



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 H 15/24
A 61 K 31/71

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

640 542

⑮ Gesuchsnummer: 4269/79

⑳ Anmeldungsdatum: 07.05.1979

㉓ Priorität(en): 09.05.1978 IT 23152/78

㉔ Patent erteilt: 13.01.1984

㉕ Patentschrift veröffentlicht: 13.01.1984

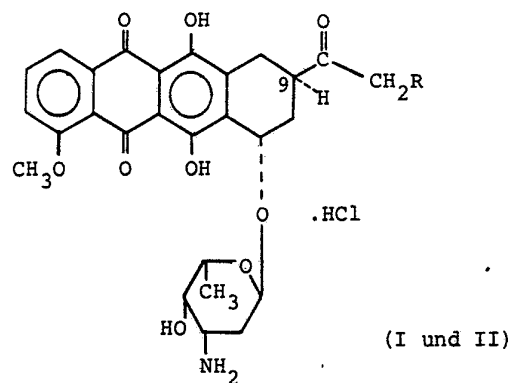
㉗ Inhaber:
Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milano (IT)

㉘ Erfinder:
Sergio Penco, Milano (IT)
Giuliano Franchi, Corsico/Milano (IT)
Federico Arcamone, Nerviano/Milano (IT)

㉙ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

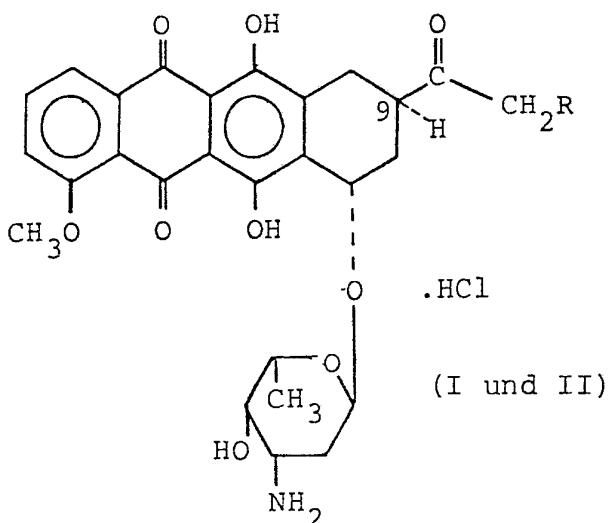
⑤④ **Deoxyanthracycline.**

⑤⑦ Es werden Glucoside der Formeln (I) und (II), worin R in der Formel (I) H oder in der Formel (II) OH ist, beschrieben. Die Verbindungen haben wertvolle Eigenschaften zur Behandlung von gewissen Tumoren der Mamma. Sie werden, ausgehend von 9,10-Anhydro-N-trifluoracetyl-daunorubicin unter stereospezifischer Reduktion der 9,10-Doppelbindung und anschliessender Abspaltung der Trifluoracetylgruppe hergestellt. Falls R OH bedeutet wird diese Gruppe durch einen zusätzlichen Reaktionsschritt eingeführt.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formeln

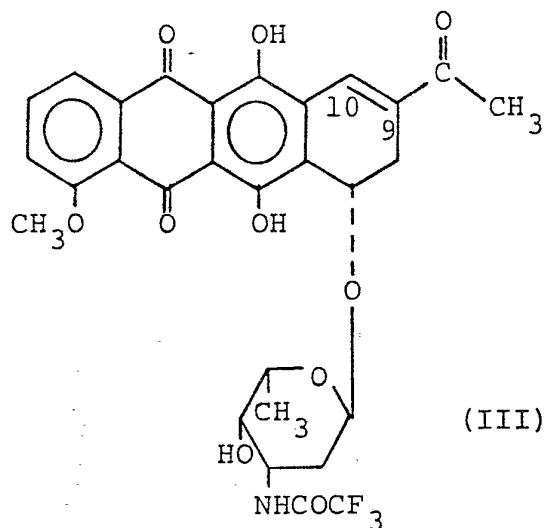


worin R in der Formel (I) Wasserstoff und in der Formel (II) OH ist.

2. 9-Deoxydaunorubicinhydrochlorid als Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1.

3. 9-Deoxydoxorubicinhydrochlorid als Verbindung der Formel (II) nach Anspruch 1.

4. Verfahren zur Herstellung von 9-Deoxydaunorubicinhydrochlorid der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man 9,10-Anhydro-N-trifluoracetyl-daunorubicin der Formel



gelöst in einem aprotischen Lösungsmittel, zunächst durch Lithiumaluminiumhydrid oder Wasserstoff in Anwesenheit eines Metallkatalysators als Hydrierungskatalysator in Stellung 9,10 selektiv reduziert, anschliessend das erhaltene Produkt zur Entfernung der N-Trifluoracetylenschutzgruppe am Daunosaminylteil mit wässrigem 0,1n Natriumhydroxyd einer milden alkalischen Hydrolyse unterwirft, wobei nach Reinigung durch Chromatographie die freie Glycosidbase erhalten wird, aus der das 9-Deoxydaunorubicinhydrochlorid gebildet wird.

