

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 147262 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 1733/82

(51) Int.Cl.³: C 07 H 15/24

(22) Indleveringsdag: 19 apr 1982

(41) Alm. tilgængelig: 20 okt 1983

(44) Fremlagt: 28 maj 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.; Milano, IT.

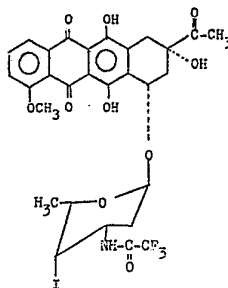
(72) Opfinder: Antonino *Suarato; IT, Sergio *Penco; IT, Federico *Arcamone; IT, Anna Maria *Casazza; IT.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4'-deoxy-4'-ioddaunorubicin

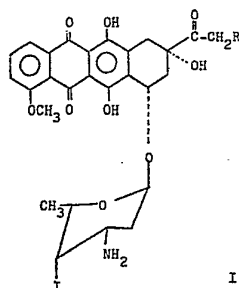
(57) Sammendrag:

hvor R er H eller OH, fremstilles ved mild alkalisk hydrolyse af 4'-deoxy-4'-iod-N-trifluoracetyldaunorubicin



1733-82

4'-iodderivater af anthracyclinglycosider med formlen

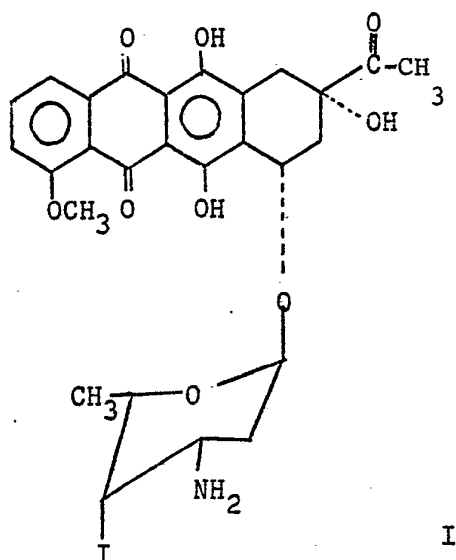


for at fremstille 4'-deoxy-4'-ioddaunorubicin med formlen I, hvori R er H, og eventuelt omsætning af forbindelsen med brom til dannelse af 14-bromderivatet (hvor R er erstattet med Br) og behandling af dette derivat med vandig opløsning af natriumformiat til fremstilling af forbindelsen med formlen I, hvor R er OH.

Forbindelserne er lægemidler med kraftig antitumoral virkning.

1

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af et hidtil ukendt anthracyclin-glycosidantibioticum med formelen I



5 Det omhandlede glycosid dvs. 4'-deoxy-4'-ioddaunorubicin har vist sig at have udmærket antitumoral virkning.

Udgangsmaterialet til fremstillingen af den omhandlede forbindelse er 4'-deoxy-4'-iod-N-trifluoracetyldaunorubicin, et mellemprodukt, der allerede er beskrevet i EP nr. 0048967A1.

10 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte, idet en mild alkalisk hydrolyse af mellemproduktet med en vandig opløsning af 0,1 N NaOH giver det omhandlede 4'-deoxy-4'-ioddaunorubicin.

15 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere i det følgende eksempel.

EKSEMPEL 14'-deoxy-4'-ioddaunorubicin (I;) (XOO-0138)

En opløsning af 2,0 g 4'-iod-N-triflouracetyl-daunorubicin i 10 ml acetone behandlede med 80 ml af en vandig opløsning af 0,1 N NaOH. Efter tre timer ved 0°C indstilledes opløsningen til pH 4,5 med 0,1 N vandig HCl, og der ekstraheredes med chloroform for at fjerne aglyconerne.

Herefter indstilledes den vandige opløsning til pH 8,6, og der ekstraheredes med chloroform.

De forenede ekstrakter tørredes over vandfrit natriumsulfat, koncentreredes til et ringe rumfang og syrnedes til pH 4,5 med 0,1 N methanolisk hydrogenchlorid for at muliggøre udkrystallisation af titelforbindelsen i form af hydrochlorid. Udbytte 1,5 g med smeltepunkt 157°C (dekomponering); FD-MS: 637 (M⁺) TLC på Kieselgelplader F₂₅₄ (Merck) under anvendelse af CHCl₃: MeOH: H₂O: AcOH (80:20:7:3) v/v R_f = 0,72

Biologisk afprøvning af forbindelsen XOO-0138

Forbindelsen afprøvedes i sammenligning med daunorubicin (DNR) over for HeLa-celler in vitro. De i tabel 1 angivne resultater viser, at XOO-0138 var mindre cytotoxisk end DNR. Den antitumorale virkning undersøgte in vivo hos mus, der havde P388 ascites leukæmi. Resultaterne er angivet i tabel 2. Det omhandlede derivat er virksomt over for P388 leukæmi.

