

11

629 743

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 7467/77

73 Inhaber:
Società Farmaceutici Italia S.p.A., Milano (IT)

22 Anmeldungsdatum: 17.06.1977

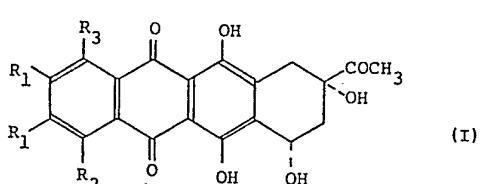
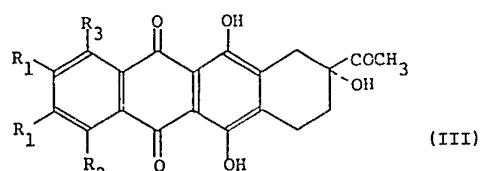
72 Erfinder:
Luigi Bernardi, Milano (IT)
Pietro Giardino, Milano (IT)
Bianca Patelli, Milano (IT)
Federico Arcamone, Nerviano/Milano (IT)

24 Patent erteilt: 14.05.1982

74 Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

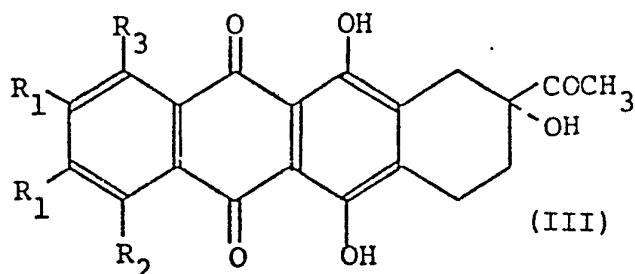
54 Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Anthracyclinen.

57 Die Verbindungen der Formel III, worin die Substituenten R₁, R₂ und R₃ die im Patentanspruch angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt durch Kondensation eines optisch aktiven (-)-1,4-Dimethoxy-6-hydroxy-6-acetyl-tetralins mit einem entsprechend substituierten Phthalsäureanhydrid in Anwesenheit eines Aluminiumhalogenids und eines Alkalimetallchlorids während 1 - 10 min bei 130 - 180°C. Die erhaltenen Verbindungen der Formel III sind wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, die durch Kondensation mit (-)-Daunosamin glycosidische Verbindungen ergeben, die therapeutisch wirksam sind für die Behandlung von Human- und Tiertumoren.



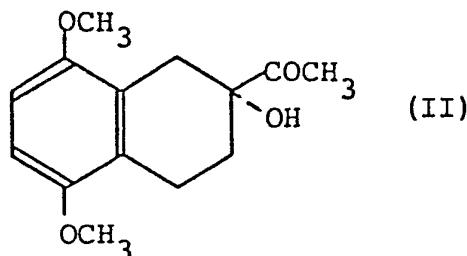
PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Anthracyclinonen der Formel

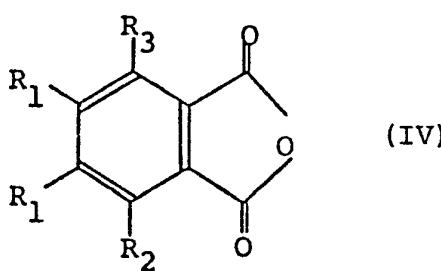


worin

- a) R_1 Wasserstoff und R_2 und R_3 gleich sind und Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom bedeuten,
- b) R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff und R_1 Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom darstellen,
- oder
- c) R_1 und R_3 jeweils Wasserstoff und R_2 Methoxy sind, dadurch gekennzeichnet, dass man ein optisch aktives (-)-1,4-Dimethoxy-6-hydroxy-6-acetylteralin der Formel

