

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

273 198

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
C 07 H 15/24

(21) PV 807 - 89.R

(22) Přihlášeno

07 02 89

(30) Právo přednosti od

12 02 88 GB

(8803301

(40) Zveřejněno

13 06 90

(45) Vydáno

03 01 92

(72) Autor vynálezu

DE BERNARDINIS SILVIA, MILÁN,
CABRI WALTER, LIMBIATE,
MARTINENGO TIZIANO, CARPIGNANO SESIA,
FRANCALANCI FRANCO, NOVARA (IT)

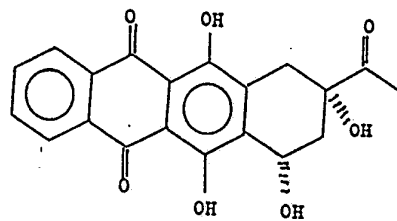
(73) Majitel patentu

FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l., MILÁN (IT)

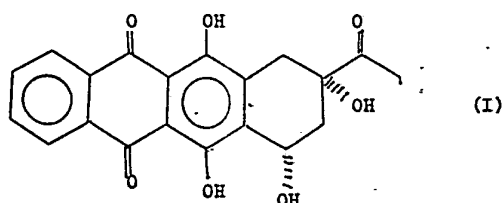
(54)

Způsob výroby 4-demethoxydaunomycinonu

(57) Řešení se týká způsobu výroby 4-demethoxydaunomycinonu vzorce I, známého aglykonu 4-demethoxydaunorubicinu, který se připravuje tak, že se chrání 13-ketoskupina ve 4-demethyl-daunomycinonu, 4-hydroxyskupina se sulfonyluje, sulfonylovaná sloučenina se uvede do reakce s aminem, ochranná skupina na aminoskupině výsledného 4-demethyl-4-(chráněná aminoskupina)-13-dioxolanyl-daunomycinonu se odstraní, takto uvolněná 4-aminoskupina se diazotuje a výsledná diazoniová sloučenina se redukuje za mírných podmínek.

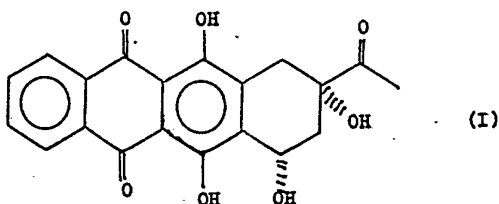


Vynález se týká způsobu výroby 4-demethoxydaunomycinonu vzorce I



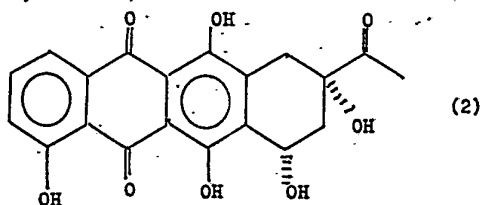
4-Demethoxydaunorubicin, který je analogem známého antibiotika daunorubicinu je glykosid, který sestává z tetracyklického aglykonu (+)-4-demethoxydaunomycinonu (I) a aminocukru daunosaminu. Tato látka je účinná jako protinádorové léčivo, jakžbylo popsáno v publikaci Cancer Treatment Report 60 (7), 829 - 834 (1976) a tamtéž 61 (5), 893 - 894 (1977).

Syntéza (+) 4-demethoxydaunomycinonu je popsána v US patentovém spisu č. 4 046 878. Další syntéza je založena na přípravě racemického 1,4-dimethoxy-6-hydroxy-6-acetyltetralinu, jeho rozdělením na optické isomery, kondenzací (-) enantiomeru s anhydridem kyseliny fthalové a stereoselektivním zavedením hydroxyskupiny do polohy 7, tyto postupy jsou popsány v US patentovém spisu č. 4 077 988 a 4 132 721. Způsob podle vynálezu pro výrobu 4-demethoxydaunomycinonu vzorce I



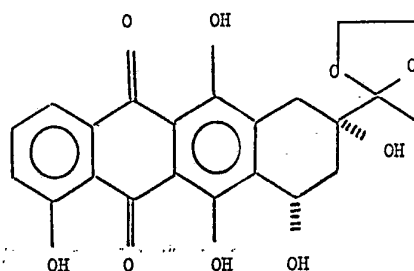
spočívá v tom, že se

a) chrání 13-ketoskupina 4-demethoxydaunomycinonu (2)