Forbindelsen XOO-138 undersøgte også over for Gross leukæmi (behandling ved start på dag 1 efter tumor inoculum). Resultaterne i tabel 3 viser, at ved den optimale ikke-toxiske dosis på 11,8 mg/kg viste XOO-0138 en antitumoral virkning, der var bedre end virkningen af DNR og lig med virkningen af doxorubicin.

Tabel 1.Virkning på HeLacellers kloningseffektivitet^a

Forbindelse	Dosis (ng/ml)	%	ID ₅₀ (ng/ml)
Daunorubicin	12,5	7	7
	6,25	53	
	3,1	110	
X00-0138	100	0	15
4'-deoxy-4'-ioddauno- rubicin	25	5	
	6,2	109	

^a Behandling i 24 timerTabel 2Virkning over for P 388 ascites leukæmi^a

Forbindelse	Dosis ^b (mg/kg)	T/C ^c %	LTS ^d	Toxiske dødsfald ^e
Daunorubicin	2,9	160, 165	0/10, 0/10	0/10, 0/10
	4,4	160, 185	0/10, 0/10	1/10, 0/10
	6,6	175, 135	0/10, 0/10	7/10, 7/10
X00-0138	4,4	140	0/10	0/10
	6,6	155	1/10	0/10
	10	185, 75	0/10, 0/10	0/10, 6/10
	15	70	0/10	8/10
	22,5	60	0/10	10/10

^aForsøgene udførtes i BDF 1 eller CDF 1 mus, der var podet med 10^6 leukæmiceller intraperitonealt.

^bBehandling intraperitonealt på dag 1 efter tumorindpodning.

^cMiddeloverlevelsestid af behandlede mus/middeloverlevelsestid af kontroller, X100.

^dLangtidsoverlevende (>60 dage).

^eBedømt på basis af autopsifund.

Tabel 3

Virkning over for Gross leukæmi^a

Forbindelse	Dosis ^b (mg/kg)	T/C % ^c	LTS ^d	Toxiske dødsfald ^e
Daunorubicin	15	191	0/8	0/8
	22,5	158	0/8	4/8
Doxorubicin	7,7	150	0/10	0/10
	10	175	0/10	0/10
	13	200	0/10	0/10
	16,9	233	0/10	0/10
	22	266	0/10	1/10
X00-0138	11,8	208	0/10	0/10
	15,4	208	0/10	2/10
4'-deoxy-4'- ioddaunorubicin	20	175,117	0/8,0/10	4/8,6/10
	30	100	0/8	8/8
	40	92	0/8	8/8

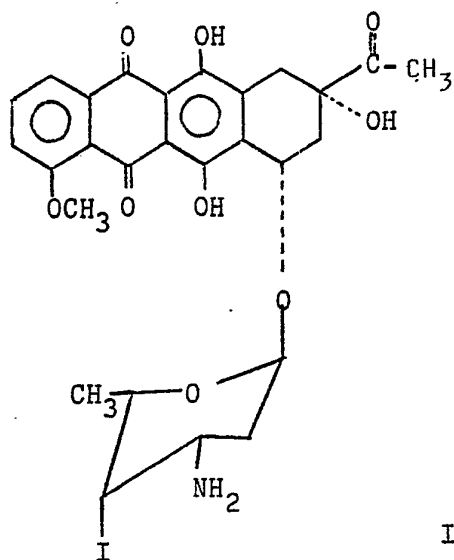
^aC3H mus injiceredes intravenøst med 2×10^6 leukæmiceller.

^bBehandling intravenøst på dag 1 efter tumorindpodning.

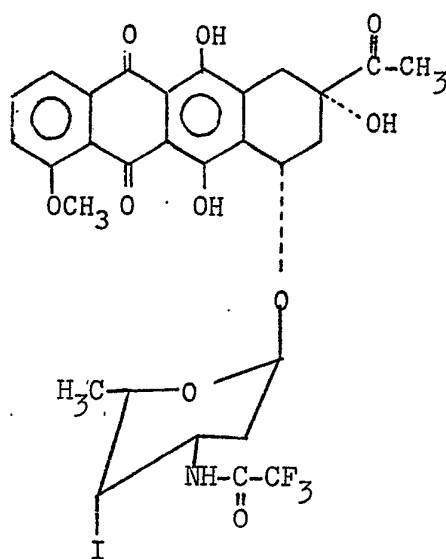
^{c,d,e} se tabel 2.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4'-deoxy-4'-ioddaunorubicin med den formel



k e n d e t e g n e t v e d , a t m a n u n d e r k a s t e r 4'-deoxy-
5 4'-iod-N-trifluoracetyldaunorubicin med formel



mild alkalisk hydrolyse.

Fremdragne publikationer:
