

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 590 260

(21) N° d'enregistrement national :

86 15847

(51) Int Cl⁴ : C 07 H 15/252; A 61 K 31/70; C 07 C 79/36.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 14 novembre 1986.

(30) Priorité : GB, 19 novembre 1985, n° 8528440.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 21 du 22 mai 1987.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(71) Demandeur(s) : *FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.* — IT.

(72) Inventeur(s) : Francesco Angelucci, Mauro Gigli et Ser-
gio Penco.

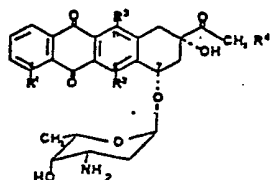
(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Boettcher.

(54) Nitro-anthracycline, aglycone correspondante, procédés pour les préparer, composition pharmaceutique correspon-
dante.

(57) Nitro-anthracycline, aglycone correspondante, procédés
pour les préparer, composition pharmaceutique correspon-
dante.

Ces glycosides d'anthracycline répondent à la formule gé-
nérale (A') :



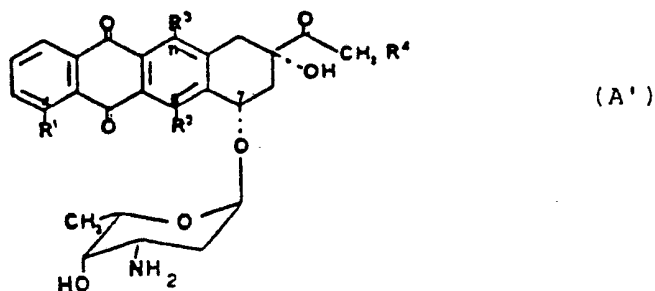
dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe méthoxy, l'un de R₂ et R₃ représente un groupe hydroxy et l'autre de R₂ et R₃ représente un groupe nitro, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy; l'invention concerne aussi leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur usage dans les domaines pharmaceutique ou vétérinaire, notamment en raison de leur activité antitumorale.

FR 2 590 260 - A1

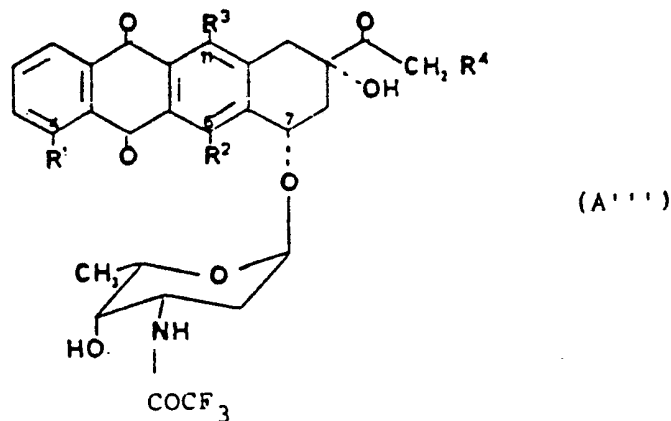
D

L'invention se rapporte particulièrement à de nouveaux glycosides d'anthracycline ayant une activité anti-tumorale, à des procédés pour les préparer et à des compositions pharmaceutiques les contenant.

5 L'invention apporte des glycosides d'anthracycline de formule générale (A') :

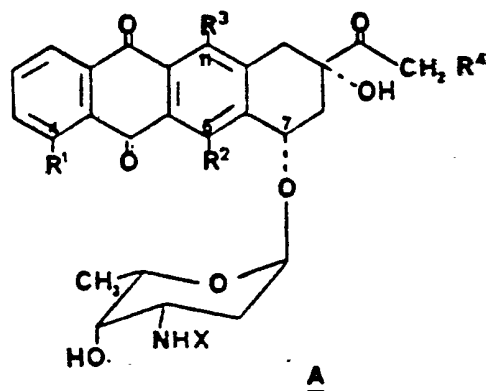


dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe méthoxy; l'un de R_2 et de R_3 représente un groupe hydroxy et l'autre de R_2 et de R_3 représente un
 10 groupe nitro; R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces glycosides. L'invention apporte aussi des composés, utiles dans la préparation des composés de formule (A'), de formule générale (A'') :



15 dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont tels que définis ci-dessus.

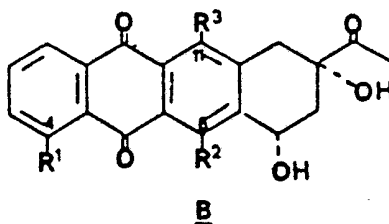
Plus précisément, les composés de l'invention sont caractérisés par les configurations suivantes de substitution :



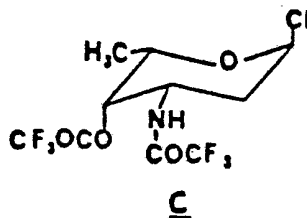
Structure	Substitution
5 I	: $R^1 = R^4 = H$; $R^2 = NO_2$; $R^3 = OH$; $X = COCF_3$
II	: $R^1 = R^4 = H$; $R^2 = NO_2$; $R^3 = OH$; $X = H$
III	: $R^1 = H$; $R^2 = NO_2$; $R^3 = R^4 = OH$; $X = H$
IV	: $R^1 = R^3 = OH$; $R^2 = NO_2$; $R^4 = H$; $X = COCF_3$
V	: $R^1 = R^3 = OH$; $R^2 = NO_2$; $R^4 = H$; $X = H$
10 VI	: $R^1 = R^3 = R^4 = OH$; $R^2 = NO_2$; $X = H$
VII	: $R^1 = OCH_3$; $R^2 = NO_2$; $R^3 = OH$; $R^4 = H$; $X = COCF_3$
VIII	: $R^1 = OCH_3$; $R^2 = NO_2$; $R^3 = OH$; $R^4 = H$; $X = H$
IX	: $R^1 = OCH_3$; $R^2 = NO_2$; $R^3 = R^4 = OH$; $X = H$
X	: $R^1 = R^4 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = NO_2$; $X = COCF_3$
15 XI	: $R^1 = R^4 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = NO_2$; $X = H$
XII	: $R^1 = H$; $R^2 = R^4 = OH$; $R^3 = NO_2$; $X = H$
XIII	: $R^1 = R^2 = OH$; $R^3 = NO_2$; $R^4 = H$; $X = COCF_3$
XIV	: $R^1 = R^2 = OH$; $R^3 = NO_2$; $R^4 = H$; $X = H$
XV	: $R^1 = R^2 = R^4 = OH$; $R^3 = NO_2$; $X = H$
20 XVI	: $R^1 = OCH_3$; $R^2 = OH$; $R^3 = NO_2$; $R^4 = H$; $X = COCF_3$
XVII	: $R^1 = OCH_3$; $R^2 = OH$; $R^3 = NO_2$; $R^4 = H$; $X = H$
XVIII	: $R^1 = OCH_3$; $R^2 = R^4 = OH$; $R^3 = NO_2$; $X = H$

Les composés préférés sont les chlorhydrates des composés de formule (A').