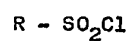
působením ethylenglykolu,

b) výsledný 4-demethyl-13-dioxolanyldaunomycinon vzorce 3



(3)

uvede do reakce se sulfonylchloridem obecného vzorce II



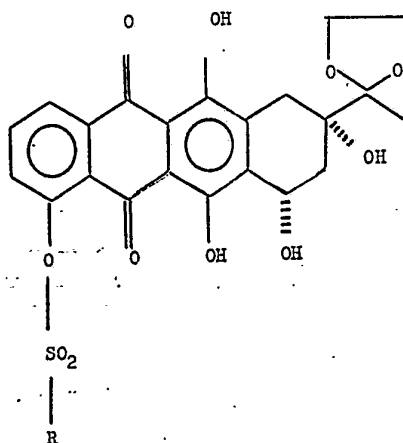
(II)

kde

R znamená p-tolylovou skupinu,

za přítomnosti N,N-diisopropylethylaminu a katalytického množství 4-dimethylamino-pyridinu,

c) výsledný sulfovaný 4-demethyl-13-dioxolanyldaunomycinon obecného vzorce 4



(4)

kde

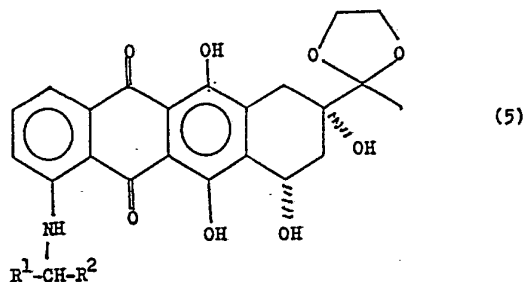
R má svrchu uvedený význam,

uvéde do reakce s aminem obecného vzorce III



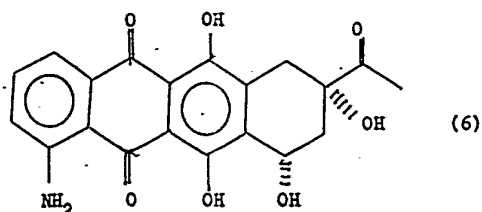
kde

R^1 a R^2 navzájem nezávisle představují atom vodíku nebo p-methoxybenzylovou skupinu, dť. načež se odstraní ochranná skupina na aminoskupině výsledného 4-demethyl-4-(chráněná aminoskupina)-13-dioxolanyldaunomycinonu vzorce (5)

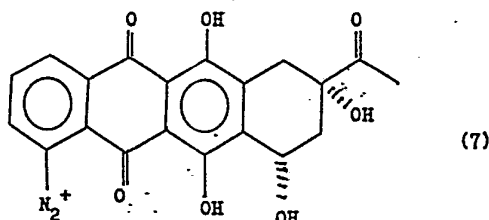


kde R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam,

e) diazotuje se 4-aminoskupina výsledného 4-demethoxy-4-aminodaunomycinonu vzorce (6)



f) výsledný diazoderivát vzorce (7)



se redukuje za mírných podmínek za vzniku 4-demethoxydaunomycinonu vzorce I

Způsob podle tohoto vynálezu je pro ilustraci vyjádřen jako reakční schéma 1, které je uvedeno dále.

Stupeň a) se může provádět působením ethylenglykolu v přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové za teploty varu pod zpětným chladičem. Výslednou sloučeninu vzorce 3 je možné sulfonovat ve stupni b) na hydroxyskupině v poloze 4, za vzniku sloučeniny obecného vzorce 4, bez chránění zbývajících hydroxyskupin. Sulfonačním činidlem je sulfonylchlorid obecného vzorce II



kde

R znamená p-tolylovou skupinu.

Reakce se s výhodou provádí v pyridinu. Je nutné zdůraznit, že tato selektivní sulfonylace neovlivňuje fenolické hydroxyskupiny v poloze 6 a 11 nebo benzylovou hydroxyskupinu v poloze 7 pouze za podmínek způsobu podle tohoto vynálezu, tedy za reakce 4-demethoxydaunomycinonového derivátu vzorce 3 se sulfonylchloridem v přítomnosti N,N-diisopropylethylaminu a katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu.

