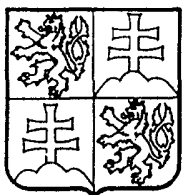


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

270 596

(11)

(13) B 2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 H 15/252

(21) PV 7117-88.9
(22) Přihlášeno 19 04 88
(30) Právo přednosti oc 12 02 88: 68 (8803302)

(40) Zveřejněno 14 11 89
(45) Vydáno 25 06 91

(72) Autor vynálezu

CARUSO MICHELE
SUARATO ANTONINO
ANGELUCCI FRANCESCO
ARCAMONE FEDERICO, MILÁN (IT)

(73) Majitel patentu

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., MILÁN (IT)

(54)

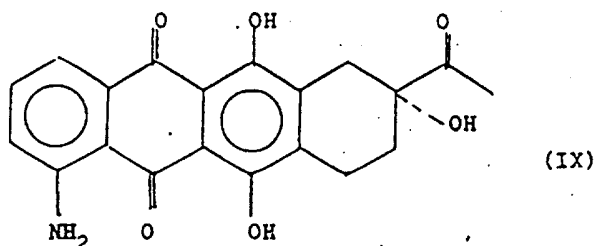
Způsob výroby 4-demethoxyanthracyklinových
derivátů

(57)

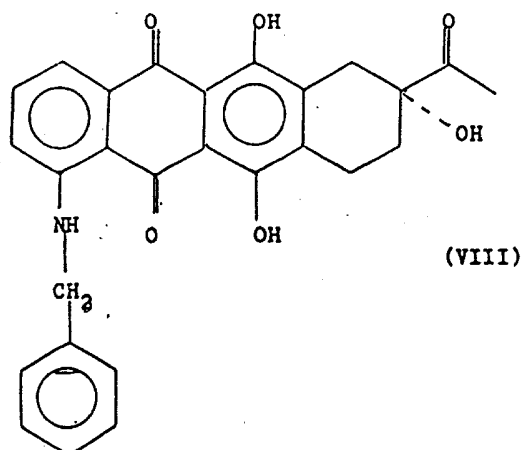
Řešení spočívá v novém způsobu výroby 4-demethoxydaunomycinonu, známého aglykonu 4-demethoxyanthracyklinových glykosidů. Tento nový postup se provádí diazotací aminoskupiny v poloze 4 ve 4-demethoxy-4-aminodaunomycinonu s následnou mírnou redukcí takto vzniklé diazoniové sloučeniny působením 50% vodného roztoku kyseliny fosforné při teplotě místnosti.

Způsob podle vynálezu se týká nové metody pro výrobu známé látky 4-demethoxydaunomycinonu, která je cenným meziproduktem pro 4-demethoxy-anthracyklinové glykosidy po kondenzaci s vhodnými deriváty cukrů.

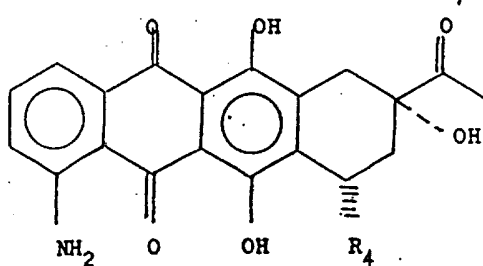
V československém patentovém spisu 270585 se popisuje způsob výroby nového aglykonu 4-demethoxy-4-amino-7-deoxydaunomycinonu vzorce IX:



katalytickou debenzylací 4-demethoxy-4-benzylamino-7-deoxydaunomycinonu vzorce VIII



Z takto získaného meziproduktu vzorce IX je možno snadno získat 4-demethoxy-4-amino-7-deoxydaunomycinon obecného vzorce XVa nebo 4-demethoxy-4-daunomycinon obecného vzorce XVb

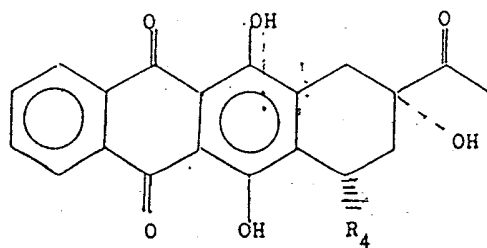


(XVa, b)

(a: $R_4 = H$

b: $R_4 = OH$)

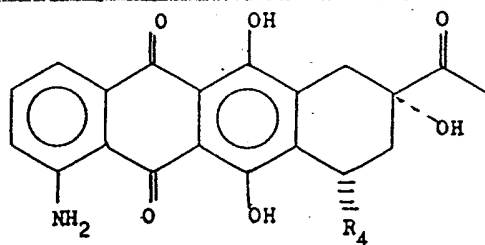
Anthracyklinony obecného vzorce XVa,b, které nesou aminoskupinu v poloze 4, je pak možno převést na odpovídající deaminoderiváty obecného vzorce XIV a, b



(XIVa,b)

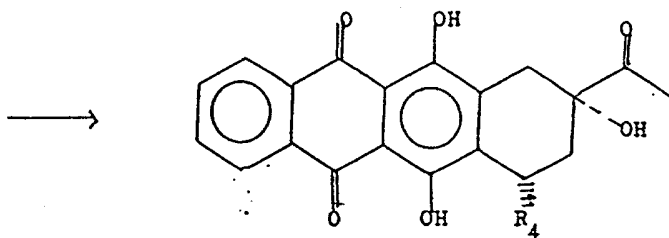
(a: $R_4 = H$,
b: $R_4 = OH$)

diazotací s následnou mírnou redukcí takto získaných diazoniových sloučenin. Výchozími látkami jsou tedy 4-demethoxy-4-amino-7-deoxydaunomycinon vzorce XVa, v němž R_4 znamená atom vodíku a 4-demethoxy-4-aminodaunomycinon obecného vzorce XVb, v němž R_4 znamená hydroxyskupinu. Odstranění aminoskupiny v poloze 4 diazotací s mírnou redukcí vede k získání známého 4-demethoxy-7-deoxydaunomycinonu vzorce XIVa, v němž R_4 znamená atom vodíku nebo 4-demethoxydaunomycinonu vzorce XIVb, v němž R_4 znamená hydroxylovou skupinu. Jak je dále znázorněno, provádí se diazotace s výhodou při použití vodného roztoku dusitanu sodného a mírná redukce se s výhodou provádí působením kyseliny fosforné.