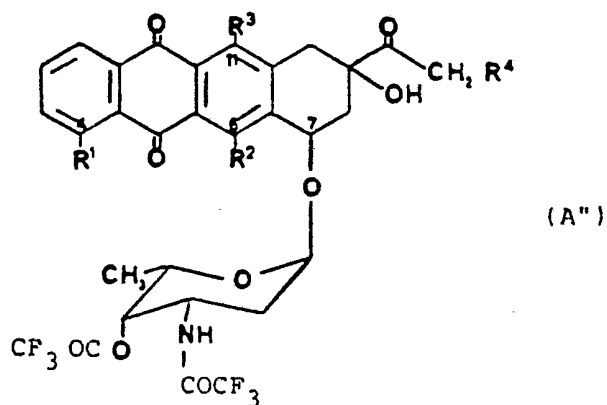
Les glycosides d'anthracycline de formule (A') et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont préparés, conformément à l'invention, par condensation d'une aglycone de formule générale (B) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus, avec de la 1-chloro-N,0-di(trifluoroacétyl)daunosamine de formule (C) :



10 de manière à former un mélange diastéréoisomère de glycosides d'anthracycline 7(S), 9(S) et 7(R), 9(R) de formule (A'') :

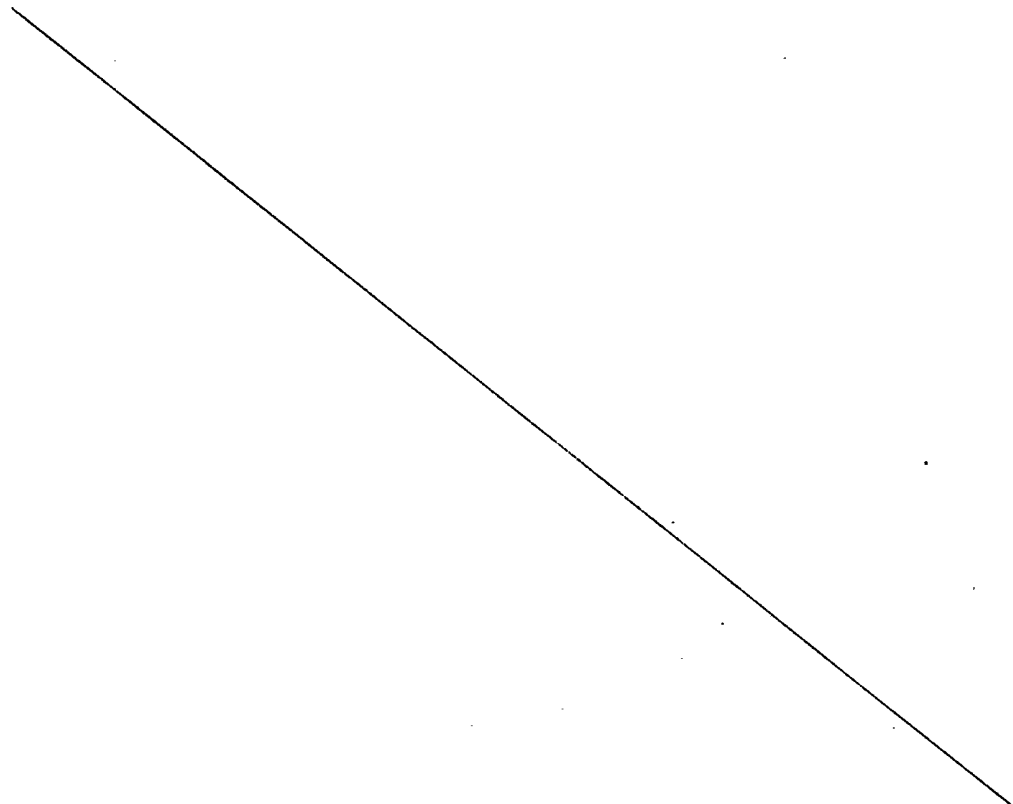


dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus; on élimine le groupe O-trifluoroacétyle; on sépare le glycoside d'anthracycline 7(S), 9(S) du glycoside d'anthracycline 7(R), 9(R); on élimine le groupe protecteur de N-trifluoroacétyle du glycoside d'anthracycline 7(S), 9(S) de manière à obtenir un composé de formule (A') dans lequel R^4 représente l'hydrogène; si on le désire on convertit ce composé de formule (A') en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables; si on le désire, on soumet à bromation ledit composé de formule (A') ou son sel pharmaceutiquement acceptable et on hydrolyse le dérivé 14-bromo ainsi obtenu de manière à former un composé de formule (A') dans lequel R^4 est hydroxy; et, si on le désire, on convertit le composé de formule (A') dans lequel R^4 est hydroxy en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

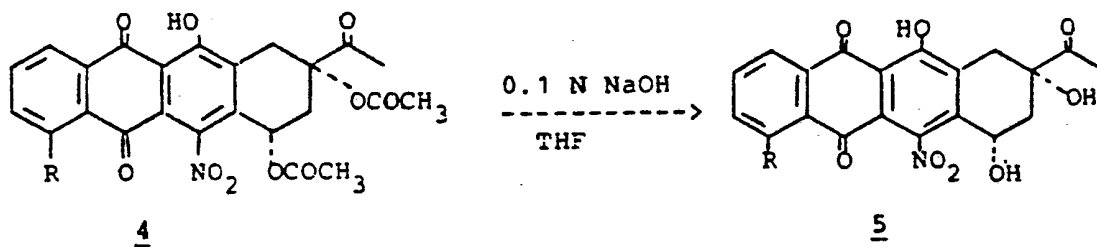
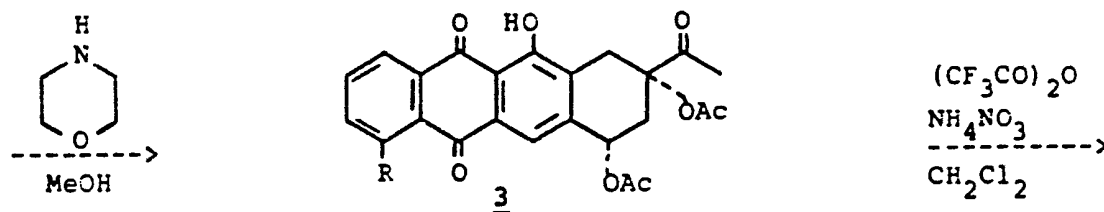
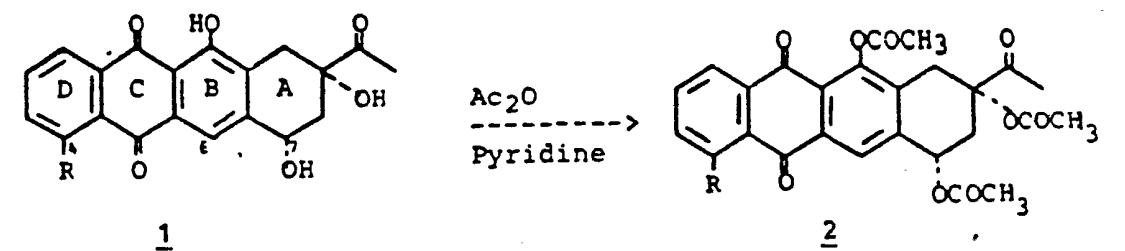
Ainsi on obtient des glycosides analogues à la daunorubicine après élimination, typiquement par hydrolyse, des groupes protecteurs de trifluoroacétyle de la moitié sucre. Les analogues de doxorubicine sont préparés à partir des analogues correspondants de daunorubicine par l'intermédiaire des dérivés 14-bromo conformément au procédé décrit dans le brevet américain n° 3 803 124.