Takto vzniklá sloučenina obecného vzorce 4 se v roztoku ve stupni c) přímo zpracovává s příslušným aminem obecného vzorce III

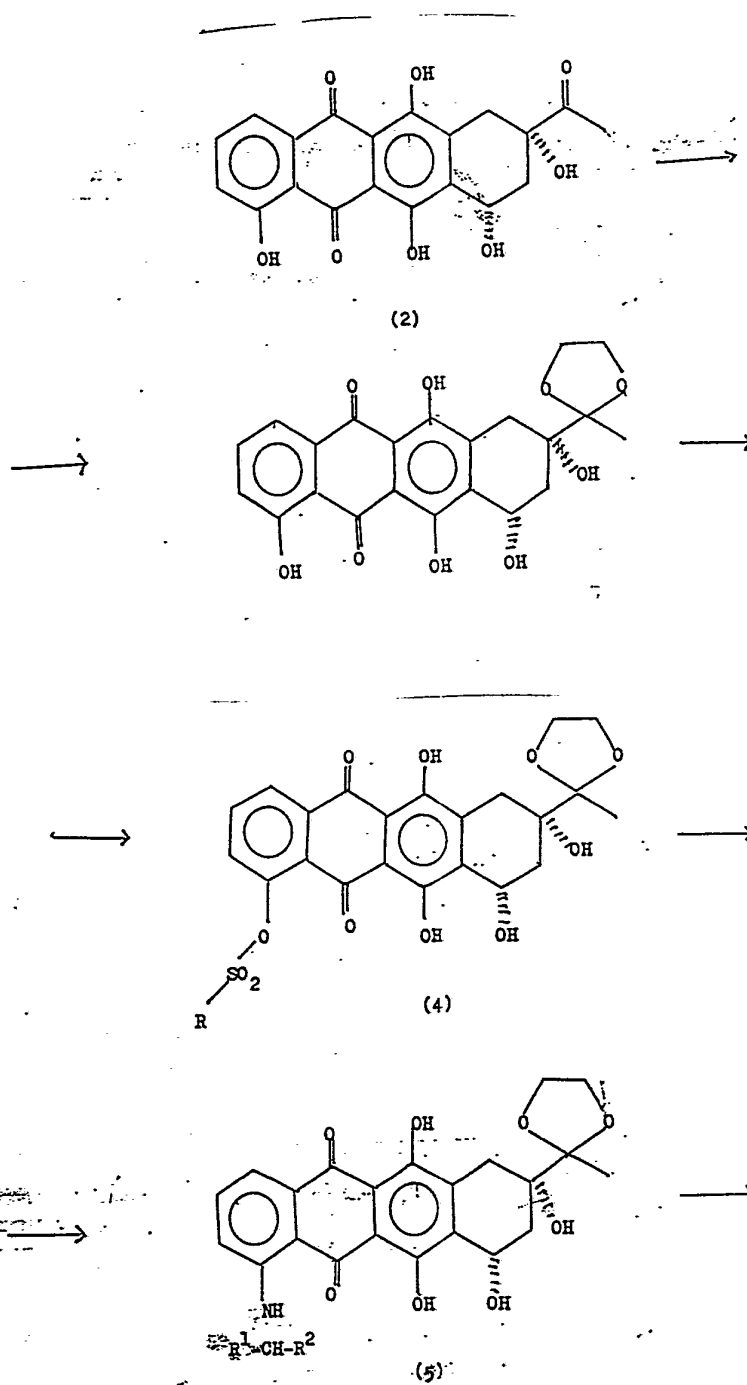


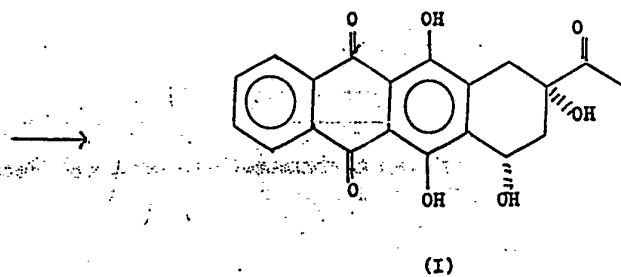
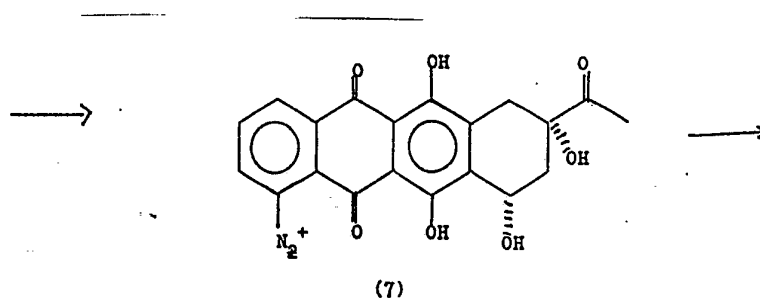
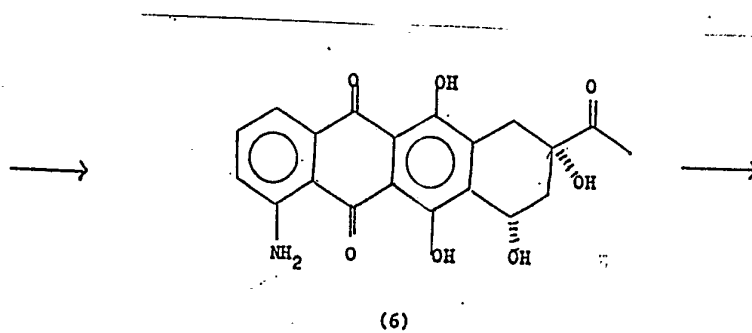
kde

R^1 a R^2 , které mohou být navzájem nezávislé, znamenají atom vodíku nebo 4-methoxybenzylovou skupinu.

Chráněný amin obecného vzorce 5 se může zpracovat ve stupni d) s kyselinou trifluoroctovou, například během tří hodin za teploty místnosti, aby se dosáhlo uvolnění 4-aminoderivátu vzorce 6. Diazotace v následujícím stupni e) se může provádět dusitanem sodným, například za použití vodného roztoku této sloučeniny při teplotě 0 až 5 °C. Kyselý roztok ze stupně d) může tedy být po přidání vody a methylenchloridu zpracován s dusitanem sodným za vzniku diazoninové soli vzorce 7, kterou je možné extrahovat do vodné fáze. Zpracování vodného roztoku s kyselinou fosforenou, jako je například 50% kyselina fosforená, poskytuje ve stupni f) požadovaný 4-demethoxydaunomycinon vzorce I o vysoké optické a chemické čistotě.

S c h é m a 1





Výsledný 4-demethoxydaunorubicin nebo jeho sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska, je možno zpracovat, například pro použití jako antibiotikum nebo jako nádorová látka na běžné farmaceutické léčkové formy, které budou účinnou látkou obsahovat společně s nosičem nebo ředidlem pro farmaceutické použití.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

