvente - ver acima).

7-O-(4-O-p-nitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-triflúor-acetamino- α -L-lixohexopiranosil)- ζ -rodomycinona (composto 12)

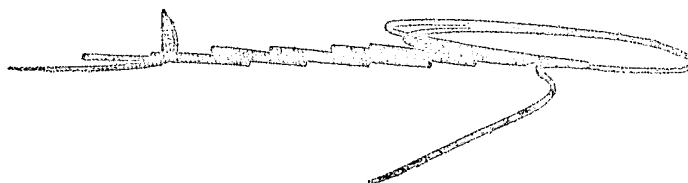
O composto de título 12 foi sintetizado partindo-se de ζ -rodomycinona e de um dador de daunosamina (composto 6) de acordo com o processo para a preparação do composto 11.

7-O-(4-O-p-nitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-trifluoracetilamino- α -L-lixohexopiranosil)-daunomicinona (composto 13)

O composto de título 13 foi preparado partindo-se de daunomicinona e de um dador de daunosamina (composto 6) de acordo com o processo para a síntese do composto 11.

7-O-(3,4-bis-/trifluoracetilamino)-2,3,4,6-tetra-desoxi- α -L-lixohexopiranosil)-4-O-metil-10-O-p-nitrobenzoil- β -rodomycinona (composto 14)

4-O-metil-10-O-p-nitrobenzoil- β -rodomycinona (2,64 g, 4,80 mmole) 3,4-bis-trifluoracetilamino-açúcar (composto 7, 2,17 g, 4,80 mmole) e crivo molecular 4Å (3,0 g) foram



dissolvidos em diclorometano (220 ml) e foram misturados a -35°C com triflato de trimetilsililo (1,2 ml). A mistura reactiva foi agitada durante 3 h a -35°C , seguidamente misturou-se com trietilamina (2,5 ml) e filtrou-se. O filtrado foi lavado com tampão de fosfato (pH 7, 60 ml, x 2) seguidamente com água, foi seco com sulfato de sódio e foi evaporado em vácuo. O resíduo foi purificado cromatograficamente em coluna através de sílica-gel (220 g) com clorofórmio-acetona 15:1. Rendimento: 3,38 g (81%), Rf= 0,37 (clorofórmio-acetona 15:1); pf. 222°C $[\alpha]_{\text{D}}^{+250}$ (c 0,05, clorofórmio).

7-O-(3,4-bis-O-p-nitrobenzoil-2,6-didesoxi- α -L-lixohexopiranosil)-4-O-metil-10-O-p-nitrobenzoil- β -rodomicinona (composto 15)

O composto de título foi preparado partindo-se de dador de 2-desoxi-fucose (composto 8) e de 4-O-metil-10-O-p-nitrobenzoil- β -rodomicinona, de acordo com o processo para a preparação de composto 14.

Exemplo 5

Desbloqueio de antraciclinas

Os derivados de antraciclinas descritos no exemplo 4 foram desbloqueados de acordo com processos conhecidos, como é descrito no seguinte processo geral:

O composto de antraciclina bloqueado foi dissolvido em metanol ou em clorofórmio-metanol e a 0°C misturou-se com soda cáustica 1N. Depois de decorrida a reacção a mistura reactiva foi neutralizada com ácido clorídrico 1 N. Depois do tratamento corrente o composto não bloqueado foi purificado através de sílica-gel RP-18 ou de amino-sílica-gel.

De acordo com este processo foram preparados os seguintes compostos:

- 7-O-(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -lixohexopiranosil)- ξ -isorodomicinona (composto 16)



7-O-(3-amino-2,3,6-tridesoxi- -L-lixohexopiranosil)- -rodomicina (composto 17)

7-O-(3-amino-2,3,6-tridesoxi- -L-lixohexopiranosil)-daunomicina (composto 18)

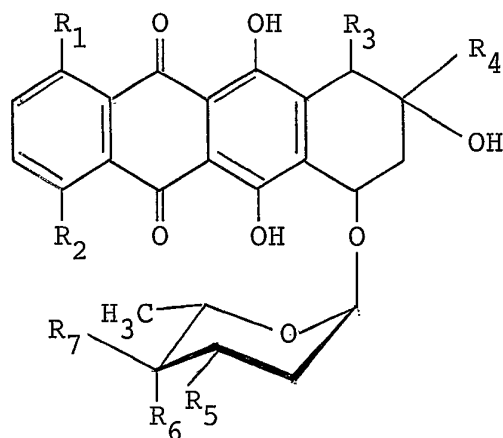
7-O-(3,4-diamino-2,3,4,6-tetra-desoxi- -L-lixohexopiranosil)-4-O-metil- -rodomicina (composto 19)

7-O-(2,6-didesoxi- -L-lixohexopiranosil)-4-O-metil- -rodomicina (composto 20).

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

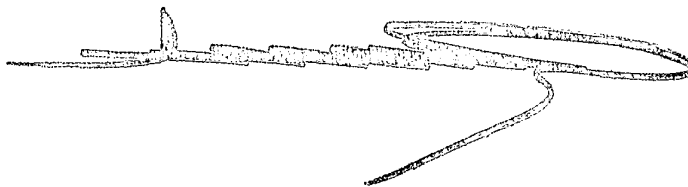
Processo para a preparação de uma antraciclina de fórmula I



na qual

R₁ representa hidrogênio ou OH,

R₂ representa hidrogênio, OH ou OCH₃,



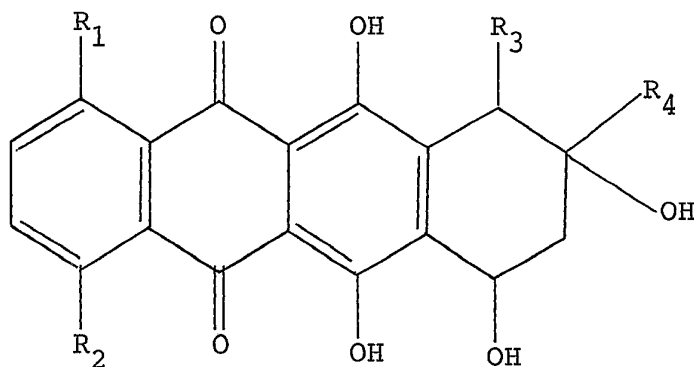
R₃ representa hidrogênio,, COOCH₃, OH ou o grupo de bloqueio O-acilo

R₄ representa CH₂CH₃, COCH₃, COCH₂OH ou o grupo de bloqueio COCH₂ O-acilo

R₅ representa NH₂, o grupo de bloqueio NH-acilo, OH ou o grupo de bloqueio O-acilo

R₆ representa hidrogênio, OH, o grupo de bloqueio O-acilo, NH₂ ou o grupo de bloqueio NH-acilo,

R₇ representa hidrogênio, OH ou o grupo de bloqueio O-acilo, caracterizado por se fazer reagir um composto de antraciclina de fórmula II



II

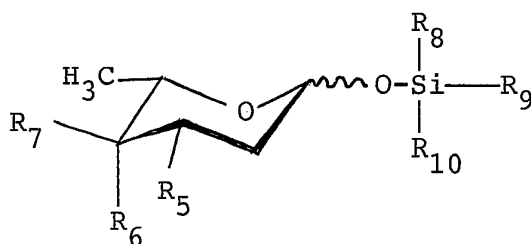
na qual

R¹ representa hidrogênio ou OH

R² representa hidrogênio, OU ou OCH₃

R³ representa hidrogênio, COOCH₃ ou o grupo de bloqueio O-acilo e

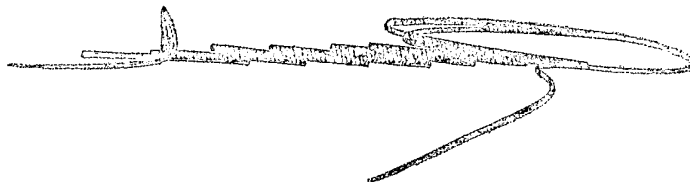
R⁴ representa CH₂CH₃, COCH₃, o grupo de bloqueio COCH₂-O-acilo com um componente carbohidrato funcionalizado de fórmula III



III

na qual

R⁵ representa o grupo de bloqueio NH-acilo ou o grupo de bloqueio O-acilo,



R⁶ representa hidrogênio, o grupo de bloqueio NH-acilo ou o grupo de bloqueio O-acilo

R⁷ representa hidrogênio ou o grupo de bloqueio O-acilo e

R⁸, R⁹ e R¹⁰ representam alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, na presença de um promotor, num dissolvente orgânico anidro, eventualmente na presença de uma base de um agente de fixação de ácidos, ou de um agente desidratante, a temperaturas compreendidas entre -50°C até 25°C, obtendo-se um composto de fórmula I no qual os radicais R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ mantêm os significados definidos nas fórmulas II e III, e eventualmente desacetilando estes compostos com obtenção de compostos com eficácia citostática, de fórmula I,

