

Союз Советских
Социалистических
Республик



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 724087

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 11.10.77 (21) 2311601/2530649/23-04

(51) М. Кл.²

С 07 Н 15/24//
А 61 К 31/70

(23) Приоритет 21.01.76 (32) 22.01.75

(31) 2691/75

(33) Великобритания

Опубликовано 25.03.80. Бюллетень № 11

(53) УДК

547.455.07
(088.3)

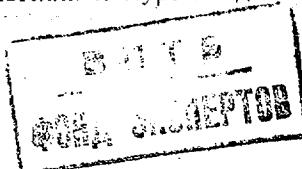
Дата опубликования описания 25.03.80

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Федерико Аркамоне, Луиджи Бернарди, Бьянка Пателли и Аурелио ди Марко
(Италия)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Сочиета Фармасьютичес Италиа С. п. А"
(Италия)

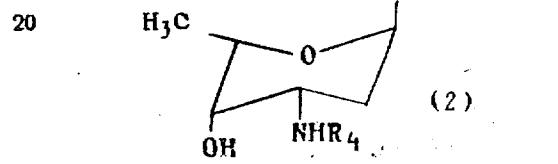
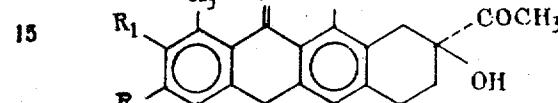
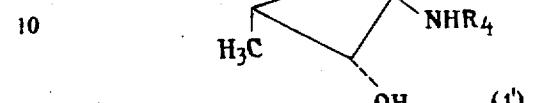
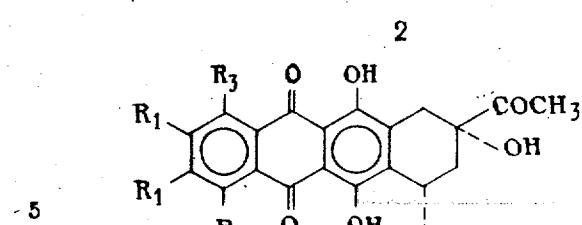
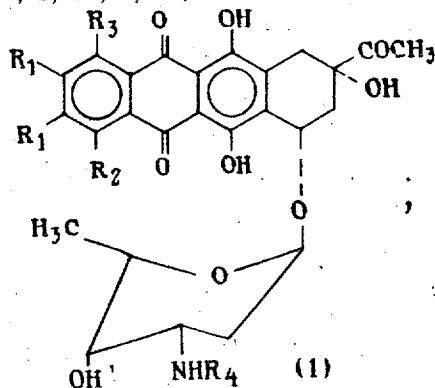


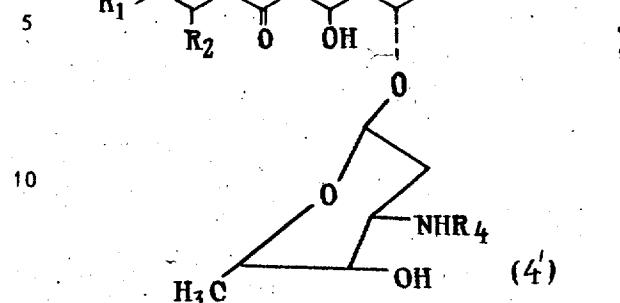
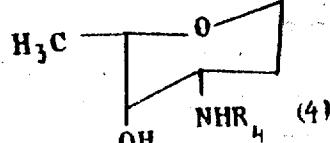
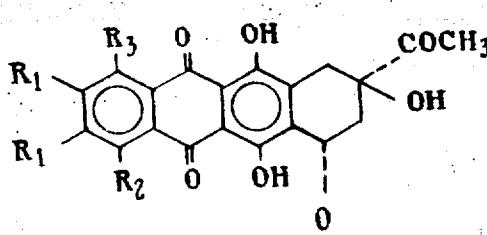
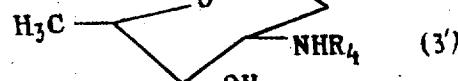
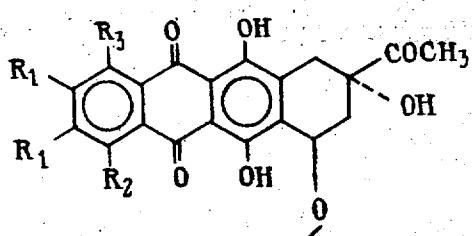
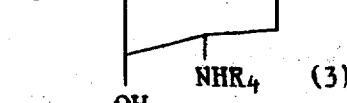
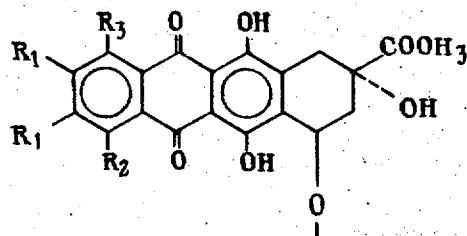
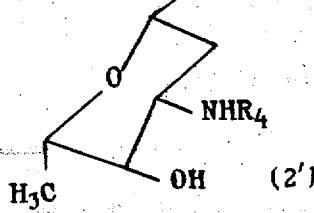
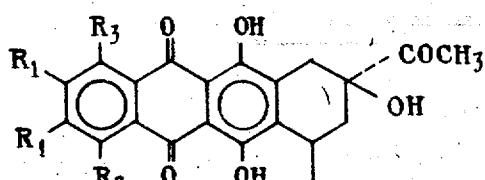
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДА ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДАУНОСАМИНИЛПРОИЗВОДНЫХ АНТРАЦИКЛИНОНОВ

