



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 63419**

C (45) Patentti myönnetty 10.06.1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 H 15/24

SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	773822
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	19.12.77
(23) Alkuperäinen — Giktighetsdag	19.12.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	23.06.78
(44) Nähtäväksi panon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	28.02.83
(32)(33)(31) Pyydetty suoikeus — Begärd prioritet	22.12.76

Englanti-England(GB) 53454/76

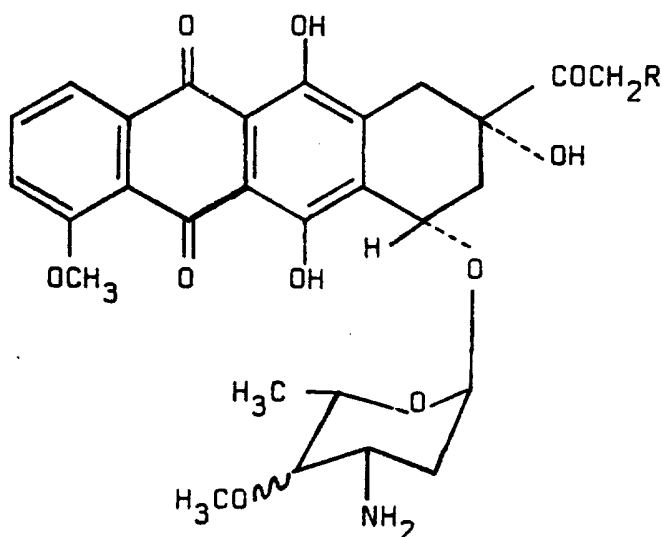
(71) Società Farmaceutici Italia S.p.A., 1/2 Largo Guido Donegani,
1 201 21 Milano, Italia-Italien(IT)

(72) Giuseppe Cassinelli, Pavia, Federico Arcamone, Milano,
Aurelio di Marco, Milano, Italia-Italien(IT)

(74) Oy Heinänen Ab

(54) Menetelmä antrasykliiniglykosidien uusien 4'-O-metyyli johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya 4'-O-metyl-derivat av anthracyclinglykosider

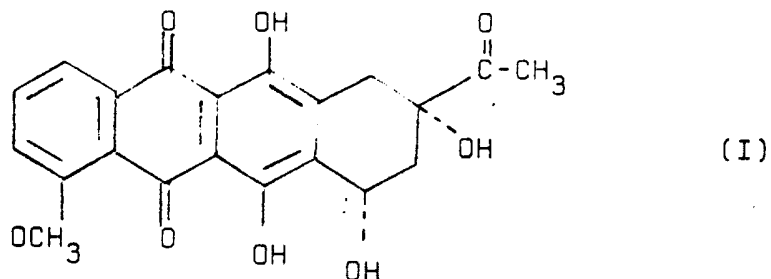
Tämän keksinnön kohteena on menetelmä antrasykliiniglykosidien uusien 4'-O-metyyli johdannaisten valmistamiseksi, jotka johdannaisten ovat käyttökelpoisia kasvainten vastaisina lääkeaineina ja joiden yleinen kaava on



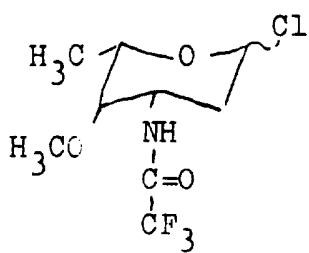
63419

jossa R on vety tai hydroksi.

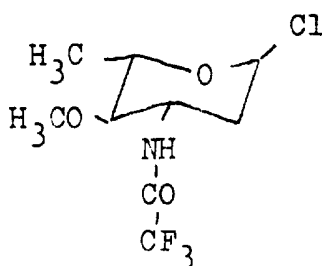
Keksinnön mukainen menetelmä perustuu kaavan



mukaisen yhdisteen kondensoimiseen aminodeoksisokeriyhdisteen suojatun 1-halogeenijohdannaisen kanssa. Kyseiset johdannaiset ovat 2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-metyyli-L-lyksoheksopyranosyylikloridi (II-E) ja 2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-metyyli- α -L-arabinoheksopyranosyylikloridi (III-E)

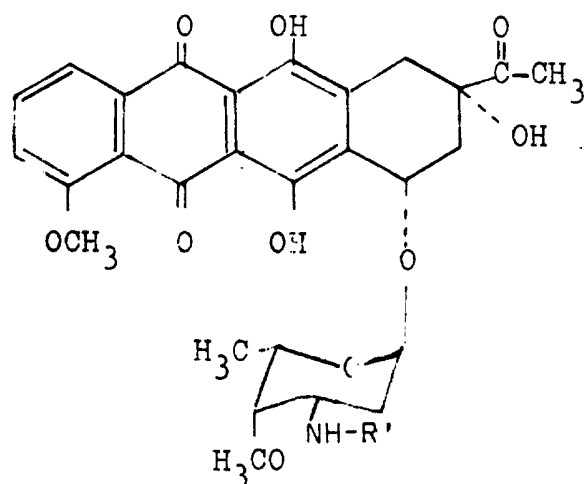


(II-E)



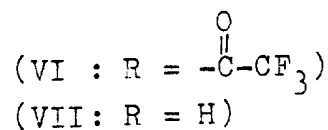
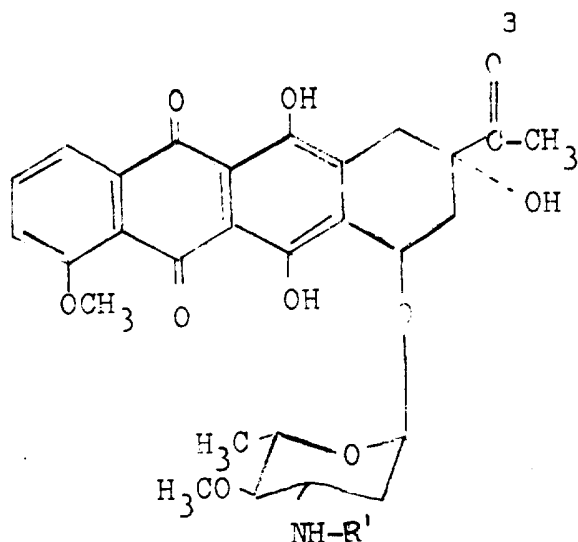
(III-E)

jolloin saadaan suojatut glykosidit (IV) ja (VI):



(IV : R' = $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$)

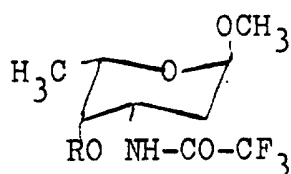
(V : R' = H)



joista suojausryhmän poistamisen jälkeen saadaan lopputuotteita (V) (VII).

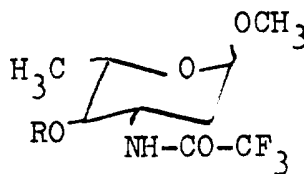
Kondensaatioreaktiot aglykonin (I) ja suojattujen halogeenisokeri-yhdisteiden (II-E) ja (III-E) kesken siten, että muodostuu glykosidisisidos, suoritetaan sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten kloroformissa tai metyleenidikloridissa liukenevan hopeasuolan kuten hopeatrifluorimetaanisulfonaatin (AgSO_3CF_3) ollessa läsnä katalysaattorina. Tällöin käytetään molekyyliseuloja dehydrotointiaineina tavalla, joka vastaa sitä menetelmää, joka on selostettu brittiläisessä patenttihakemuksessa 18098/75.

Syövänvastaisten glykosidien lähtöyhdisteinä käytetään metyyli-2,3,6,tradeoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lykso-heksopyranosidia (II-A) ja metyyli-2,3,6-tradeoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabino-heksopyranosidia (III-A), jotka on esitetty brittiläisessä patenttihakemuksessa 12254/74.



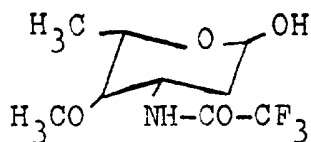
(II-A: R = H)

(II-B: R = CH_3)

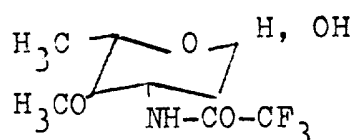


(III-A: R = H)

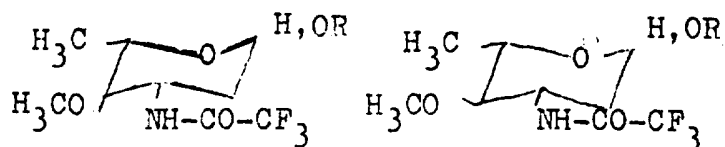
(III-B: R = CH_3)



(II-C)

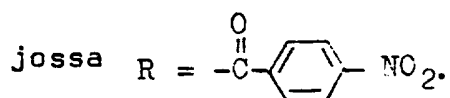


(III-C)



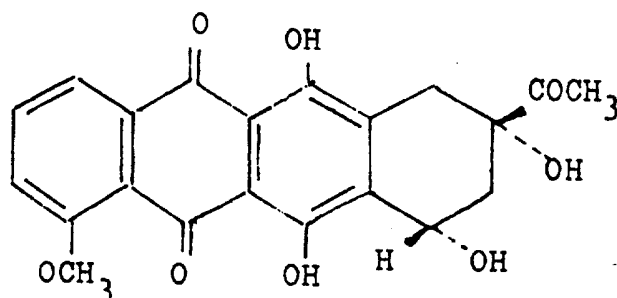
(II-D)

(III-D)



Käsittelemällä lähtöyhdisteitä (II-A) ja (III-A) diatsometaani-booritrifluorijohdannaisella metyleenikloridissa (kuten J.O. Deferrari et al, ovat selostaneet teoksessa Methods in Carbohydrate Chemistry, osa VI, sivu 365, 1982, Academic Press, New York ja Lontoo), saadaan vastaavia, aikaisemmin tuntemattomia 4-O-metyyli johdannaisia (II-B) ja (III-B) hyvällä saannolla. Happohydrolyysillä saadaan vastaavat yhdisteet (II-C) ja (III-C), jotka sisältävät vapaan -OH-ryhmän 1-asemassa ja jotka saavat reagoida p-nitrobensoylikloridin kanssa pyridiinissä, jolloin saadaan vastaavat 1-O-nitrobensoylijohdannaiset (II-D) ja (III-D), joita käsittelemällä kuivalla kloorivedyllä vedettömässä metyleenidikloridissa saadaan vastaavat 1-kloorijohdannaiset (II-E) ja (III-E).

Esillä olevan keksinnön mukaista menetelmää havainnollistetaan käyttämällä daunomysinonia

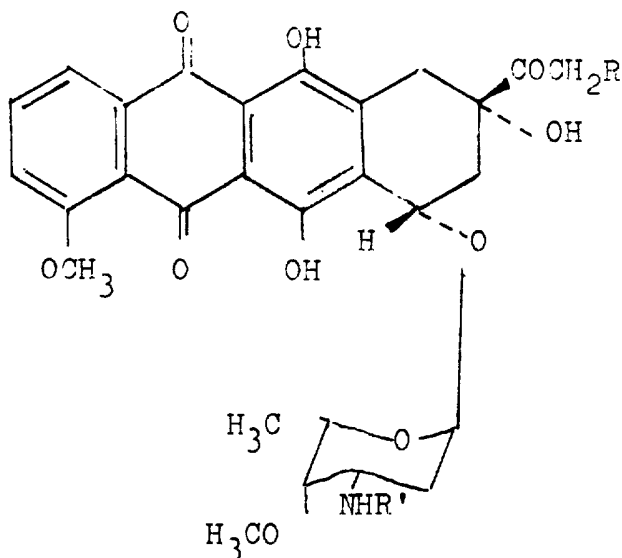


(I)

sekä halogeenisokerireagenssina 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido-L-lykso-heksopyranosyylikloridia (II-E) tai 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-arabino-heksopyranosyylikloridia (III-E). Kytkentäreaktiolla aikaansaadaan suojatut glykosidit (IV) ja (VI), joista alkalisella käsittelyllä N-trifluoriasetyyliryhmän poistamiseksi saadaan 4'-O-metyylidanomysiinia (V) ja myös 4',epi-4'-O-metyylidaunomysiinia (VII), jotka eristetään kiteisinä hydroklorideina.

Tämän jälkeen suoritettavassa yhdisteiden (V) ja (VII) käsitte-

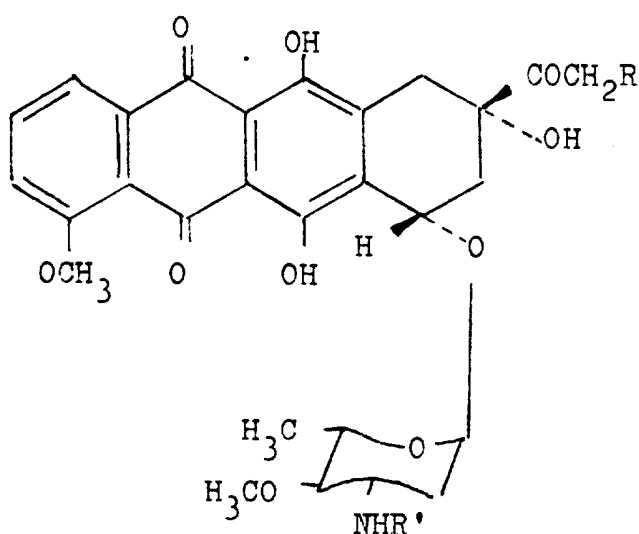
lyssä amerikkalaisen patenttijulkaisun 3 803 124 mukaisella menetelmällä saadaan 4'-O-metyyliadriamysiinia (VIII) ja vastaavasti 4'-epi-4'-O-metyyliadriamysiinia (IX).



(IV : R=H, R' =COCF₃)

(V : R=R' =H)

(VIII: R=OH, R' =H)



(VI : R=H, R' = COCF₃)

(VII : R=R' =H)

(IX : R=OH; R' =H)

Uusilla yhdisteillä (V), (VIII), (VII), ja (IX) on antimitoottinen vaikutus ja ne ovat osoittautuneet arvokkaiksi terapeuttisiksi aineiksi eläimille aiheutettuja koesyöpiä hoidettaessa.

Yhdisteitä on testattu BDF₁-hiirillä (C57BL/6 × DBA)₁, joihin on injektoitu ihonalaisesti 10⁵ solua/hiiri L1210 askiittista leukemiaa, tai 10⁶ solua/hiiri P388 askiittista leukemiaa. Käsitteilyt suoritettiin ihonalaisesti yhden vuorokauden kuluttua syöpää aiheuttavan inokulaation jälkeen, ainekset liuotettiin tislattuun veteen hydroklorideina. Daunomysiini ja daunomysiini-

johdannainen on testattu P388-leukemiaa vastaan, joka on erittäin herkkä antrasykliinien syövänvastaisen aktiivisuuden suhteen. Ne arvot, jotka on esitetty taulukossa 1, näyttävät sen, että 4'-O-metyyliadanomysiini annoksina 4,4 mg/kg on aktiivisempi kuin daunomysiini. 4'-epi-4'-O-metyyliadanomysiini osoittautui tehokkaaksi aktiivisten annosten laajalla alueella (arvosta 4,4 arvoon 20 mg/kg) ja oli vähemmän toksinen kuin daunomysiini. Optimaalisissa ei-toksisissa annostuksissa osoittautuivat daunomysiini (2,9 mg/kg) ja 4'-epi-4'-O-metyylidaunomysiini (20 mg/kg) samanlaisiksi syövänvastaisen aktiivisuuden suhteen.

Adriamysiinin vastaavia johdannaisia testattiin L1210-leukemian suhteen, koska P388-leukemia on liian herkkä adriamysiiniin nähden, ja tämän johdosta on erittäin vaikeaa arvioida uusien johdannaisten yliannostusta.

Taulukossa 2 esitetyt, kahteen erilliseen kokeeseen perustuvat arvot osoittavat, että 4'-O-metyyliadriamysiini oli aktiivisempi kuin adriamysiini: käytettäessä annoksia 4,4, ja 6,6 mg/kg saatiin tällä uudella johdannaisella eliniän lisääntyminen arvosta 130 arvoon 212 %, kun taas adriamysiinillä käytettäessä optimaalista (ei-toksista) annosta 6,6 mg/kg aikaansaatiin eliniän lisääntyminen 75 %.

Tämä 4'-O-adriamysiinin suurempi aktiivisuus verrattuna adriamysiiniin L1210-leukemiaa vastaan on merkitykseltään erittäin tärkeä. 4'-epi-4'-O-metyyliadriamysiini osoittautui syövänvastaiselta vaikutukseltaan olevan samaa suuruusluokkaa kuin adriamysiini, minkä lisäksi sen toksisuus oli pienempi.

Yhteenvetona osoittavat tässä esitetyt tulokset sen seikan, että aminosokerin 4'-asemassa olevan hydroksyyli ryhmän korvaaminen metoksyyliryhmällä aikaansaa syövänvastaisen aktiivisuuden kasvamisen, mikä on yllättävä seikka kysymyksen ollessa adriamysiniä: 4'-substituentin epimerisointi aiheuttaa yleisen toksisuuden vähenemisen, mikä on todistettu hiirillä, joissa on syöpäkasvaimia.

Taulukko 1 - Aktiivisuus P388-leukemiaa vastaan

Yhdiste	Annos (mg/kg)	T/C ¹ %	Toksisesti kuol- leitten lukumäärä/ kokonaismäärä
Daunomysiini	2,9	169	
	4,4	169	2/10
	6,6	160	7/10
4'-O-metyylidaunomy- siini .HCl (V)	2,9	156	
	4,4	191	3/10
	6,6	139	7/10
4'-epi-4'-O-metyyli- daunomysiini .HCl (VIII)	4,4	150	
	10,0	143	
	20,0	174	
	40,0	43	9/9

¹ Käsiteltyjen hiirien keskimääräinen elinikä verrattuna vertailukokeen mukaisiin elinikiin, x 100

Taulukko 2 - Aktiivisuus L1210-leukemian suhteen

Muutos	Annos	T/C %		Toksisesti kuol- leiden lukumäärä/ kokonaismäärä
		1:a Koe	2:a Koe	
Adriamysiini	4,4	169		
	6,6	175	175	
	10,0	187	187	3/20
4'-O-metyyliadriamysii- ni .HCl (VIII)	4,4	287	312	
	6,6	231	275	1/20
	10,0	75	62	17/18

Muutos	Annos	T/C %		Toksisesti kuol- leiden lukumäärä/ kokonaismäärä
		1:a	2:a	
4'-epi-4'-O-metyyli- adriamysiini .HC. (IX)	6,6	169		
	10,0	187		
	15,0	181		2/10
	22,5	87		9/10

Välituotteen 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido-
L-lykso-heksopyranosyylikloridin (II-E) valmistus

Liuosta, jossa oli 2,56 g (10 mmol) metyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-lykso-heksopyranosidia (II-A) 45 ml:ssa kuivaa metyleenidikloridia, käsiteltiin lämpötilassa 0°C 0,1 ml:lla booritrifluoridieteraattia. Pitämällä lämpötilassa 0°C, lisättiin diatsometaania metyleenidikloridissa, kunnes sameankeltainen väri jäi pysyväksi. 90 minuutin kuluttua lämpötilassa 0°C poistettiin suodattamalla valkoinen kiinteä aine (polymetyleni) ja suodos pestiin peräkkäin 10 %:llä natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin tämän jälkeen vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla saadut jäännökset kiteytettiin etyylietteri-heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 2,3 g (85 %) puhdasta metyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-metyyli- α -L-lykso-heksopyranosidia (II-B), sulamispiste 137-138°C $[\alpha]_D = -150^\circ$ (c=1 aineessa CHCl₃), massaspektri m/e 271 (M⁺). NMR-spektri (CDCl₃) osoitti absorptiot kohdassa 1,23 (d, CH₃-C-5), 3,23 ja 3,40 (kaksi s, -OCH₃) ja 4,70 δ (leveä s, C-1-H).

Liuokseen, jossa oli 2,17 g (8 mmol) yhdistettä (II-B) 40 ml:ssa etikkahappoa, lisättiin 160 ml vettä ja kuumennettiin tunnin ajan lämpötilassa 100°C. Kiteyttämällä haihdutettaessa saatua jäännöstä asetoni-heksaani-seoksesta saatiin 2 g (97 %) 2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido-4-O-metyyli- α -L-lykso-heksopyranosia (II-C), sulamispiste 193-194°C, $[\alpha]_D = -130^\circ$ (c=0,97 aineessa CHCl₃), massaspektri m/e 257 (M⁺). NMR-spektri (CDCl₃) osoitti absorptiot kohdassa 1,23 (d, CH₃-C-5), 3,50 (s, CH₃O) ja 5,40 δ (leveä s, C-1-H).