(XVa, b)

1) vodný roztok
 $NaNO_2$
2) kyselina
fosforná



(XIVa, b)

kde

R_4

znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu.

Sloučeninu obecného vzorce XVa, v němž R_4 znamená atom vodíku, je možno snadno převést na sloučeninu obecného vzorce XVb, v němž R_4 znamená hydroxylovou skupinu standardními postupy. S výhodou se postupuje tak, že se uvede do reakce 4-demethoxy-4-amino-7-deoxydaunomycinon vzorce XVa nebo 4-demethoxy-4-aminodaunomycinon vzorce XVb, rozpuštěný ve

37% vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C po dobu 1 hodiny s vodným roztokem dusitanu sodného a pak ještě na 5 hodin při teplotě místnosti za energického míchání s vodným roztokem kyseliny fosforné o koncentraci 50 %, pak se reakční směs extrahuje methyldichloridem a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku.

4-Demethoxy-7-deoxydaunomycinon vzorce XIVa je možno převést na 4-demethoxydaunomycinon vzorce XIVb zavedením hydroxylové skupiny do polohy 7. Toho je možno dosáhnout známým způsobem bromací v poloze 7, například působením bromu nebo N-bromsukcinimidu (NBS) s následným působením hydroxidu alkalického kovu nebo octanu stříbrného nebo methanolýzou takto získaného acetátu.

4-Demethoxydaunomycinon vzorce XIVb je aglykonem známé a široce používané látky 4-demethoxydaunorubicinu.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby 4-demethoxy-7-deoxydaunomycinonu (XIVa)

1,78g, 5 mmolů 4-demethoxy-4-amino-7-deoxydaunomycinonu vzorce IX se rozpustí v 75 ml vodného 37% roztoku kyseliny chlorovodíkové, roztok se zchladí na 0 až 5 °C a pak se přidá 75 ml vodného roztoku s obsahem 0,6 g dusitanu sodného. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 až 5 °C. Pak se přidá 25 ml vodného roztoku v 50% kyseliny fosforné a směs se pak udržuje 5 hodin na teplotě místnosti za energického míchání.

Pak se roztok zředí přidáním 200 ml vody a extrahuje se methyldichloridem. Organická vrstva se oddělí, vysuší se bezvodým síranem sodným a pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, čímž se v kvantitativním výtěžku získá 1,7 g 4-demethoxy-7-deoxydaunomycinonu vzorce XIVa, který je analyticky srovnatelný se standardním vzorkem.

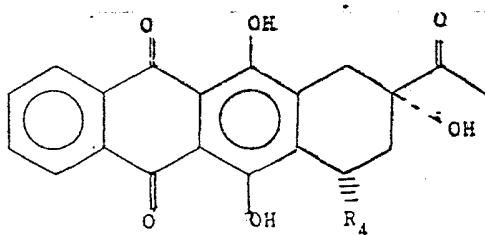
P ř í k l a d 2

Způsob výroby 4-demethoxydaunomycinonu (XIVb)

1,86 g, 5 mmolů, 4-demethoxy-4-aminodaunomycinonu vzorce II se převede na odpovídající 4-demethoxydaunomycinon vzorce XIVb svrchu uvedeným způsobem. Ve výtěžku 1,8 g se získá sloučenina XIVb, analyticky srovnatelná se standardním vzorkem.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby 4-demethoxy-7-deoxydaunomycinonu nebo 4-demethoxydaunomycinonu obecného vzorce XIVa, b



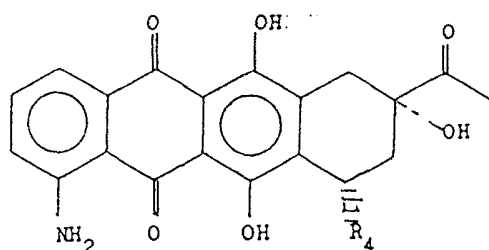
(XIVa, b)

(a: $R_4 = H$,b: $R_4 = OH$)

kde

 R_4 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

vyznačující se tím, že se 4-demethoxy-4-amino-7-deoxydaunomycinon vzorce XVa nebo 4-demethoxy-4-aminodaunomycinon vzorce XVb



(XVa, b)

(a: $R_4 = H$,b: $R_4 = OH$)kde R_4 má svrchu uvedený význam,

rozpustí v 37% vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové a na tento roztok se působí 1 hodinu při teplotě 0 až 5 °C za míchání vodným roztokem dusitanu sodného, načež se roztok uvede do reakce na 5 hodin s 50% vodným roztokem kyseliny fosforné při teplotě místnosti, čímž se po extrakci methylenchloridem a odpařením extrakčního rozpouštědla za snížené tlaku získá v kvantitativním výtěžku sloučenina obecného vzorce XIVa, b.