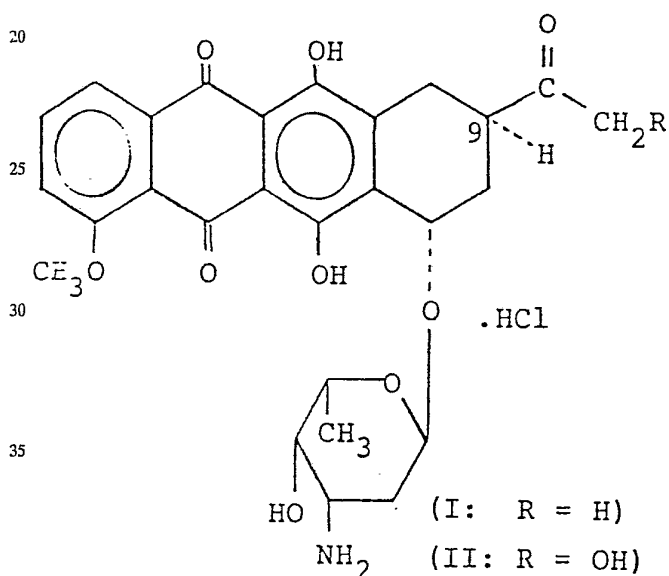
5. Verfahren nach Anspruch 4, worin das aprotische Lösungsmittel Dioxin, Tetrahydrofuran oder Chloroform ist.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, worin der Metallkatalysator 5% Palladium auf Bariumsulfat ist.

7. Verfahren zur Herstellung von 9-Deoxydoxorubicin der Formel (II), dadurch gekennzeichnet, dass man gemäss Anspruch 4 9-Deoxydaunorubicinhydrochlorid herstellt, und die erhaltene Verbindung mit Brom in Chloroform in das 14-Bromderivat überführt, welches dann bei Zimmertemperatur während 100 h mit Natriumformiat zum 9-Deoxydoxorubicin umgesetzt wird, welches schliesslich als Hydrochlorid isoliert wird.

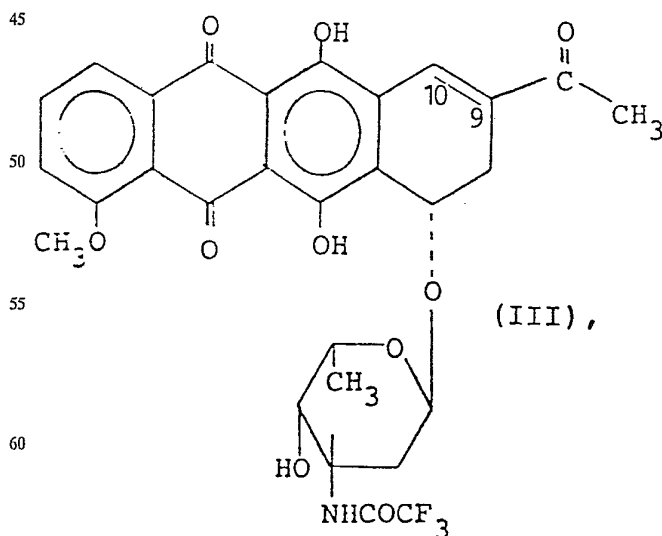
8. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formeln (I) oder (II) zusammen mit einem Träger hierfür enthält.

15 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Glycoside der Anthracyclinreihe mit Antitumorstoffwirkung und auf Verfahren zu deren Herstellung. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R Wasserstoff (I) oder OH (II) bedeutet.

9-Deoxydaunorubicin als Hydrochlorid (I) wird, ausgehend von 9,10-Anhydro-N-trifluoracetyl-daunorubicin



65 einer Verbindung, die in der eigenen BE-PS 862 104 beschrieben ist, gemäss dem in Anspruch 4 beschriebenen Verfahren hergestellt. Das 9-Deoxydoxorubicinhydrochlorid (II) wird gemäss dem im Anspruch 7 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Zunächst wird die an den C-9, C-10-Zentren in der Verbindung (III) vorhandene Doppelbindung stereospezifisch reduziert. Die in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Acetonitril oder Dimethylformamid gelöste Verbindung (III) wird mit Lithiumaluminiumhydriden oder Wasserstoff in Anwesenheit eines Metalkatalysators stereospezifisch reduziert. Insbesondere wird die Verbindung (III) in Dioxan gelöst und in Anwesenheit von 5 % Palladium auf Bariumsulfat hydriert. Die darauffolgende milde alkalische Behandlung zum Hydrolysieren der N-Schutzgruppe und anschließende chromatographische Reinigung ergibt 9-Deoxydaunorubicin (I), das als Hydrochlorid isoliert wird; Gesamtausbeute 20 %. 9-Deoxydoxorubicin (II) wird aus der Verbindung (I) über das 14-Bromderivat gemäss dem in der US-PS 3803 124 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die neuen Verbindungen (I) und (II) zeigen antimitotische Wirksamkeit und sind für die Behandlung von Tumorerkrankungen bei Säugetieren geeignet.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern, ohne dass diese jedoch hierauf beschränkt sein soll.