1
Предлагается способ получения новых производных антрациклинов, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения — получение новых полезных соединений, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм, способ основан на известной реакции образования гликозидной связи [1].

Описывается способ получения гидрохлорида новых оптически активных дауносаминил-производных антрациклинов общих формул 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4 и 4'



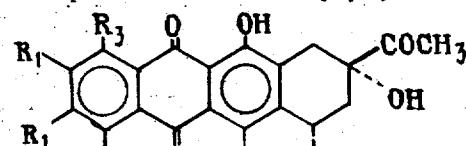


15 где R_1 является водородом;

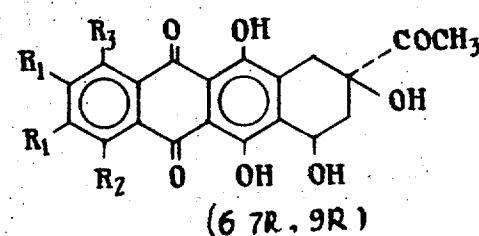
R_2 и R_3 одинаковые и означают водород, метил, хлор

или R_2 и R_3 оба являются водородом и R_1 представляет собой метил, метокси, хлор или R_1 и R_3 оба означают водород и R_2 представляет собой метокси;

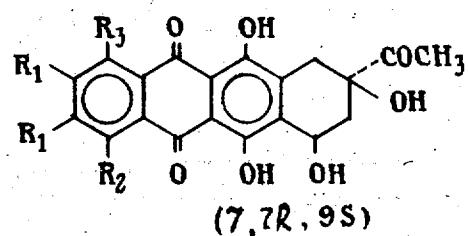
R_4 – водород или трифторацетил, заключающийся в том, что оптически активный антрациклинон общих формул 5, 6, 7 и 8



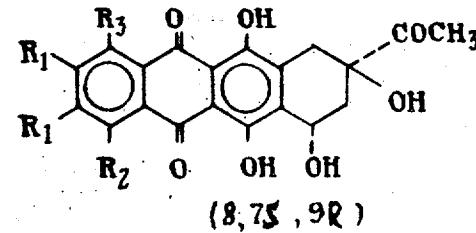
(5,7S,9S)



(6,7R,9R)



(7,7R,9S)



(8,7S,9R)

55 где R_1 , R_2 и R_3 имеют указанные значения, конденсируют с 1, 2, 3, 6 – тетрадеокси-4-O-трифторацетил-3-трифторацетамидоликсогекс-1-енпиранозой в безводном растворителе в при-

существии *n*-толуолсульфокислоты с последующей последовательной обработкой полученных соединений метанолом, раствором 0,1н. NaOH и 0,1н. метанольным раствором HCl. В качестве растворителя обычно применяют безводные бензол или нитрометан. Целевой продукт выделяют известными приемами.

Приводимые далее примеры не ограничивают объема изобретения. Ссылка на дауномицины относится к антрациклинонам, которые имеют такую же конфигурацию, что и естественный дауномицинон (7S : 9S), и ссылка на 7,9-бис-эпидауномициноны — к антрациклинонам с 7R : 9R = конфигурацией. Продукты, получаемые в примерах, являются новыми соединениями за исключением самого антрациклинона.

Пример 1. α -(-)-Дауносаминил-4-диметоксидауномицинон 4-диметоксидауномицин)-гидрохлорид (1, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$) и β -(-)-дауносаминил-4-диметоксидауномицинон (β -4-диметоксидауномицин)-гидрохлорид (1, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$).

К 1 г 4-диметоксидауномицинона в 200 мл бензола добавляют 3 г 1,2,3,6-тетрадеокси-4-О-трифторацетил-3-трифторацетамило-L-ликсогекс-1-енпиранозы и 30 мг *n*-толуолсульфокислоты. Раствор в темноте нагревают 8 ч с обратной флегмой. Добавляют 0,1 мл пиридина и раствор упаривают в вакууме. Остаток поглощают хлороформом и промывают водой и 5%-ным NaHCO₃. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в 350 мл метанола и оставляют стоять на ночь при комнатной температуре. После отгонки растворителя остаток хроматографируют на 20 г силикагеля, причем сначала элюируют хлороформом и затем смесью хлороформ: ацетон (19:1); при этом получают 0,6 г α -(-)-дауносаминил-4-диметоксидауномицинон-N-трифторацетат (1, $R_1=R_2=R_3=H, R_4=COCF_3$), т.пл. 155–158°C, $[\alpha]_D^{20} + 200^\circ$ (с = 0,1 в диоксане), и 0,30 г β -(-)-дауносаминил-4-диметоксидауномицинон-N-трифторацетата (1, $R_1=R_2=R_3=H, R_4=COCF_3$), т.пл. 148–150°C $[\alpha]_D^{20} + 100^\circ$ (с = 0,1 в диоксане). Соединение формулы 1 ($R_1=R_2=R_3=H, R_4=COCF_3$) растворяют в 40 мл 0,1 н. NaOH и 30 мин выдерживают при комнатной температуре. Раствор с помощью HCl доводят до pH 8 и экстрагируют хлороформом. После отгонки растворителя получают остаток, который поглощают небольшим количеством смеси хлороформ/метанол, добавляют 0,1 н. метанольный раствор HCl до pH 4,5, после чего добавляют достаточное количество этилового эфира для осаждения гидрохлорида α -(-)-дауносаминил-4-диметоксидауномицинона (4-диметоксидауномицин) (1, $R_1=$

$=R_2=R_3=R_4=H$), 0,35 г, т.пл. 183–185°C $[\alpha]_D^{20} + 210^\circ$ (с = 0,1 в CH₃OH). Из соединения 1 ($R_1=R_2=R_3=H, R_4=COCF_3$) аналогичным образом получают гидрохлорид β -(-)-дауносаминил-4-диметоксидауномицинон (β -4-диметоксидауномицин) (2, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$), $[\alpha]_D^{20} + 124^\circ$ (с = 0,1 в этаноле).

Пример 2. α -(-)-Дауносаминил-4-диметокси-7,9-бис-эпидауномицинон (α -7,9-бис-эпи-4-диметоксидауномицин)-гидрохлорид (2, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$) и β -(-)-дауносаминил-4-диметокси-7,9-бис-дауномицинон (β -7,9-бис-эпи-4-диметоксидауномицин)-гидрохлорид (2, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$).

Путем конденсирования 4-диметокси-7,9-бис-эпи-дауномицинона с 1,2,3,6-тетрадеокси-4-О-трифторацетил-3-трифторацетамило-L-ликсогекс-1-енпиранозой, как описано в примере 1, получают α -7,9-бис-эпи-4-диметоксидауномицин-N-трифторацетат (2', $R_1=R_2=R_3=H, R_4=COCF_3$), т.пл. 210–215°C $[\alpha]_D^{20} - 91^\circ$ (с = 0,1 в диоксане) вместе с β -7,9-бис-эпи-4-диметоксидауномицин-N-трифторацетатом (2', $R_1=R_2=R_3=H, R_4=COCF_3$), т.пл. 165–167°C $[\alpha]_D^{20} - 91^\circ$ (с = 0,1 в диоксане). Эти соединения путем хроматографии на силикагеле при применении хлороформа: ацетон (80:20 по объему) в качестве элюирующего средства разделяют.