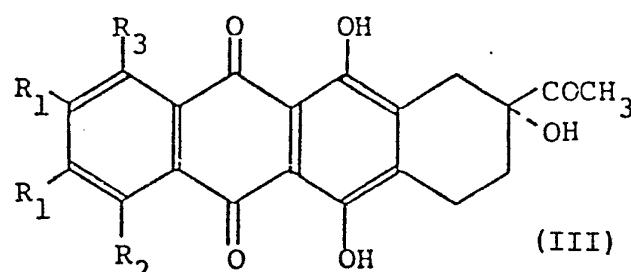


mit einem substituierten Phthalsäureanhydrid der Formel

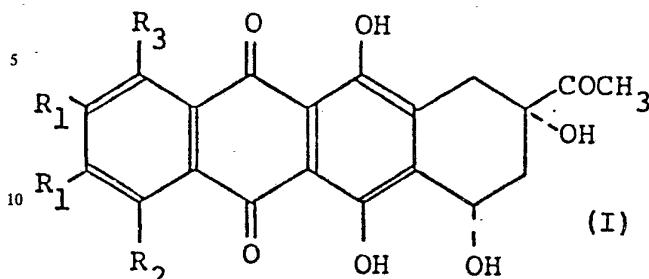


in Anwesenheit eines Aluminiumhalogenids und eines Alkalimetallchlorids 1 bis 10 Minuten lang bei 130 bis 180 °C kondensiert.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Anthracyclinonen der Formel



welche wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel



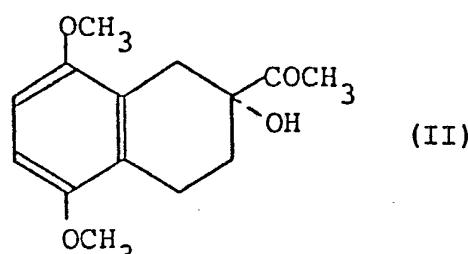
worin

- a) R_1 Wasserstoff und R_2 und R_3 gleich sind und Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom bedeuten,
- b) R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff und R_1 Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom darstellen oder
- c) R_1 und R_3 jeweils Wasserstoff und R_2 Methoxy sind, beispielsweise durch Bromierung in Stellung 7 und darauf folgende Hydrolyse, darstellen (A. S. Kende et al., J. Amer. Chem. Soc. 1976, 98, 1967).

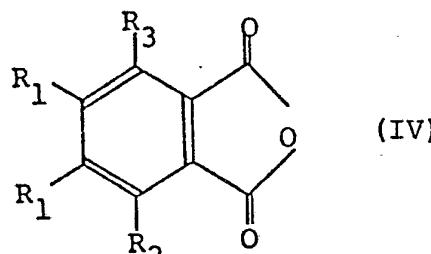
Verbindungen der Formel (I) ergeben bei Kondensation mit (-)-Daunosamin glycosidische Verbindungen, die bei der Behandlung von Menschen- und Tiertumoren therapeutische Wirksamkeit gezeigt haben.

Die Kondensation von Hydrochinon mit Phthalsäureanhydrid in Anwesenheit von $AlCl_3-NaCl$ bei 240 °C ergibt Chinizarin (siehe Chem. Ber. 1929, 62, 512). Ähnlich ergibt die Kondensation von Phthalsäureanhydriden mit substituierten Hydrochinonen in Anwesenheit von $AlCl_3-NaCl$ bei 200 °C während 2 Stunden Dihydroxyanthrachinone (siehe Chem. Ber. 1963, 96, 2407). In der Literatur findet sich jedoch kein Hinweis auf die Möglichkeit einer Reaktion zwischen einem Phthalsäureanhydrid und den weniger reaktiven 1,4-Dialkoxybenzolen.

Gemäss der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschenderweise gefunden, dass ein optisch aktives (-)-1,4-Dimethoxy-6-hydroxy-6-acetylteralin der Formel



mit einem Phthalsäureanhydrid der Formel



worin

R_1 bis R_3 die obige Bedeutung haben, in Anwesenheit von Aluminiumchlorid oder -bromid und in Anwesenheit eines Alkalimetallchlorids, z.B. $LiCl$, $NaCl$ oder KCl , bei 130 bis 180 °C in sehr hoher Ausbeute kondensiert werden kann. Nach nur 1 bis 10 Minuten wird direkt ein Anthracyclinon