Le procédé pour préparer les nouvelles anthracyclines décrites ici est basé sur la nitration directe de l'anneau B des intermédiaires d'anthracycline caractérisé par un groupe hydroxyle en position para vers le centre de la réaction. L'introduction du groupe nitro est accomplie généralement par emploi du réactif anhydride trifluoroacétique/nitrate d'ammonium. La réaction doit être exécutée en l'absence d'hydrogène et d'humidité, autrement les réactifs opèrent comme oxydants en permettant l'introduction d'un groupe hydroxyle aromatique à la place du groupe nitro et on obtient ensuite les produits d'oxydation correspondants (voir J.V. Crivello, J. Org. Chem. 46, 3056, 1981). Le composé résultant est une aglycone de formule (B). Les aglycones font partie de l'invention.

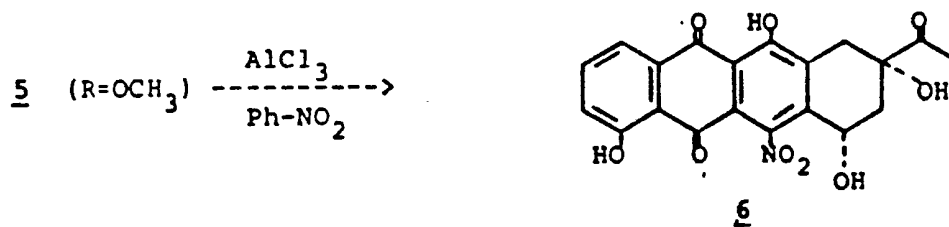
Les voies synthétiques générales suivies pour la préparation des anthracyclines 6-nitro et 11-nitro de formule (B) sont reproduites sur les schémas I et II respectivement ci-dessous.

- 5 La mise en oeuvre de l'invention repose sur l'emploi, comme matière de départ, pour les anthracyclinones 6-nitro, de la ($\pm$)4-déméthoxy-6-désoxydaunomycinone 1 (R=H), (demande de brevet allemand n° 3 219 380) et de la ($\pm$)6-désoxydaunomycinone 1 (R=OCH₃), (demande de brevet
10 britannique n° 2 142 022A) et, pour les anthracyclinones 11-nitro, de la ($\pm$)4-déméthoxy-11-désoxydaunomycinone 7 (R=H) (demande de brevet allemand n° 3 219 380) et de la 11-désoxydaunomycinone 7 (R=OCH₃) que l'on obtient par
15 hydrolyse acide de l'antibiotique naturel (Arcamone et autres JACS, 102, 1462, 1980).
- 

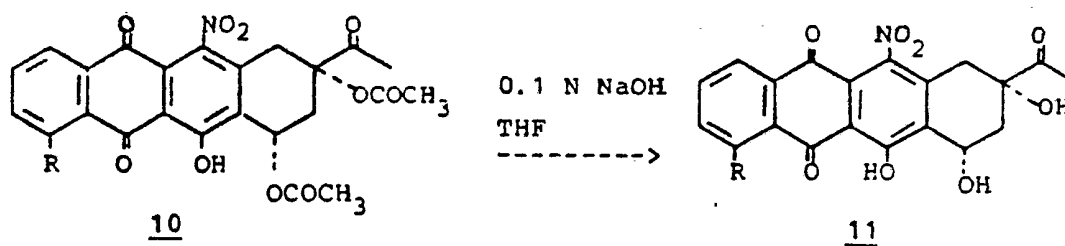
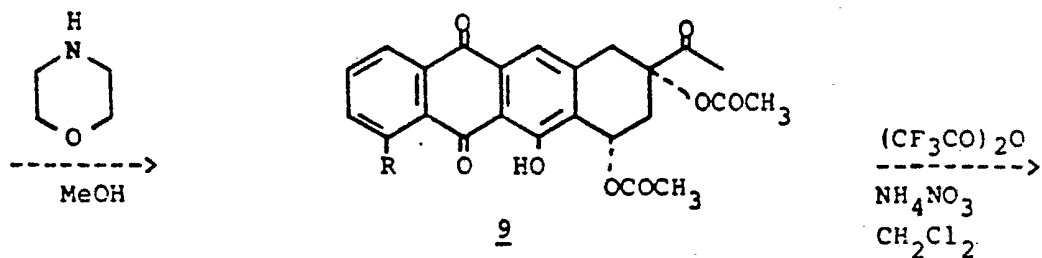
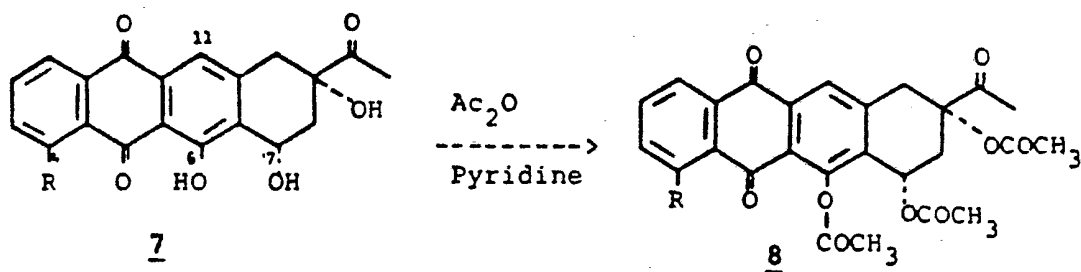
SCHEMA I



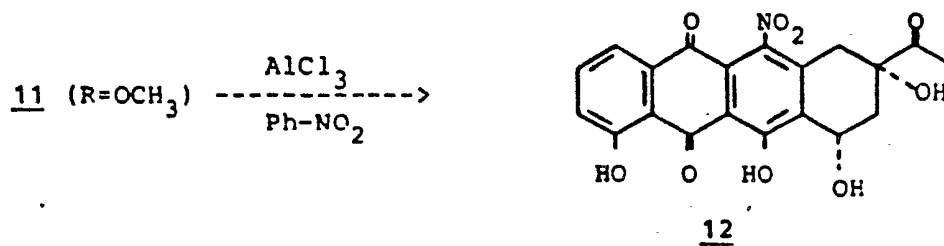
où $\text{R} = \text{H}, \text{OCH}_3$



SCHEMA II



où $\text{R} = \text{H}, \text{OCH}_3$



Afin d'éviter la formation du nitrate de C-7-OH et de C-9-OH, ces groupes hydroxyles sont protégés par exemple sous forme d'acétates. Ceci peut être obtenu par le traitement de 1 et de 7 avec de l'anhydride acétique en présence de pyridine à une température de 85 à 90°C pour l'acylation de tous les groupes hydroxy libres pour obtenir 2 et 8, respectivement, suivie d'une hydrolyse sélective de ces triacétates aromatiques par emploi de morpholine comme base pour obtenir de cette façon 3 et 9 avec des rendements pratiquement quantitatifs. De préférence, on utilise la 1N morpholine dans du méthanol à 40°C pendant 5 heures.

La nitration est accomplie typiquement avec un excès d'anhydride trifluoroacétique/nitrate d'ammonium dans du chlorure de méthylène. La nitration peut être exécutée à la température de la pièce sous atmosphère d'azote et avec une agitation vigoureuse. Ceci peut procurer les dérivés nitro correspondants 4 et 10, avec des rendements de 70% par exemple.

Finalement, une hydrolyse alcaline douce avec 0,1 N NaOH dans du tétrahydrofurane à la température de la pièce et sous une atmosphère d'azote peut donner les aglycones :

- (±)4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitrodaunomycinone 5 (R = H)
- (±)6-désoxy-6-nitrodaunomycinone 5 (R=OCH₃)
- (±)4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitrodaunomycinone 11 (R = H)
- 11-désoxy-11-nitrodaunomycinone 11 (R=OCH₃)

Les aglycones peuvent éventuellement être purifiées par chromatographie sur gel de silice. Une désalkylation douce avec AlCl₃/Ph-NO₂ de 5 et 11 pour R = OCH₃ peut procurer les corps correspondants :

- (±)6-désoxy-6-nitrocarminomycinone 6
- 11-désoxy-11-nitrocarminomycinone 12.

Ainsi les aglycones de formule (B) peuvent être préparées conformément à l'invention par la protection sélective des groupes hydroxy C-7 et C-9 de (±) 4-déméthoxy-6-

-désoxydaunomycinone, ($\pm$) 6-désoxydaunomycinone, ($\pm$)
4-déméthoxy-11-désoxydaunomycinone ou 11-désoxydaunomycinone;
la nitration de l'anneau B du composé ainsi formé en position
para par rapport au substituant hydroxy sur l'anneau B ;
5 l'élimination des groupes protecteurs de l'hydroxy C-7 et C-9
de manière à obtenir une aglycone de formule (B) dans laquelle
 R^1 est l'hydrogène ou un groupe méthoxy; et, si on le désire,
la conversion de l'aglycone de formule (B) dans laquelle R^1
est méthoxy en une aglycone de formule (B) dans laquelle R^1
10 est hydroxy.

On prépare les glycosides correspondants en
couplant 5 ($R = H, OCH_3$), 6, 11 ($R=H, OCH_3$) et 12 avec la
1-chloro-N,0-di(trifluoroacétyl)daunosamine, de préférence
en présence de trifluorométhanesulfonate d'argent dans du
15 dichlorure de méthylène anhydre sous atmosphère d'azote.
Ceci donne, après hydrolyse du groupe O-trifluoroacétyle
par traitement avec du méthanol, les α -glycosides I, IV,
VII, X, XIII, XVI comme mélange des diastéréoisomères 7(S):
9(S) et 7(R):9(R).

20 Après séparation, par exemple par chromatographie
sur gel de silice, les glycosides 7(S):9(S) sont soumis à une
hydrolyse alcaline douce pour l'élimination du groupe N-trifluoro-
acétyle, ce qui donne les analogues correspondants II, V,
VIII, XI, XIV, XVII de daunorubicine. Ils peuvent être isolés
25 sous forme de chlorhydrates par traitement à l'aide de
chlorure d'hydrogène dans du méthanol et, si on le désire,
convertis en analogues correspondants III, VI, IX, XII, XV,
XVIII de doxorubicine par l'intermédiaire d'une bromation en
14 et traitement à l'aide de formiate de sodium aqueux
30 conformément au procédé décrit dans le brevet américain
n° 3 803 124. Les analogues de doxorubicine peuvent être
isolés sous forme de chlorhydrates comme ci-dessus.

L'invention sera illustrée maintenant par les
exemples suivants donnés sans intention limitative.

Exemple 1: (±) 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitrodaunomycinone 5
(R=H)

a) Préparation de l'intermédiaire 2 (R=H)

Le produit 1 (1,7 g, 4,8 mM) a été chauffé à 90°C sous agitation avec de l'anhydride acétique (25 ml) et de la pyridine (25 ml). Après 2 heures le mélange en réaction a été versé dans de l'eau et de la glace et laissé en l'état pendant 30 minutes avec agitation. La matière solide a été recueillie par filtration, lavée à l'aide de H₂O et cristallisée à partir de MeOH ce qui a donné 2 (2,19 g, rendement 94%).

10 p.f. 225-226°C.

IR (KBr): 1770 (ester aromatique), 1740 (ester aliphatique), 1720 (cétone aliphatique), 1675 (cétone aromatique), 1590 (Ar) cm⁻¹.

UV (MeOH) λ max : 210, 258, 334 nm.

15 FD-MS : m/z 478 (100, M⁺).

RMP (200 MHz, CDCl₃), entre autres: δ 2,11, 2,01 (s, 6H, OCOCH₃), 2,22 (s, 3H, COCH₃), 2,52 (s, 3H, Ar-OCOCH₃), 2,4-3,3 (m, 4H), 6,17 (large, 1H, 7-H), 7,7-8,25 (m, 5H).

b) Préparation de l'intermédiaire 3 (R=H)

20 Le produit 2 (2,1 g, 4,5 mM) a été mis en solution dans MeOH (220 ml) et CH₂Cl₂ (110 ml). Une solution de 1 N morpholine dans MeOH (18 ml, 4 équivalents) a été ajoutée et la solution a été laissée en l'état à 40°C pendant 5 heures. Après neutralisation avec HCl aqueux N le solvant a été éliminé sous vide et le résidu a été cristallisé à partir de MeOH pour donner 3 (1,7 g, rendement 90%).

p.f. 265°C (décomposition).

IR (KBr): 3440 (OH phénolique), 1745, 1720, 1670 (quinone non chelatée), 1630 (quinone chelatée), 1590 cm⁻¹.

30 FD-MS : m/z 436 (M⁺).

UV et spectre visible (MeOH) λ max: 204, 226, 258, 336, 386, 404 nm.

RMP (200 MHz, CDCl₃), entre autres: δ 2,09, 2,04 (s, 6H, OCOCH₃), 2,25 (s, 3H, COCH₃), 2,54-3,40 (m, 4H), 6,19

(dd, $J = 3,1, 5,6$ Hz, 1H, 7-H), 7,77-8,35 (m, 5H), 13,11 (s, 1H, 11-OH).

c) Préparation de l'intermédiaire 4 (R = H)

- 5 A un mélange de 3 (1,6 g, 3,66 mM) + NH_4NO_3 (1,6 g, 20 mM) + $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (18 ml) on a ajouté sous atmosphère d'azote et agitation vigoureuse à la température de la pièce CH_2Cl_2 anhydre (300 ml). Après 90 minutes on a ajouté MeOH (3 ml); on a obtenu un précipité jaune qui a été recueilli par filtration, lavé avec MeOH frais et de l'éther éthylique.
- 10 Après séchage, on a obtenu le produit 4 (1,23 g, rendement 70%). p.f. 263-264°C.

IR (KBr): 3470, 1745, 1720, 1675, 1635, 1585, 1540 (Ar-NO_2) cm^{-1} .

FD-MS : m/z 481 (M^{+}).

- 15 UV et spectre visible (MeOH) λ max: 216, 260, 338, 400 nm. RMP (200 MHz, CDCl_3), entre autres: δ 2,04, 2,00 (s, 6H, OCOCH_3), 2,24 (s, 3H, COCH_3), 2,43-3,51 (m, 4H), 6,22 (dd, $J=2,3, 5,4$ Hz, 1H, 7-H), 7,8 - 8,4 (m, 4H), 13,59 (s, 1H, 11-OH).

- 20 d) Du produit 4 (1,1 g, 2,3 mM) a été mis en solution dans THF (220 ml). On a ajouté à la température de la pièce sous atmosphère d'azote et avec agitation 0,1 N NaOH (220 ml). Après 1 heure la solution a été ajustée au pH 7 environ avec N HCl et le solvant a été éliminé sous vide. Le résidu a été
- 25 mis en solution à l'aide de CH_2Cl_2 , la solution a été lavée avec H_2O jusqu'à neutralité, séchée sur Na_2SO_4 et le solvant a été éliminé par évaporation. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice, on a obtenu le produit 5 (0,77 g, rendement 90%). p.f. 233-234°C (décomposition).

- 30 IR (KBr) : 3570, 3470, 1710, 1680, 1630, 1585, 1535 cm^{-1} .

FD-MS : m/z 398 (MH^+), 397 (M^{+}).

UV et spectre visible (MeOH) λ max : 216, 260, 341, 384, 401 nm.

- RMP (200 MHz, CDCl_3), entre autres: δ 2,23-3,22 (m, 4H),
- 35 2,41 (s, 3H, COCH_3), 4,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, 7-OH), 4,67

(s, 1H, 9-OH), 5,02 (ddd, J=2,3, 4,3, 8,4 Hz, 1H, 7-H),
7,8-8,4 (m, 4H), 13,51 (s, 1H-11-OH).

Exemple 2 : 4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitrodaunomycinone 11
(R=H)

a) Préparation de l'intermédiaire 8 (R=H)

5 Du produit 7 (0,7 g, 2 mM) a été agité avec de l'anhydride acétique (10 ml) et de la pyridine (10 ml) à la température de la pièce. Après 24 heures, le mélange en réaction a été travaillé comme décrit à l'exemple 1 (a) et a donné le produit 8 (0,88 g, rendement 93%). p.f. 220-222°C.

10 IR (KBr) : 1780, 1730, 1720, 1675, 1590 cm^{-1} .

UV (MeOH) λ max : 210, 258, 334 nm.

FD-MS : m/z 479 (MH^+), 478 ($\text{M}^{+\bullet}$).

RMP (200 MHz, CDCl_3 , T = 40°C), entre autres : δ 2,03 (s, 6H, OCOCH_3), 2,23 (s, 3H, COCH_3), 2,44 (s, 3H, Ar-OCOCH_3),
15 2,44-3,39 (m, 4H), 6,46 (large, 1H, 7-H), 7,75-8,3 (m, 5H).

b) Préparation de l'intermédiaire 9 (R=H)

Du produit 8 (0,83 g, 1,74 mM) a été traité de la même manière que celle décrite à l'exemple 1 (b) procurant du produit 9 (0,67 g, rendement 88%). p.f. 244°C.

20 IR (KBr) : 3430, 1730, 1665, 1640, 1590 cm^{-1} .

UV et spectre visible (MeOH) λ max : 208, 226, 254, 334, 384, 402 nm.

FD-MS : m/z 436 ($\text{M}^{+\bullet}$).

RMP (200 MHz, CDCl_3) entre autres : δ 2,04 (s, 6H, OCOCH_3),
25 2,24 (s, 3H, COCH_3), 2,40-3,30 (m, 4H), 6,47 (dd, J=2,0, 5,5 Hz, 1H, 7-H), 7,8-8,3 (m, 5H), 13,06 (s, 1H, 6-OH).

c) Préparation de l'intermédiaire 10 (R=H)

Du produit 9 (0,62 g, 1,42 mM) a été traité à l'aide de NH_4NO_3 (0,57 g, 7,1 mM), $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (4 ml) dans CH_2Cl_2 anhydre
30 (90 ml). En utilisant le même processus que celui de l'exemple 1 (c) on a obtenu du produit 10 (0,5 g, rendement 73%). p.f. 272-274°C (décomposition).

IR (KBr) : 3450, 1740, 1710, 1680, 1635, 1590, 1545
(Ar-NO_2) cm^{-1} .

UV et spectre visible (MeOH) λ max : 208, 254, 334, 400 nm.

FD-MS : m/z 481 (M^{+}).

RMP (200 MHz, $CDCl_3$) entre autres : δ 2,06, 2,04 (s, 6H, $OCOCH_3$), 2,2 (s, 3H, $COCH_3$), 2,42-3,03 (m, 4H), 6,50 (dd, $J=1,7$, 5,5 Hz, 1H, 7-H), 7,8-8,4 (m, 4H), 13,50 (s, 1H, 6-OH).

d) Du produit 10 (0,45 g, 0,94 mM) a été traité avec 0,1 N NaOH comme décrit à l'exemple 1 (d) et a donné du produit 11 (0,34 g, rendement 91%). p.f. 231-233°C.

10 IR (KBr) : 3550, 1710, 1675, 1630, 1540 cm^{-1} .

UV et spectre visible (MeOH) λ max : 210, 214, 218, 250, 326, 336, 400 nm.

FD-MS : m/z 397 (M^{+}).

Masse calculée [$C_{20}H_{15}NO_8$] : 397,0798. (trouvée: 397,0808).

15 RMP (200 MHz, $CDCl_3$) entre autres : δ 2,18-3,1 (m, 4H), 2,38 (s, 3H, $COCH_3$), 3,85 (d, $J=6,2$ Hz, 1H, 7-OH), 4,55 (s, 1H, 9-OH), 5,36 (ddd, $J=1,8$, 4,8, 6,2 Hz, 1H, 7-H), 7,8-8,4 (m, 4H), 13,7 (s, 1H, 6-OH).

Exemple 3

20 Préparation de 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitro-N-trifluoroacétyldaunorubicine (I)-----

A une solution refroidie (15°C) de la 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitrodaunomycinone racémique 5 (R=H) (0,7 g, 1,76 mM) dans du chlorure de méthylène anhydre (140 ml),
 25 on a ajouté simultanément et rapidement avec une agitation vigoureuse et un barbotage d'azote de la 1-chloro-N,0-di (trifluoroacétyl)daunosamine (1,88 g, 5,28 mM) (préparée selon le processus décrit dans Cancer Chemotherapy Reports Part 3, Vol. 6, No. 2, p. 123) dans CH_2Cl_2 anhydre (40 ml)
 30 et du trifluorométhane sulfonate d'argent (1,4 g, 5,28 mM) dans de l'éther diéthylique anhydre (40 ml). Après 20 minutes on a ajouté une solution saturée aqueuse de $NaHCO_3$ (100 ml) et on a laissé le mélange en l'état avec agitation pendant 10 minutes. Le mélange a été soumis à filtration sur de la

célite, la couche organique a été séparée, lavée avec de l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et le solvant a été éliminé sous vide.

La matière jaune a été mise en solution dans MeOH (300 ml) et laissée en l'état pendant la nuit à la température de la pièce pour l'élimination du groupe O-trifluoroacétyle.

Le résidu, résultant de l'évaporation du solvant, a été soumis à chromatographie sur gel de silice et a procuré les α -glycosides 7(S):9(S) (0,43 g, rendement 39%) et 7(R):9(R) (0,43 g, rendement 39%).

7(S):9(S) :

p.f. 245-246°C.

IR (KBr) : 3470, 3450, 1720, 1700 (N-trifluoroacétyle), 1680, 1635, 1590, 1535 cm^{-1} .

FD-MS : m/z 623 (MH^+).

UV et spectre visible (MeOH) λ_{max} : 208, 260, 341, 384, 401 nm.

$[\alpha]_D^{25} = +337$ (c = 0,05541 dans MeOH).

CD (MeOH) : $\Delta\epsilon$ 226 nm = +19,31, $\Delta\epsilon$ 270 nm = -9,94, $\Delta\epsilon$ 292 = +5,67, $\Delta\epsilon$ 340 nm = +7,68.

RMP (200 MHz, CDCl_3) : δ 1,24 (d, J=6,8 Hz, 3H, 5'- CH_3), 1,82 (td, J = 4,1, 12,4, 12,4 Hz, 1H, 2' $_{\text{ax}}$ -H), 1,94 (d, J=8,2 Hz, 1H, 4'-OH), 1,95 (dd, J=5,0, 12,4 Hz, 1H, 2' $_{\text{eq}}$ -H), 2,15 (dd, J=4,3, 15,1 Hz, 1H, 8 $_{\text{ax}}$ -H), 2,34 (s, 3H, COCH_3), 2,48 (ddd, J=1,8, 2,3, 15,1 Hz, 1H, 8 $_{\text{eq}}$ -H), 3,10 (d, J=18,7 Hz, 1H, 10 $_{\text{ax}}$ -H), 3,27 (dd, J=1,8, 18,7 Hz, 1H, 10 $_{\text{eq}}$ -H), 3,65 (dd, J=2,7, 8,2 Hz, 1H, 4'-H), 4,1-4,3 (m, 1H, 3'-H), 4,30 (q, J=6,8 Hz, 1H, 5'-H), 5,00 (d, J=4,1 Hz, 1H, 1'-H), 5,11 (dd, J=2,3, 4,3 Hz, 1H, 7-H), 6,61 (d, J=8,0 Hz, 1H, NHCOCF_3), 7,8-7,9 (m, 2H, 2-H, 3-H), 8,2-8,4 (m, 2H, 1-H, 4-H), 13,55 (s, 1H, 11-OH).

7(R):9(R)

p.f. 145-146°C

FD-MS : m/z 623 (10, MH^+); 57 g (100)

CD (MeOH) : $\Delta\epsilon$ 226 nm = -10,9, $\Delta\epsilon$ 271 nm = + 7,26, $\Delta\epsilon$ 291 nm = -0,27, $\Delta\epsilon$ 300 nm = + 0,56, $\Delta\epsilon$ 340 nm = -5,1.

$[\alpha]_D^{25^\circ} = -293$ (c = 0,0635 dans MeOH)

RMP (200 MHz, $CDCl_3$), entre autres : δ 5,14 (t, J = 3,0 Hz, 1H, 7-H), 5,27 (m, 1H, 1'-H).

Exemple 4

10 Préparation du chlorhydrate de 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitro-daunorubicine (II)

De la 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitro-N-trifluoroacétyldaunorubicine (I) (0,130 g, 0,2 mM) a été mise en solution dans de l'acétone (6 ml).

15 A 0°C on a ajouté sous atmosphère d'azote et en agitant 0,1 N NaOH (60 ml). Après 2 heures on a éliminé l'acétone sous vide et on a ajusté le pH à 4,5 à l'aide de 0,1 N HCl.

20 La solution aqueuse a été soumise à extraction à l'aide de CH_2Cl_2 , ajustée au pH 6,5-7,0 environ à l'aide de 0,1 N NaOH et soumise à extraction à l'aide de CH_2Cl_2 .

La couche organique a été lavée avec H_2O , séchée sur Na_2SO_4 et le solvant a été éliminé par évaporation. Le résidu a été mis en solution dans MeOH (5 ml), acidifié avec 25 quelques gouttes de la solution MeOH/HCl et le chlorhydrate a été précipité par addition d'éther diéthylique et de n-hexane. La matière solide a été recueillie par filtration, lavée à l'éther diéthylique jusqu'à neutralité et séchée, ce qui a procuré (II) (0,080 g, rendement 68%).

30 p.f. 173°C (décomposition).

IR (KBr) : 3400, 1710, 1675, 1630, 1590, 1540 cm^{-1} .

FD-MS : m/z 527 (MH^+).

Exemple 5

Préparation de 4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitro-N-trifluoro-acétyldaunorubicine (X) -----

- L'aglycone racémique 11 (R = H) (0,290 g, 0,73 mM)
 5 a été transformée en glycoside correspondant comme décrit à l'exemple 3. On a obtenu après séparation chromatographique le produit X [7(S):9(S)] (0,1 g, rendement 24%) et son diastéréoisomère [7(R):9(R)] (0,1, rendement 24%).

7(S):9(S)

- 10 p.f. 237-240°C (décomposition).
 IR (KBr) : 3500, 3400, 1720, 1675, 1640, 1540 cm^{-1} .
 FD-MS : m/z 579 ($\text{M}^{+} - \text{COCH}_3$).
 UV et spectre visible (MeOH) λ max : 207, 259, 335, 400 nm.
 CD (MeOH) : $\Delta\epsilon$ 221 nm = +11,1, $\Delta\epsilon$ 250 nm = +4,0, $\Delta\epsilon$ 289 nm =
 15 -5,1, $\Delta\epsilon$ 330 nm = +3,1, $\Delta\epsilon$ 400 nm = +1,0.
 $[\alpha]_D^{25} = +22$ (c = 0,0623 dans MeOH).
 RMP (200 MHz, CDCl_3) : δ 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H, 5'- CH_3),
 1,86 (td, J=4,0, 13,0, 13,0 Hz, 1H, 2'_{ax}-H), 2,03 (dd,
 J = 4,4, 13,0 Hz, 1H, 2'_{eq}-H), 2,13 (dd, J=4,3, 14,9 Hz, 1H,
 20 8_{ax}-H), 2,36 (ddd, J=1,6, 2,2, 14,9 Hz, 1H, 8_{eq}-H), 2,37
 (s, 3H, COCH_3), 2,89 (dd, J=1,6, 18,2 Hz, 1H, 10_{eq}-H), 3,12
 (d, J=18,2 Hz, 1H, 10_{ax}-H), 3,68 (dd, J=3,0, 8,0 Hz, 1H,
 4'-H), 4,15-4,30 (m, 1H, 3'-H), 4,25 (q, J=6,5 Hz, 1H,
 5'-H), 4,30 (s, 1H, 9-OH), 5,30 (dd, J=2,2, 4,3 Hz, 1H, 7-H),
 25 5,47 (d, J=4,5 Hz, 1H, 1'-H), 6,70 (d, J=8,0 Hz, 1H,
 NHCOCF_3), 7,8-7,9 (m, 2H, 2-H, 3-H), 8,2-8,4 (m, 2H, 1-H,
 4-H), 13,72 (s, 1H, 6-OH).

7(R):9(R)

- FD-MS : m/z 579 (100 $\text{M}^{+} - \text{COCH}_3$)
 30 RMP (200 MHz, CDCl_3), entre autres : δ 5,35 (m, 1H, 1'-H),
 5,59 (dd, J=2,0, 3,5 Hz, 1H, 7-H).

Exemple_6

Préparation du chlorhydrate de 4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitrodaunorubicine (XI)-----

5 Du produit X (0,090 g, 0,145 mM) a été traité comme décrit à l'exemple 4 ce qui a donné XI (0,061 g, rendement 75%).

p.f. 212°C (décomposition)

IR (KBr) : 3400, 2900, 1710, 1670, 1635, 1590, 1540 cm^{-1} .

FD-MS : m/z 527 (MH^+).

10 UV et spectre visible (MeOH) λ max : 208, 222, 256, 402 nm.

Exemple_7 : 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitrodoxorubicine (III)

Conformément à la technique décrite dans le brevet américain n° 3 803 124, le traitement du chlorhydrate de 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitrodaunorubicine (II) obtenu à
15 l'exemple 4, avec du brome puis avec du formiate de sodium, a procuré de la 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitrodoxorubicine (III) qui a été isolée sous forme de chlorhydrate.

Exemple_8 : 4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitrodoxorubicine (XII)

Conformément à la technique décrite dans le brevet américain n° 3 803 124, le traitement du chlorhydrate de 4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitrodoxorubicine (XI) obtenu à
20 l'exemple 6, avec du brome puis avec du formiate de sodium, a procuré de la 4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitrodoxorubicine (XII) qui a été isolée sous forme de chlorhydrate.

25 L'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques contenant un glycoside d'anthracycline de formule (A') ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en mélange avec un diluant ou un porteur pharmaceutiquement acceptable. Une quantité thérapeutiquement efficace d'un
30 composé de formule (A') ou de l'un de ses sels peut être combinée avec un porteur ou un diluant inerte.

Les composés de formule (A') et leurs sels sont utiles dans le traitement thérapeutique de l'homme ou des animaux. Ils sont utiles comme agents antitumoraux par
35 administration à un patient d'une quantité efficace thérapeutiquement.

Activité biologique du Composé XI et du Composé II

Les composés ont été essayés in vitro en comparaison avec la daunorubicine (DNR) contre des cellules HeLa et des cellules de leucémie P388. Les composés ont été essayés par dissolution dans de l'eau sous forme de chlorhydrates.

L'effet in vivo du Composé XI contre la leucémie ascitique P388 est reporté sur le tableau 1.

L'activité des Composés XI et II a été essayée contre la leucémie de Gross disséminée. Les résultats sont reportés sur le tableau 2. Au cours de ces essais, les deux nouveaux composés employés à la dose d'essai maximale (22,5 mg/kg pour XI, 50 mg/kg pour II) ont été plus actifs que DNR à la dose tolérée maximale (10 mg/kg).

Tableau 1Effet contre la leucémie ascitique P388^a

Composé	dose ^b	T/C% ^c	Mortalité ^d par toxicité
DNR	2,9	152	1/10
	4,4	157	5/10
Composé XI	4	152	0/10
	6	162	0/10
	9	171	1/10
	13,5	124	9/10

^a Les essais ont été exécutés sur des souris CDF₁ auxquelles on a inoculé par voie intrapéritonéale 10⁶ cellules leucémiques.

^b Traitement par voie intrapéritonéale le jour 1 après l'inoculation des cellules tumorales.

^c Temps médian de survie des souris traitées/temps médian de survie des témoins x 100.

^d Evaluation sur la base des constatations d'autopsie.

Tableau 2

Effet contre la leucémie de Gross ^a

Composé	dose ^b mg/kg	T/C% ^c	Mortalité ^d par toxicité
DNR	10	158,150	0/20
	15	175,225	3/20
Composé XI	10	125	0/10
	15	150	0/10
	22,5	200	0/10
Composé II	25	175	0/10
	50	208	0/10

^a Les expériences ont été exécutées sur des souris C3H auxquelles on a inoculé par voie intraveineuse 2×10^6 cellules leucémiques.

^b Traitement par voie intraveineuse le jour 1 après l'inoculation des cellules tumorales.

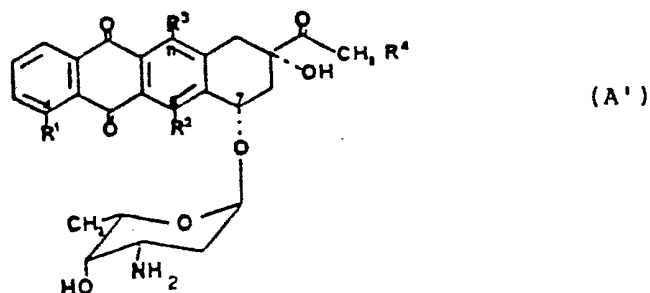
^c Temps médian de survie des souris traitées/temps médian de survie des témoins x 100.

^d Evaluation sur la base des constatations d'autopsie.

REVENDICATIONS

1. Glycoside d'anthracycline de formule générale

(A') :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe méthoxy, l'un de R_2 et de R_3 représente un groupe hydroxy et l'autre de R_2 et de R_3 représente un groupe nitro, R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1 qui est sous forme de chlorhydrate.

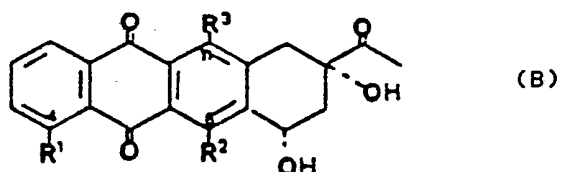
3. Composé selon la revendication 1 qui est le chlorhydrate de 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitrodaunorubicine.

4. Composé selon la revendication 1 qui est le chlorhydrate de 4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitrodaunorubicine.

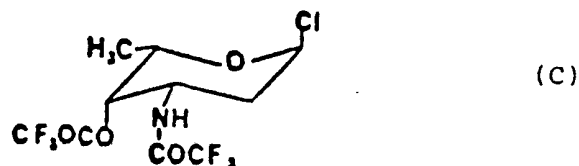
5. Composé selon la revendication 1 qui est le chlorhydrate de 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitrodoxorubicine.

6. Composé selon la revendication 1 qui est le chlorhydrate de 4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitrodoxorubicine.

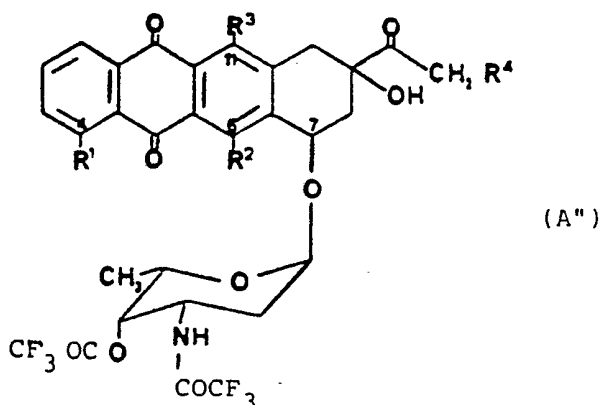
7. Procédé pour la préparation d'un glycoside d'anthracycline conforme à la revendication 1, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, procédé consistant en ce qu'on condense une aglycone de formule générale (B) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis à la revendication 1, avec de la 1-chloro-N,0-di(trifluoroacétyl)daunosamine de formule (C) :



de façon à former un mélange diastéréoisomère des glycosides d'anthracycline 7(S), 9(S) et 7(R), 9(R) de formule (A'') :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis à la revendication 1, on élimine le groupe O-trifluoroacétyl, on sépare le glycoside d'anthracycline 7(S), 9(S) du glycoside d'anthracycline 7(R), 9(R), on élimine le groupe protecteur de N-trifluoroacétyl du glycoside d'anthracycline 7(S), 9(S) pour obtenir un composé de formule (A') dans laquelle R^4 représente l'hydrogène, si on le désire on convertit le dit composé de formule (A') en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, si on le désire on soumet à bromation le composé de formule (A') ou son sel pharmaceutiquement acceptable et on hydrolyse le dérivé 14-bromo ainsi obtenu de manière à former un composé de formule (A') dans laquelle R^4 est hydroxy, et si on le désire on convertit le composé de formule (A') dans laquelle R^4 est hydroxy en un sel pharmaceutiquement acceptable.

8. Procédé selon la revendication 7 selon lequel on effectue la condensation de l'aglycone de formule (B) et de la 1-chloro-N,0-di(trifluoroacétyl) daunosamine dans du dichlorure de méthylène anhydre sous une atmosphère d'azote et en présence de trifluorométhanesulfonate d'argent, on élimine les groupes O-trifluoroacétyl du mélange diastéréoisomère résultant par traitement à l'aide de méthanol, on sépare le glycoside d'anthracycline 7(S), 9(S) du glycoside d'anthracycline 7(R), 9(R) par chromatographie sur gel de silice, on élimine le groupe N-trifluoroacétyl du glycoside d'anthracycline 7(S), 9(S) par hydrolyse alcaline douce, on isole le composé résultant de formule (A') dans laquelle R^4 représente l'hydrogène sous forme de son chlorhydrate par traitement avec du chlorure d'hydrogène dans du méthanol et, si on le désire, on convertit ce chlorhydrate en un composé de formule (A') dans laquelle R^4 est hydroxy par une opération de bromation et par traitement avec du formiate de sodium aqueux, puis on isole le composé de formule (A') dans laquelle R^4 est hydroxy sous forme de son chlorhydrate par traitement avec du chlorure d'hydrogène dans du méthanol.

9. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un glycoside d'anthracycline selon la revendication 1 ou un des sels pharmaceutiquement acceptables de ce dernier en mélange avec un diluant ou un porteur pharmaceutiquement acceptable.

10. Glycoside d'anthracycline selon la revendication 1 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables caractérisé en ce qu'il est utilisable pour la mise en oeuvre d'une méthode de traitement chirurgicale ou thérapeutique de corps humain ou animal ou une méthode de diagnostic appliquée au corps humain ou animal.

11. Composé selon la revendication 10 caractérisé en ce qu'il est utilisable comme agent antitumoral.

12. Aglycone de formule (B) définie dans la revendication 7 et utilisable pour la mise en oeuvre du procédé de cette revendication 7.

13. Composé selon la revendication 12 qui est la (+) 4-déméthoxy-6-désoxy-6-nitrodaunomycinone.

14. Composé selon la revendication 12 qui est la (+) 4-déméthoxy-11-désoxy-11-nitrodaunomycinone.

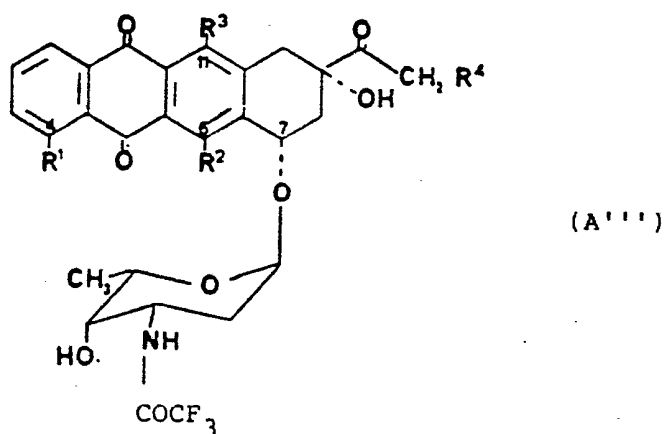
5 15. Procédé pour la préparation d'une aglycone selon la revendication 12 caractérisé en ce qu'il comprend les opérations suivantes : on protège sélectivement les groupes hydroxy C-7 et C-9 de la (+) 4-déméthoxy-6-désoxydaunomycinone, (+) 6-désoxydaunomycinone, (+) 4-déméthoxy-10 -11-désoxydaunomycinone ou 11-désoxydaunomycinone, on soumet à nitration l'anneau B du composé ainsi formé en position para par rapport au substituant hydroxy sur cet anneau B, on élimine les groupes protégeant les groupes C-7 et C-9 hydroxy ce qui procure une aglycone de formule (B) dans 15 laquelle R¹ est l'hydrogène ou un groupe méthoxy, et si on le désire on convertit l'aglycone de formule (B) dans laquelle R¹ est méthoxy en une aglycone de formule (B) dans laquelle R¹ est hydroxy.

16. Procédé selon la revendication 15 caractérisé 20 en ce qu'on fait réagir la (+) 4-déméthoxy-6-désoxydaunomycinone, (+) 6-désoxydaunomycinone, (+) 4-déméthoxy-11-désoxydaunomycinone ou la 11-désoxydaunomycinone avec de l'anhydride acétique et de la pyridine à une température de 85 à 90°C pour acyler tous les groupes hydroxy libres, on 25 hydrolyse sélectivement le triacétate ainsi formé à l'aide de morpholine 1N dans du méthanol à 40°C pendant 5 heures ce qui procure le diacétate C-7-OH et C-9-OH, on traite le diacétate à la température de la pièce sous atmosphère d'azote et avec une agitation vigoureuse à l'aide d'un excès 30 du mélange anhydride trifluoroacétique/nitrate d'ammonium dans du chlorure de méthylène pour obtenir le dérivé correspondant 6-nitro ou 11-nitro, on élimine les groupes protégeant les groupes 7- et 9-acétyle dudit dérivé par hydrolyse dans du tétrahydrofurane à l'aide de 0,1 N hydroxyde de 35 sodium à la température de la pièce sous atmosphère d'azote ce qui procure le 6- ou 11-nitro aglycone de formule (B)

dans laquelle R^1 représente l'hydrogène ou un groupe méthoxy, et éventuellement on purifie ladite aglycone par chromatographie sur gel de silice.

5 17. Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce qu'on soumet le 6- ou 11-nitro aglycone de formule (B) dans laquelle R^1 est un groupe méthoxy à une 4-désalkylation douce au moyen de $AlCl_3$ dans du nitrobenzène ce qui procure le 6- ou 11-nitro aglycone de formule (B) dans laquelle R^1 est un groupe hydroxy.

10 18. Composé de formule (A''') :



dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 et R^4 sont tels que définis dans la revendication 1.