Последующий гидролиз соединений 0,1 н. NaOH, как описано в примере 1, дает гидрохлорид α -7,9-бис-эпи-4-диметоксидауномицинон (2, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$), т.пл. 205–207°C, $[\alpha]_D^{20} - 80^\circ$ (с = 0,1 в CH₃OH) и гидрохлорид β -7,9-бис-эпи-4-диметоксидауномицинон (2', $R_1=R_2=R_3=R_4=H$), т.пл. 186–187°C, $[\alpha]_D^{20} - 250^\circ$, (с = 0,1 в CH₃OH).

Пример 3. 1-Метоксидауномицин-гидрохлорид (1, $R_1=R_4=H, R_2=R_3=OCH_3$).

При проведении способа по примеру 1, но с применением 1-метоксидауномицинона, получают указанное соединение, т.пл. 195°C, $[\alpha]_D^{20} + 200^\circ$ (с = 0,1 в CH₃OH), выход 25%.

Пример 4. 4-Диметокси-1,4-диметилдауномицин-гидрохлорид (1, $R_1=R_4=H, R_2=R_3=CH_3$).

При проведении способа по примеру 1, но при применении 4-диметокси-1,4-диметилдауномицинона получают указанное соединение, т.пл. 183–185°C, $[\alpha]_D^{20} + 175^\circ$ (с = 0,1 CH₃OH), выход 30%.

Пример 5. 4-Диметокси-1,4-диметил-7,9-бис-эпидауномицин-гидрохлорид (2, $R_1=R_4=H, R_2=R_3=OCH_3$).

При проведении способа по примеру 1, но при применении 4-диметокси-1,4-диметил-7,9-бис-эпидауномицинона получают указанное соединение.

При мер 6. 4-Деметокси-1,4-дихлордауномицин-гидрохлорид (1, $R_1=R_4=H$, $R_2=R_3=Cl$).

При проведении способа по примеру 1, но при применении 4-деметокси-1,4-дихлордауномицина получают указанное соединение, т.пл. 184–185°C $[\alpha]_D^{20} + 175^\circ$, выход 27% ($c = 0,1$ в CH_3OH).

При мер 7. 4-Деметокси-1,4-дихлор-7,9-бис-эпидауномицин-гидрохлорид (2, $R_1=R_4=H$, $R_2=R_3=Cl$).

При проведении способа по примеру 1, но с применением 4-деметокси-1,4-дихлор-7,9-бис-эпидауномицина получают указанное соединение.

При мер 8. 4-Деметокси-2,3-диметилдауномицин-гидрохлорид (1, $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=R_4=H$).

При проведении способа по примеру 1, но с применением 4-деметокси-2,3-диметилдауномицина выделяют α -4-деметокси-2,3-диметилдауномицин-N-трифторацетат (1, $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=H$, $R_4=COOF_3$), т.пл. 233–235°C, $[\alpha]_D^{20} + 181^\circ$ ($c = 0,1$ в диоксане), из которого путем последующего гидролиза 0,1 н. NaOH получают гидрохлорид α -4-деметокси-2,3-диметилдауномицина (1, $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=R_4=H$), т.пл. 190–192°C $[\alpha]_D^{20} + 180^\circ$ ($c = 0,1$ в $CHCl_3$), выход 35%.

При мер 9. 4-Деметокси-2,3-диметил-7,9-бис-эпидауномицин-гидрохлорид (2, $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=R_4=H$).

При проведении способа по примеру 1, но с применением 4-деметокси-2,3-диметил-7,9-бис-эпидауномицина получают указанное соединение.

При мер 10. 4-Диметокси-2,3-дихлордауномицин-гидрохлорид (1, $R_1=Cl$, $R_2=R_3=R_4=H$).