na qual

R¹ representa H ou OH

R² representa H, OH ou OCH₃,

R³ representa H, COOCH₃ ou OH

R⁴ representa CH₂CH₃, COCH₃ ou COCH₂OH

R⁵ representa NH₂ ou OH

R⁶ representa H, OH ou NH₂ e

R⁷ representa H ou OH

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto de fórmula I

na qual

R¹ representa hidrogênio

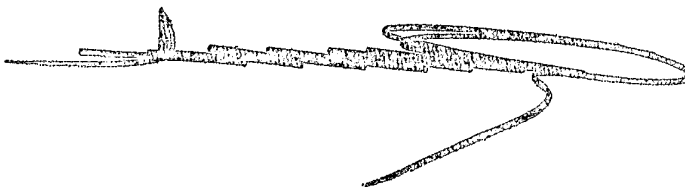
R² representa hidrogênio, OH ou OCH₃

R³ representa hidrogênio, COOCH₃ ou o grupo de bloqueio O-acilo

R⁴ representa CH₂CH₃, COCH₃ ou o grupo de bloqueio COCH₂-O-acilo

R⁵ representa o grupo de bloqueio NH-acilo ou o grupo de bloqueio O-acilo

- 16 -



R⁶ representa hidrogênio, o grupo de bloqueio O-acilo ou o grupo de bloqueio NH-acilo,

R⁷ representa hidrogênio ou o grupo de bloqueio O-acilo.

- 3a -

Processo de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado por o grupo de bloqueio acilo representar um grupo acetilo mono, di ou trihalogenoacetilo em que halogênio significa flúor ou cloro, ou um grupo benzoilo ou nitrobenzoilo.

- 4a -

Processo de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se utilizar como grupo de bloqueio acilo para grupos amino um grupo trifluoracetilo, e para grupos hidroxí um grupo acetilo, cloroacetilo, trifluoracetilo, benzoilo ou p-nitrobenzoilo.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar como promotor trifluormetanossulfonato de trialquilsililo com 1 a 4 átomos de carbono em cada grupo alquilo, ou o anidrido do mesmo ácido, ou BF₃-éter.

- 6a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-

- 17 -

racterizado por se utilizar como promotor trifluormetanossulfonato de trimetilsililo ou de t-butil(dimetil)-sililo.

- 7a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar como dissolvente orgânico diclorometano, dicloroetano, éter, tolueno, acetonitrilo ou uma mistura destes dissolventes com acetona ou acetato de etilo.

- 8a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se promover a descetilação por meio de um hidróxido alcalino ou de um alcoolato.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 27 de Dezembro de 1989, sob o número P 39 43 029.4.

Lisboa, 26 de Dezembro de 1990

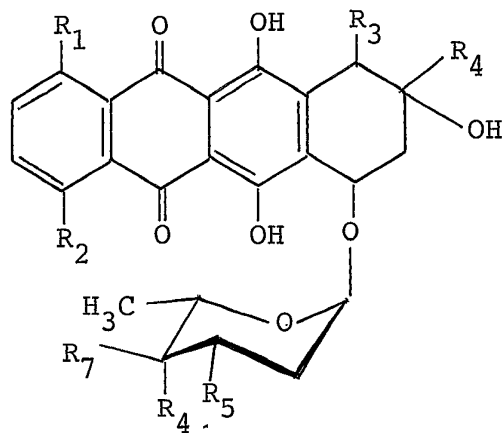
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



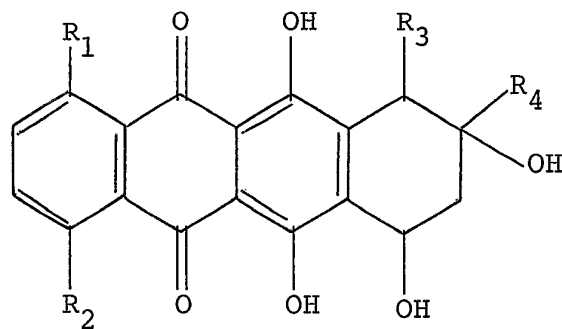
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE GLICOSIL-ANTRACICLINONAS"

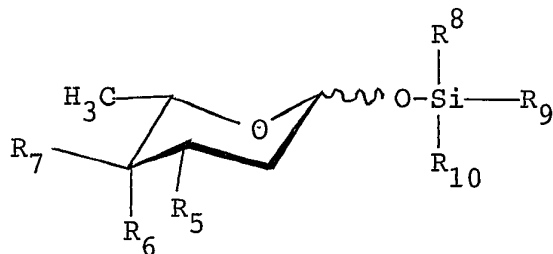
A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma antraciclina de fórmula I



que compreende fazer-se reagir um composto de antraciclinona de fórmula II



com um componente carboidrato funcionalizado de fórmula III



III

na presença de um promotor, num dissolvente orgânico anidro, eventualmente na presença de uma base ou de um agente de fixação de ácidos, ou de um agente desidratante, a temperaturas compreendidas entre -50°C até 25°C, obtendo-se um composto de fórmula I e eventualmente desacetilando estes compostos com obtenção de compostos com eficácia citostática, a fórmula I.