4-Demethyl-daunomycinon (2)

K roztoku 14,04 g, 37,8 mmol daunomycinonu (1) v 1,4 litrech methylenchloridu se za míchání v dusíkové atmosféře přidá 52,8 g, 396,4 mmol bezvodého chloridu hlinitého po částech v průběhu 1,5 hodiny. Reakční směs se zahřívá 1 hodinu na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se rozpouštědlo oddestiluje. K odparku se opatrně přidá roztok 22,8 g, 25,4 mmol kyseliny šťavelové ve 200 ml vody, zchlazené na teplotu 0 °C a směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Pevný podíl se odfiltruje a promyje se vodou. Produkt se dále nečistí, jeho čistota je při analýze vysokotlakou kapalinovou chromatografií 83 %.

Analýza vysokotlakou kapalinovou chromatografií :

sloupec : MERCK RP 18/7 μ m (250 x 4,2 mm),

mobilní fáze :

A- 0,01 M heptansulfonát sodný/0,02 M

kyselina fosforečná

acetonitril

6

4

B- methanol

acetonitril

7

3

gradient: 20 % B až 70 % B ve 25 minutách,

průtok: 1,5 ml/min.

detektor: ultrafialové záření při 254 nm.

chromatografie byla prováděna na tenké vrstvě silikagelu (F 254 MERCK) při použití směsi chloroformu a acetonu v objemovém poměru 8 : 2, $R_f = 0,58$.