При проведении способа по примеру 1, но с применением 4-деметокси-2,3-дихлордауномицина выделяют α -4-деметокси-2,3-дихлордауномицин-N-трифторацетат (1, $R_1=Cl$, $R_2=R_3=H$, $R_4=COOF_3$), т.пл. 238–240°C $[\alpha]_D^{20} + 170^\circ$ ($c = 0,1$ в диоксане), из которого путем последующего гидролиза 0,1 н. NaOH получают гидрохлорид α -4-деметокси-2,3-дихлордауномицина (1, $R_1=Cl$, $R_2=R_3=R_4=H$), $[\alpha]_D^{20} + 180^\circ$ ($c = 0,1$ в CH_3OH), т.пл. 258–260°C, выход 23%.

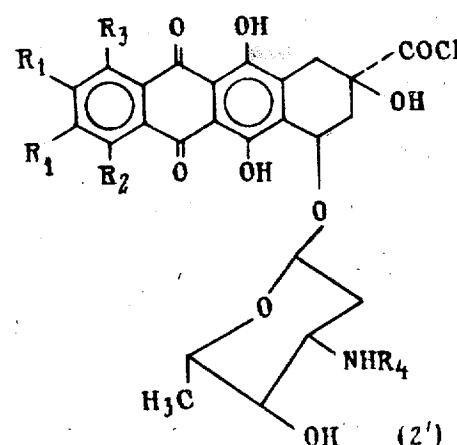
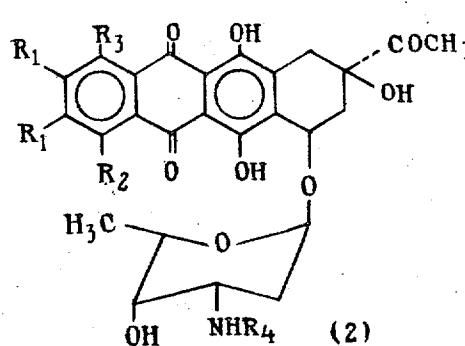
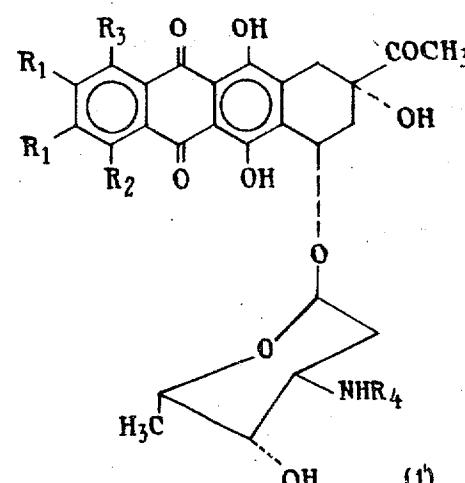
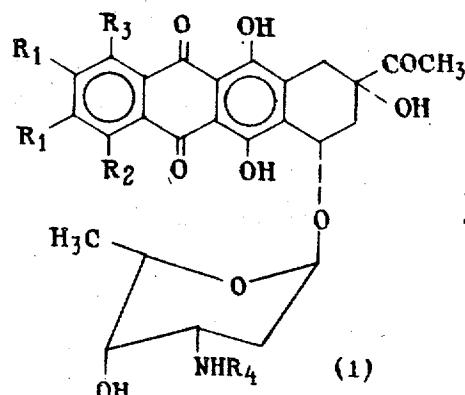
При мер 11. 4-Деметокси-2,3-дихлор-7,9-бис-эпидауномицин-гидрохлорид (2, $R_1=Cl$, $R_2=R_3=R_4=H$).

При проведении способа по примеру 1, но с применением 4-деметокси-2,3-дихлор-7,9-бис-эпидауномицина получают указанное соединение.

Ф о р м у л а изобретения

1. Способ получения гидрохлорида оптически активных дауносаминилпроизводных антра-

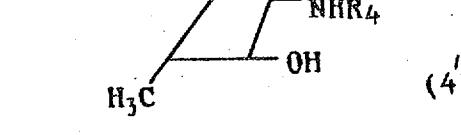
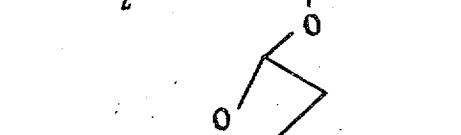
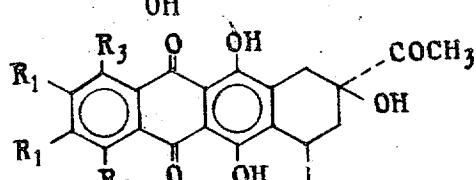
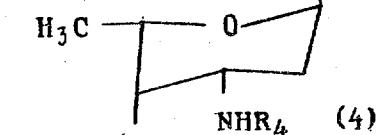
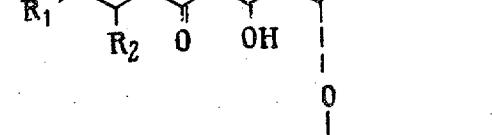
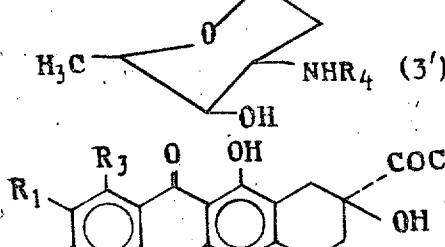
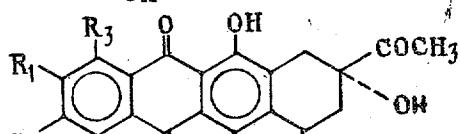
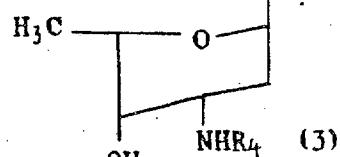
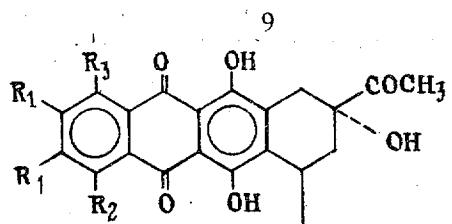
циклических соединений общих формул 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4 и 4'.



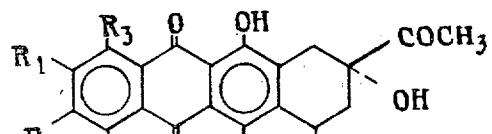
или R_2 и R_3 оба означают водород и R_1 представляет собой метил, метокси, хлор

или R_1 и R_3 оба означают водород и R_2 означает метокси;

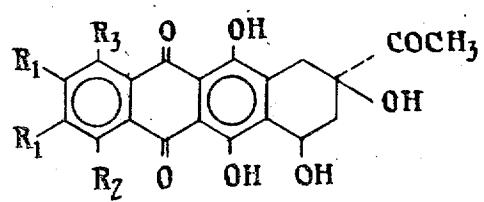
R_4 — водород или трифторацетил, отличающийся тем, что оптически активный антрациклинон общих формул



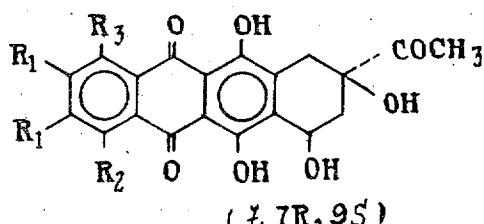
где R_1 означает водород;
 R_2 и R_3 являются одинаковыми и означают водород, метил, хлор



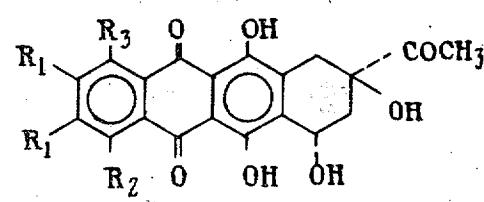
(5,7S, 9S)



(6,7R, 9R)



(7,7R, 9S)



(8,7S, 9R)

где R_1 , R_2 и R_3 имеют приведенные значения, конденсируют с 1,2,3, 6-тетраокси-4-O-трифторацетил-3-трифторацетамидоликсогекс-1-енпиранозой в безводном растворителе в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с последующей последовательной обработкой полученных соединений метанолом, раствором 0,1 н. $NaOH$ и 0,1 н. метанольным раствором HCl .

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве растворителя применяют безводные бензол и нитрометан.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Кочетков Н. Химия углеводов. М., "Химия", 1967, с. 215.