Liuosta, jossa oli 1,68 g (6,53 mmol) yhdistettä (II-C) 48 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, käsiteltiin sekoittaen lämpötilassa 0°C 2.52 g:lla p-nitrobensoylikloridia. 14 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa kaadettiin reaktioseos jääveteen ja sakka suodatettiin ja pestiin vedellä neutraalisuuteen saakka. 1-p-nitrobensoaatti (α - ja β -anomeerien seos) liuotettiin kloroformiin ja kuivatettiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla saadusta jäännöksestä saatiin 2,3 g 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-1-O-p-nitrobensoyyl-3-trifluoriasetamido-L-lyksoheksopyranoosia (II-D) (saanti 92 %), sulamispiste 168-170°C, $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ$ (c=0,54 aineessa CHCl₃), massaspektri m/e 240 (M - OOC-C₆H₄-NO₂).

Liuos, jossa oli 1,05 g (2,5 mmol) yhdistettä (II-D) kuivassa metyleenikloridissa, kyllästettiin lämpötilassa 0°C kuivalla kloorivedyllä. p-nitrobensoehapposaos suodatettiin vedettömissä olosuhteissa ja suodos haihdutettiin kuiviin. Saatua 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido-L-lyksoheksopyranosyylikloridia (II-E) (0,69 g) käytettiin ilman enempää puhdistusta kytkentäreaktioon.

Välituotteen 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-arabino-heksapyranosyylikloridi (III-E) valmistus

Käsittelemällä 2,57 g (10 mmol) metyyli-2,3,6-trideoksi-3-trifluoriasetamido- α -L-arabinoheksopyranosidia (III-A) metyleenikloridissa diatsometaani/booritrifluoriseoksella, kuten edellä on selostettu, saatiin 1,7 g (63 %) vastaavaa 4-O-metyylijohdannaista, sulamispiste 185°C, $[\alpha]_D^{23} = -101^\circ$ (c=1-yhdisteessä CHCl₃), massaspektri m/e 271 (H⁺), NMR-spektri (CDCl₃) : 1,31 (d, CH₃-C-5), 3,30 ja 3,43 (kaksi s, OCH₃) ja 4,70 (leveä 2, C-1-H). Happohydrolyysillä 1,63:llä (6 mmol) yhdistettä (III-B) saatiin 1,51 g (98 %) 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido-L-arabino-heksopyranoosia (III-C), sulamispiste 201°C, $[\alpha]_D^{23} = -12,7^\circ$ (c=0,48 yhdisteessä CHCl₃), massaspektri m/e 257 (M⁺).

Käsittelemällä 1,41 g (5,5 mmol) yhdistettä (III-C) p-nitrobensoylikloridilla pyridiinissä saatiin 1,78 g (80 %) vastaavaa 1-O-p-nitrobensoylijohdannaista (III-C), sulamispiste 159-160°C, $[\alpha]_D^{23} = -33,5^\circ$ (c=0,47 aineessa CHCl₃), massaspektri m/e 240



Liuos, jossa oli 1,6 g (4 mmol) yhdistettä (III-D) kuivassa metyleenikloridissa, kyllästettiin lämpötilassa 0°C kuivalla kloorivedyllä. Saostetun p-nitrobensoehapon suodatuksen jälkeen haihdutettiin liuos kuiviin, jolloin saatiin 1,1 g 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-arabino-heksopyranosyylikloridia (III-E). NMR-spektri (CDCl_3): 1,34 (d, $\text{CH}_3\text{-C-S}$), 3,44 (s, $\text{CH}_3\text{O-C-H}$) ja 6,17 (leveä s, C-1-H).

Keksintöä havainnollistetaan lähemmin seuraavissa esimerkeissä.

Esimerkki 1a: 4'-O-metyylidaunomysiini (V) (IMI 69)

Liuokseen, jossa oli 1 g (2,5 mmol) daunomysinonia 100 ml:ssa kuivaa metyleenidikloridia, lisättiin 0,69 g 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido-L-lyksoheksopyranosyylikloridia (II-E) ja 7 g molekyyliseuloja (4Å Merck), minkä jälkeen seosta käsiteltiin 0,78 g:lla yhdistettä AgSO_3CF_3 vedettömässä etyylietterissä ja voimakkaasti sekoittaen. Kahden tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa neutraloitiin reaktioseos kyllästetyllä NaHCO_3 -vesiliuoksella ja orgaaninen faasi erotettiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Raa'an jäännöksen kromatograafisella puhdistuksella käyttämällä piihappokolonnia ja käyttämällä siinä 99:1 kloroformi-asetoni-seosta eluointiaineena saatiin 0,9 g 4'-O-metyyli-N-trifluoriasetyylidaunomysiinia (IC), sulamispiste 151-152°C, $[\alpha]_D^{20} = +250^\circ$ (c=0,06 yhdisteessä CHCl_3). NMR-spektrillä todettiin (CDCl_3) absorptiot kohdassa 1,33 (d, $\text{CH}_3\text{-C-5'}$), 2,40 (s, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 3,53 (s, C-4'-O- CH_3), 4,03 (s, C-4-O- CH_3), 5,20 (leveä s, C-7-H), 5,50 (leveä s, C-1'-H), 6,43 (NH), 7,16-8,06 (m-aromaattisia protoneja), 16,26 ja 17,74 δ (kaksi s, fenolinen OH).

Liuosta, jossa oli 0,5 g yhdistettä (IV) 30 ml:ssa asetonia, käsiteltiin 30 ml:lla natriumhydroksidin 0,1 N vesiliuosta ja sekoitettiin typpiatmosfäärissä huoneenlämpötilassa. Yhden tunnin kuluttua säädettiin reaktioseoksen pH vesipitoisella 1-N kloorivedyllä arvoon 3,5 ja sitä uutettiin tämän jälkeen kloroformilla mukana olevien epäpuhtauksien poistamiseksi. pH-arvoon 8,5 säädettyä vesifaasia käsiteltiin kloroformilla (50 ja 30 ml:n annoksilla). Natriumsulfaattilla Na_2SO_4 kuivattu orgaaninen uute haihdutettiin tilavuudeltaan pieneksi ja tehtiin happameksi 0,5 N metanolisella kloorivedyllä pH-arvoon 4,5. Kun dietyylieetterin

ylimäärä oli lisätty, saatiin 0,4 g 4'-O-metyylidaunomysiiniä (V) hydrokloridina, saanti 90 %, sulamispiste 173°C (hajoaa sulaessaan), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +210^{\circ}$ ($c=0,04$ yhdisteessä CH_3OH): ohutkerroskromatograafinen tutkimus, jossa käytettiin Merck piigeeli- F_{254} -levyä ja 150:42:6 kloroformi-metanolivettä liuottimena, osoitti että saatiin seuraava tulos: R_f 0,40 (Daunomysiini R_f 0,25).

Esimerkki 1b: 4'-O-metyyliadriamysiini (VIII) (IMI 80)

Liuosta, jossa oli yhdistettä (V) metanolin ja dioksaanin seoksessa, käsiteltiin bromilla, minkä jälkeen saatiin vastaavaa 14-bromijohdannaisista. Kun tämän jälkeen oli suoritettu käsittely vesipitoisella natriumformiaattiliuoksella huoneenlämpötilassa 4 vuorokauden aikana, saatiin 4'-O-metyyliadriamysiiniä (VIII), joka eristettiin hydrokloridina, sulamispiste 177°C (hajoaa sulaessaan), $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +259^{\circ}$ ($c=0,46$ yhdisteessä CH_3OH).

Esimerkki 2a: 4'-epi-4'-O-metyylidaunomysiini (VII) (IMI 74)

Otsikossa mainitun yhdisteen valmistaminen käyttämällä lähtöaineena daunomysinonia (I) ja 2,3,6,-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-arabino-heksopyranosyylikloridia (III-E), tapahtui käyttämällä esimerkissä 1 selostettua menetelmää.

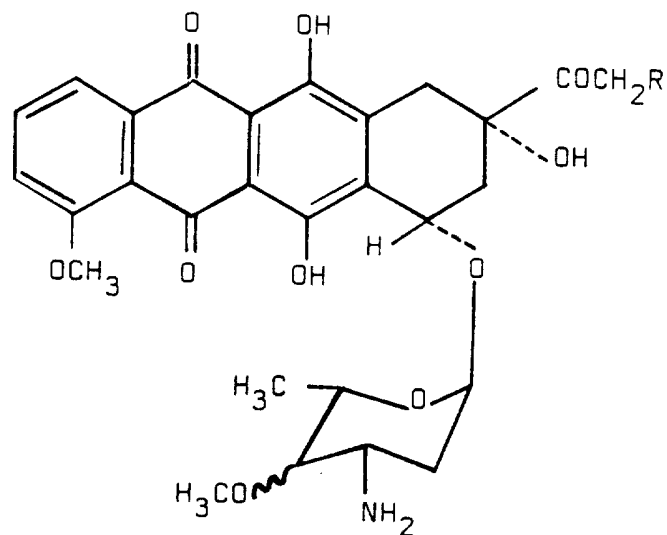
4'-epi-4'-O-metyylidaunomysiiniä (VII) saatiin hydrokloridina oranssinpunaista kiteinä, sulamispiste 192°C (hajoaa sulaessaan), $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +270^{\circ}$ ($c=0,047$ yhdisteessä CH_3OH).

Esimerkki 2b: 4'-epi-4'-O-metyyliadriamysiini (IX) (IMI 79)

Yhdisteen (VII) hydroksylointi kohdassa C-14 14-bromijohdannaisten kautta suoritettiin samalla tavalla kuin mitä amerikkalaisessa patenttijulkaisussa 3 803 124 on selostettu. Tällä menetelmällä saatiin 4'-epi-4'-O-metyyliadriamysiiniä (IX) hydrokloridina oranssinpunaista kiteinä, sulamispiste 170°C (hajoaa sulaessaan), $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +252^{\circ}$ ($c=0,052$ yhdisteessä CH_3OH).

PATENTTIVAATIMUS

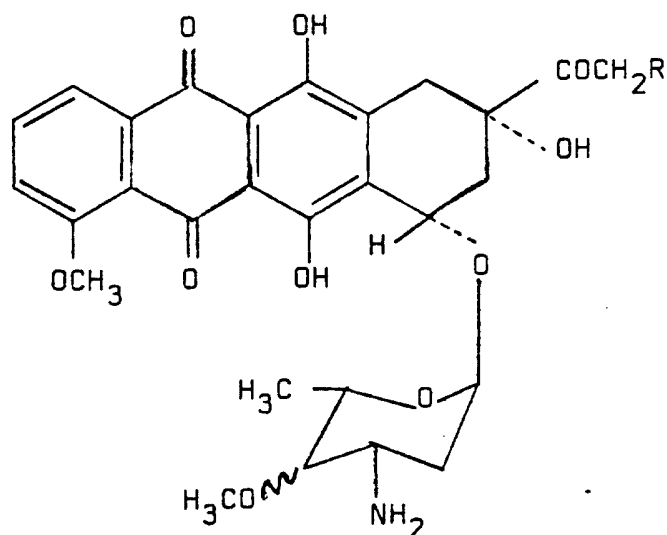
Menetelmä antrasykliiniglykosidien uusien 4'-O-metyylijohdannaisten valmistamiseksi, jotka johdannaiset ovat käyttökelpoisia kasvainten vastaisina lääkeaineina ja joiden yleinen kaava on



jossa R on vety tai hydroksi, t u n n e t t u siitä että (a) kondensoidaan daunomysinoni 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido-L-lykso-heksapyranosyylikloridin tai 2,3,6-trideoksi-4-O-metyyli-3-trifluoriasetamido- α -L-arabino-heksopyranosyylikloridin kanssa ja poistetaan N-trifluoriasetyyliryhmä heikosti alkalisella käsittelyllä, ja (b) tarvittaessa, mainitun yleisen kaavan mukaisten yhdisteiden, joissa R on hydroksi, valmistamiseksi käsitellään tuotetta vaiheesta (a) bromilla ja hydrolysoidaan näin saatu 14-bromijohdannainen natriumformiaatin vesiliuoksella.

PATENTKRAV

Förfarande för framställning av nya 4'-O-metyl-derivat av anthracyclinglykosider, användbara såsom läkemedel mot tumörer, med den allmänna formeln:



vari R är väte eller hydroxi, k ä n n e t e c k n a t därav, att man (a) kondenserar daunomycinon med 2,3,6-trideoxi-4-O-metyl-3-trifluoracetamido-L-lyxo-hexapyranosylklorid eller med 2,3,6-trideoxi-4-O-metyl-3-trifluoracetamido- α -L-arabino-hexopyranosylklorid och avlägsnar N-trifluoracetylgruppen genom mild alkalisk behandling, och (b) vid behov, för framställning av föreningarna med den nämnda allmänna formeln däri R betecknar hydroxi, behandlar produkten från steg (a) med brom och hydrolyserar det erhållna 14-bromderivatet med vattenlösning av natriumformiat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—