P ř í k l a d 2

4-Demethyl-13-dioxolanyldaunomycinon (3)

K suspenzi surového 4-demethyl-daunomycinonu (2), získaného podle příkladu 1 ve 400 ml benzenu se přidá 30 ml ethylenglykolu a 0,3 g kyseliny p-toluensulfonové. Reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 6 hodin za azeotropního odstraňování vody. Po zchlazení na teplotu místnosti se pevný podíl oddělí filtrací a promyje se vodou a ethylolem, čímž se po usušení získá 11,3 g výsledného produktu (3).

Čistota při vysokotlaké kapalinové chromatografii je 98,3 % za podmínek, uvedených v příkladu 1. Celkový výtěžek je 70 %.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3): $\delta = 1,42$ (3H, s), 1,94 (1H, dd), 2,42 (1H, dt), 2,75 (1H, d), 3,18 (1H, dd), 4,04 (4H, s), 5,20 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,84 (1H, d), 12,18 (1H, s), 12,92 (1H, s), 13,52 (1H, s).

Hmotové spektrum: $m/t = 428$ (M^+ , základní vrchol).

Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (F 254 Merck) byla provedena při použití směsi chloroformu a acetonu v objemovém poměru 8 : 2. $R_f = 0,52$.

P ř í k l a d 3

4-Demethyl-4-p-toluensulfonyl-13-dioxolanyl-daunomycinon (4)

K suspenzi 11,3 g, 26,4 mmol sloučeniny (3) ve 330 ml pyridinu se přidá 22,6 ml, 132 mmol diisopropylethylaminu a 0,65, 5,3 mmol 4-dimethylaminopyridinu a pak ještě po kapkách v průběhu 5 minut roztok 5,54 g, 29 mmol p-toluensulfonylchloridu ve 25 ml pyridinu. Směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti, po této době je reakce ukončena. Získaný surový produkt se přímo použije v následujícím stupni.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3): δ 1,45 (3H, s), 1,92 (1H, dd), 2,18 (1H, s), 2,40 (3H, s), 2,34 - 2,52 (1H, m), 2,70 (1H, d), 3,15 (1H, dd), 4,06 (4H, m), 5,18 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,53 (1H, d), 7,74 (1H, t), 7,82 (2H, d), 8,28 (1H, d), 13,15 (1H, s), 13,48 (1H, s).

Hmotové spektrum: $m/z = 582$ (M^+ , základní vrchol).

$R_f = 0,62$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi chloroformu a acetonu v objemovém poměru 8 : 2.

P ř í k l a d 4

4-Demethyl-4-p-methoxybenzylamino-13-dioxanyl-daunomycinon (5)

K roztoku, získanému v příkladu, udržovanému na teplotě 35 °C se přidá 101 ml, 792 mmol p-methoxybenzylaminu. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě 35 °C, pak se zchladí na 0 °C a přidá se 4 litry methylenchloridu a 2 litry 10% kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení se organická fáze promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a znovu vodou. Roztok se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se přímo použije v následujícím stupni.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3): δ 1,50 (3H, s), 1,95 (1H, dd), 2,45 (1H, dt), 2,78 (1H, d), 3,20 (1H, bs), 3,23 (1H, dd), 3,80 (1H, bs), 3,84 (3H, s), 4,08 (4H, s), 4,53 (2H, d), 5,24 (1H, bs), 6,93 (2H, d), 7,03 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,48 (1H, t), 7,63 (1H, dd), 9,80 (1H, t), 13,47 (1H, s), 13,72 (1H, s).

$R_f = 0,70$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu (F 254 Merck) při použití směsi chloroformu a acetonu v objemovém poměru 8 : 2.

Hmotové spektrum: $m/z = 547$ (M^+ , základní vrchol).

P ř í k l a d 5

4-Demethoxydaunomycinon (I)

Surový produkt, získaný podle příkladu 4, se rozpustí ve 100 ml kyseliny trifluoroctové a roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se po neutralizaci čistí chromatografií na sloupci za vzniku produktu (6).