Beispiel 1

9-Deoxy-daunorubicin (I) MAR 84

2,0 g 9,10-Anhydro-N-trifluoracetyl-daunorubicin (III), gelöst in 150 ml Dioxan, werden bei Raumtemperatur und unter atmosphärischem Druck in Anwesenheit von 4,0 g 5 % Pd auf BaSO₄ hydriert. Der Reduktionsablauf wird durch Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Kieselgel Merck F₂₅₄-Platten und des Lösungsmittelsystems CH₃Cl₃-(CH₃)₂CO (4:1 V/V) geprüft, da die Hydrierung zur Vermeidung von Hydrogenolyse der Glycosidbindung unterbrochen werden muss, wenn die Menge an verbliebenem Ausgangsmaterial etwa 20 % beträgt. Das nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird in 30 ml Aceton gelöst und mit 300 ml 0,1n wässriger NaOH bei 0°C behandelt; dann wird die Lösung auf pH 8,3 eingestellt und wiederholt mit Chloroform extrahiert. Die über wasserfreiem Na₂SO₄ getrockneten vereinigten organischen Extrakte werden im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand wird durch Chromatographie an einer Kiesel-säuresäule unter Verwendung des Lösungsmittelsystems CHCl₃-CH₃OH-H₂O (10:20:0,2 V/V) als Eluierungsmittel gereinigt.

Die 9-Deoxydaunorubicin als freie Base enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und mit 0,1n wässriger HCl extrahiert. Die saure wässrige rote Lösung wird abgetrennt, mit wässriger 0,5n NaOH auf einen pH-Wert von 8,3 eingestellt und mit Chloroform extrahiert, bis das rote Produkt vollständig in die organische Phase übergegangen ist. Schliesslich werden die über wasserfreiem Na₂SO₄ getrockneten vereinigten chloroformischen Extrakte unter Vakuum auf ein kleines Volumen (20 ml) eingedampft und mit wasserfreiem Chlorwasserstoff auf pH 3,5 angesäuert (Kongorot); der Zusatz eines Überschusses an Diäthyläther ermöglicht die Gewinnung von 0,4 g 9-Deoxydaunorubicinhydrochlorid, Fp. 162°C (Zers.); Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel Merck F₂₅₄-Platten, Lösungsmittelsystem CHCl₃-CH₃OH-H₂O (10:20:0,2 V/V): Rf = 0,25.

Elementaranalyse für C₂₇H₃₀ClNO₉:
ber.: H 5,53 C 59,17 N 2,56 Cl 6,47 %
gef.: H 5,64 C 58,60 N 2,48 Cl 6,47 %

Beispiel 2

9-Deoxy-doxorubicin (II) MAR 85

Durch Behandlung von 0,7 g 9-Deoxy-daunorubicin gemäss dem Verfahren der US-PS 3803 124 werden 0,37 g des Hydrochlorids von 9-Deoxydoxorubicin (II) erhalten, Fp. 170°C (Zers.). Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel Merck F₂₅₄-Platten, Lösungsmittelsystem CHCl₃-CH₃OH-H₂O (13:6:1 V/V): Rf = 0,26.

Elementaranalyse für C₂₇H₃₀ClNO₁₀:
ber.: H 5,37 C 57,49 Cl 6,29 %
gef.: H 5,17 C 57,57 Cl 6,21 %

Biologische Wirksamkeit

Die Verbindungen der Erfindung wurden gemäss den Vorschriften des NCI (National Institute of Health, Bethesda, Maryland) gegen lymphocytische Leukämie P₃₈₈ nach dem in Cancer Chemotherapy Reports, Teil 3, Bd. 3, S. 9 (1972), beschriebenen Verfahren geprüft. Die in der folgenden Tabelle angegebenen Daten zeigen die Antitumorwirksamkeit der Verbindungen der Erfindung.

Tabelle

Antitumorwirksamkeit von 9-Deoxydaunorubicin und 9-Deoxydoxorubicin im Vergleich mit Daunorubicin und Doxorubicin

Verbindung	Dosis (mg/kg)	T/C (%)
Daunorubicin	16	107
	8	131
	4	121
	2	118
9-Deoxydaunorubicin	50	128
	25	136
	12,5	115
	6,25	102
Doxorubicin	16	108
	8	171
	4	133
	2	129
9-Deoxydoxorubicin	1	119
	50	108
	25	106
	12,5	117
	6,25	101
	3,13	106

Die Verbindungen wurden in vivo an CDF-Mäusen getestet, die mit Tumorzellen infiziert waren. Die i. p. Injektionen wurden an den Tagen 5, 9 und 13 (4 Tage Intervall zwischen jeder Injektion), beginnend am 5. Tag nach der Tumortransplantation, an die Mäuse verabreicht. Die mittlere Überlebenszeit, ausgedrückt als % der Kontrollen (T/C %), ist angegeben.