$^1\text{H-NMR}$ 300 (CDCl_3): δ = 2,14 (dd, J = 8,15 Hz, 1H, 8 ex. H), 2,35 (ddd, J = 2,0, 2,0, 15,0 Hz, 1H, 8 eq. H), 2,45 (s, 3H, COCH_3), 2,92 (d, J = 19 Hz, 1H, 10 ex. H), 3,17 (dd, J = 2,0, 19,0 Hz, 1H, 10 eq. H), 3,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H, 7-OH), 4,54 (s, 1H, 9-OH), 5,32 (ddd, J = 3,0, 4,8, 4,8 Hz, 1H, 7-H), 6,80 (široká, 2H, 4- NH_2), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 3-H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H, 2-H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 1-H), 13,52 (s, 1H, 11-OH), 14,00 (s, 1H, 6-OH).

Hmotové spektrum: m/z = 383 (M^+ , základní vrchol).

R_f = 0,50 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu (F 254 Merck) při použití směsi chloroformu a acetonu v objemovém poměru 8 : 2.

K roztoku produktu (6) v kyselině trifluoroctové se přidají 2 litry methylenchloridu a 700 ml vody, načež se po schlazení na teplotu 0°C přidá 0,93 g, 13,5 mmol dusitanu sodného. Směs se 10 minut míchá, pak se vodná fáze oddělí, promyje se 100 ml methylenchloridu a přidá se 300 ml 50% kyseliny fosforové a 300 ml methylenchloridu. Pak se směs 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se fáze oddělí. Organická fáze se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,61 g, 4,37 mmol 4-demethoxydaunomycinonu (I). Při vysokotlaké kapalinové chromatografii je čistota 92 %. Celkový výtěžek, vztaženo na daunomycinon je 11,5 %.

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3): δ = 2,9 (dd, J = 4,8, 14,5 Hz, 1H, 8 ex. H), 2,37 (ddd, J = 3,0, 2,0, 14,5 Hz, 1H, 8 eq. H), 2,43 (s, 3H, COCH_3), 2,95 (d, J = 18,6, 1H, 10 ex. H), 3,20 (dd, J = 2,0, 18,6 Hz, 1H, 10 eq. H), 3,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H, 7-OH), 4,55 (s, 1H, 9-OH), 5,32 (ddd, J = 2,0, 4,8, 4,8 Hz, 1H, 7-H), 7,84 - 7,86 (m, 2H, 2,3-H), 8,33 - 8,36 (m, 2H, 1,4-H), 13,30 (s, 1H, 6-OH), 13,60 (s, 1H, 11-OH).

Spektrum v ultrafialovém světle v ethanolu má maxima při 208, 252, 257, 285, 480, 500, 514,

λ_{max} = 252 nm.

Spektrum v infračerveném světle v peletách s bromidem draselným má maxima při 3450, 1715, 1625, 1585 cm^{-1} .

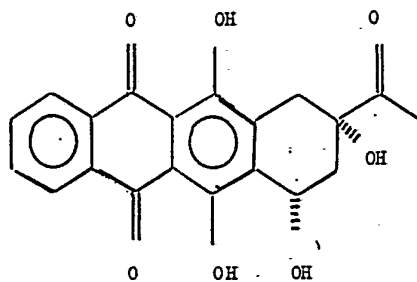
$[\alpha]_D^{20}$ = +156° (C = 0,1 v dioxanu).

Hmotové spektrum: m/z = 368 (M^+ , základní vrchol).

R_f = 0,70 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu (Kieselgel F 254, Merck) při použití směsi chloroformu a acetonu v objemovém poměru 8 : 2.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

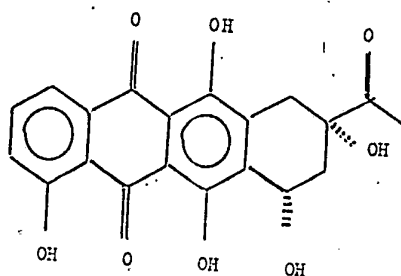
1. Způsob výroby 4-demethoxydaunomycinonu vzorce I



(I)

vyznačující se tím, že se

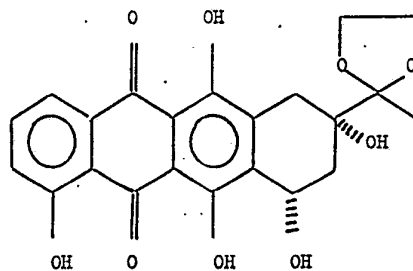
a) chrání 13-ketoskupina 4-demethyldaunomycinonu vzorce 2



(2)

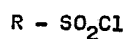
působením ethylenglykolu,

b) výsledný 4-demethyl-13-dioxolanyldaunomycinon vzorce 3



(3)

uvede do reakce se sulfonylchloridem obecného vzorce II



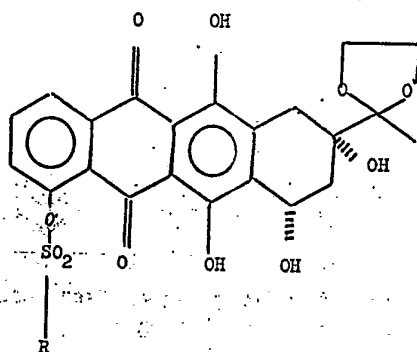
(II)

kde

R⁻ znamená p-tolylovou skupinu,

za přítomnosti N,N-diisopropylethylaminu a katalytického množství 4-dimethylamino-pyridinu,

c) výsledný sulfonovaný 4-demethyl-13-dioxolanyldaunomycinon obecného vzorce 4

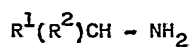


(4)

kde

R má svrchu uvedený význam,

nechá reagovat s aminem obecného vzorce III

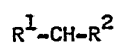
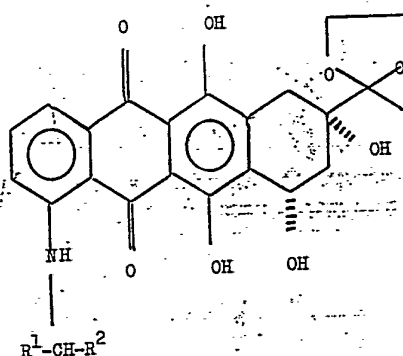


(III)

kde

R^1 a R^2 navzájem nezávisle znamenají atom vodíku nebo 4-methoxybenzylovou skupinu,

d) z výsledného 4-demethyl-13-dioxolanyl-daunomycinonu s chráněnou aminoskupinou v poloze 4, obecného vzorce 5

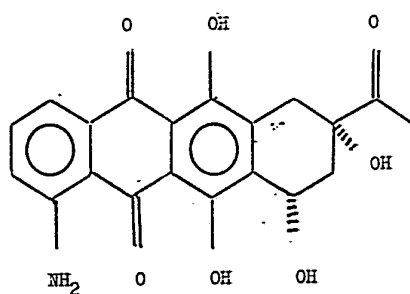


kde

R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam,

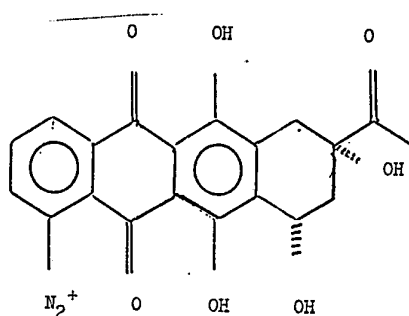
odstraní skupina chránící aminoskupinu,

e) diazotuje 4-aminoskupinu výsledného 4-demethoxy-4-aminodaunomycinonu vzorce 6



a

f) redukuje výsledný diazoderivát obecného vzorce 7



působením mírného redukčního činidla za teploty místnosti po dobu jedné hodiny, čímž se získá 4-demethoxydaunomycinon obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ve stupni a) působí ethylenglykolem za přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové při teplotě varu pod zpětným chladičem.
3. Způsob podle některého z předcházejících bodů 1 až 2, vyznačující se tím, že reakce ve stupni d) se provádí kyselinou trifluoroctovou.
4. Způsob podle některého z předcházejících bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že ve stupni e) se používá dusitanu sodného.
5. Způsob podle některého z předcházejících bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že ve stupni f) se používá 50% vodná kyselina fosforná.