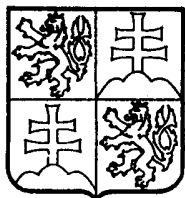


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01358-91.X

(13) A3

5(51) C 07 H 15/244,  
A 61 K 31/70

(22) 08.05.91

(32) 14.05.90

(31) 90/20300

(33) IT

(40) 19.02.92

(71) A. MENARINI Industrie Farmaceutische Riunite S.r.l., Florence, IT

(72) Animati Fabio, , IT  
Lombardi Paolo, , IT  
Arcamone Federico, , IT

(54) 8-fluoranthracyklinové glykosidy

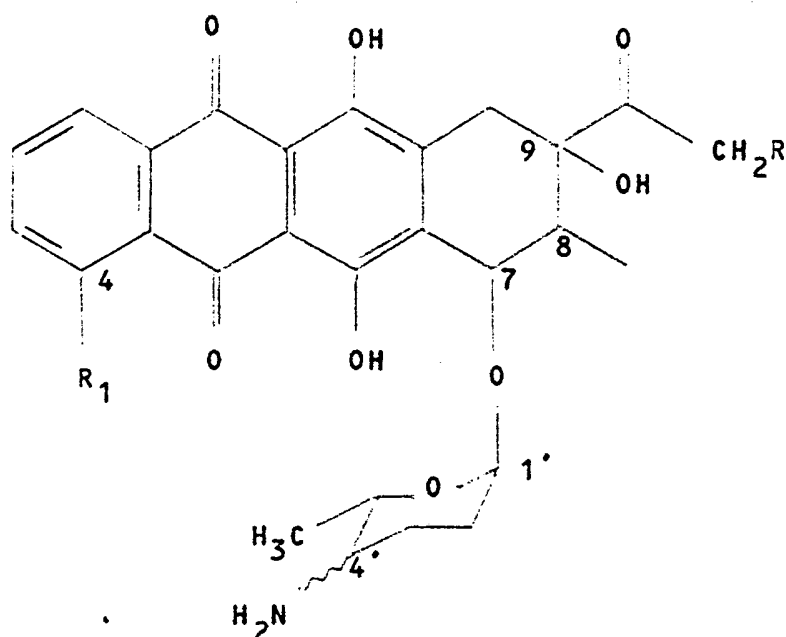
(57) Řešení spočívá ve způsobu, při němž byly popsány nové 8-fluoranthracyklinové deriváty vzorce I mající protinádorové vlastnosti spolu s jejich výrobou a farmaceutickými přípravky s jejich obsahem.

3'-deamino-4'-deoxy-4'-amino-8-fluoranthracykliny a  
způsoby jejich výroby

|                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| Č. j.                            | 040149      |
| DOŠLO                            | 29. VIII 91 |
| ÚŘAD<br>PRO VYNÁLEZY<br>A OBJEVY |             |
| Stl.                             |             |

Oblast techniky

Vynález se vztahuje na glykosidické deriváty  
8-fluoranthracyklinu vzorce I



kde

$R = H, OH, OR''$ ,

$R_1 = H, OH, OCH_3$ ,

$R'' = CHO-COCH_3$  nebo acylový zbytek odvozený od karbo-  
nové kyseliny obsahující až 6 atomů uhlíku,

a  $\sim NH_2$  znamená, že aminosubstituent může být v axiální  
konfiguraci /přirozená konfigurace/ nebo ekvatoriál-  
ní konfiguraci /epi-konfigurace/,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

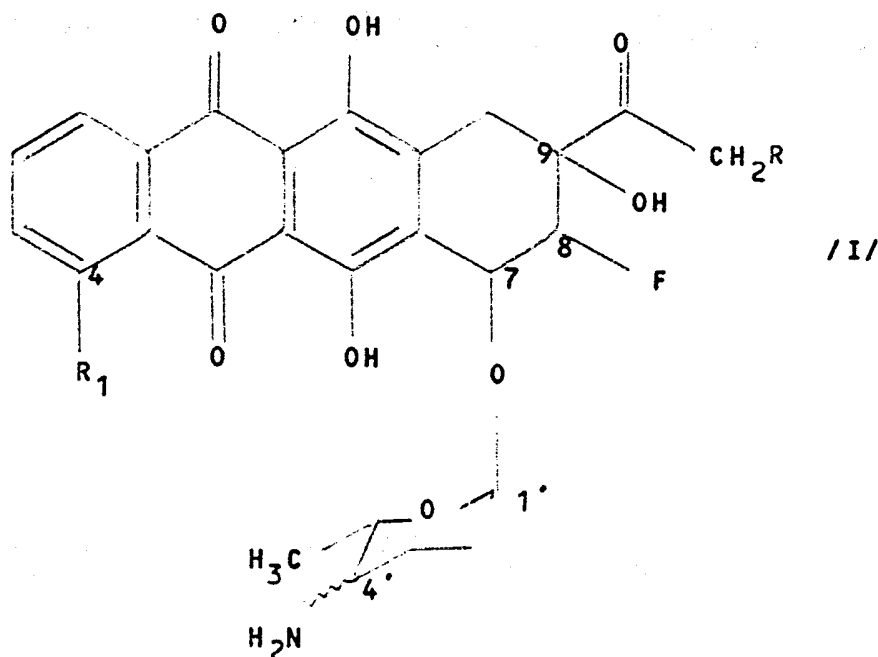
## Dosavadní stav techniky

Daunorubicin /daunomycin/, 4-demethoxydaunorubicin /hydarubicin/ a jejich deriváty obsahují hydroxylovaný postranní řetězec /doxorubiciny/ jsou glykosidy mající známé protinádorové vlastnosti, jejich výroba a použití byly již popsány /F. Arcamone "Doxorubicin Anticancer Antibiotics", Medicinal Chemistry Series Vol. 17. Academic Press, 1981/.

V současné době bylo překvapivě nalezeno, že nahrazení H atomu atomem F v pozici C-8 neglykosidické části molekuly zvyšuje aktivitu a selektivitu těchto sloučenin, které tak neočekávaně získávají větší účinnost ve srovnání se známými anthracykliny, zejména v případech nádorových buněk resistantních na známé sloučeniny.

## Podstata vynálezu

Tento vynález se proto vztahuje na glykosidické deriváty 8-fluoranthracyklinu vzorce I



kde

$R = H, OH, OR''$ ,

$R_1 = H, OH, OCH_3$ ,

$R'' = CHO-COCH_3$  nebo acylový zbytek odvozený od karbo-  
nové kyseliny obsahující až 6 atomů uhlíku, a

a  $\sim NH_2$  znamená, že aminosubstituent může být v axiální  
konfiguraci /přirozená konfigurace/ nebo ekvatoriál-  
ní konfiguraci /epi-konfigurace/,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Jednou z výhodných solí tohoto vynálezu je hydro-  
chlorid sloučenin vzorce I.

Mnohem určitěji se tento vynález vztahuje k následu-  
jícím sloučeninám:

4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodaunorubi-  
cin / $R = R_1 = H$ /,

4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-amino-  
daunorubicin / $R = R_1 = H$ /,

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodaunorubicin  
/ $R = H, R_1 = OCH_3$ /,

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodaunorubicin / $R = H$ ,  
 $R_1 = OCH_3$ /,

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminocarminomicin / $R = H$ ,  
 $R_1 = OH$ /,

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminocarminomicin  
/ $R = H, R_1 = OH$ /,

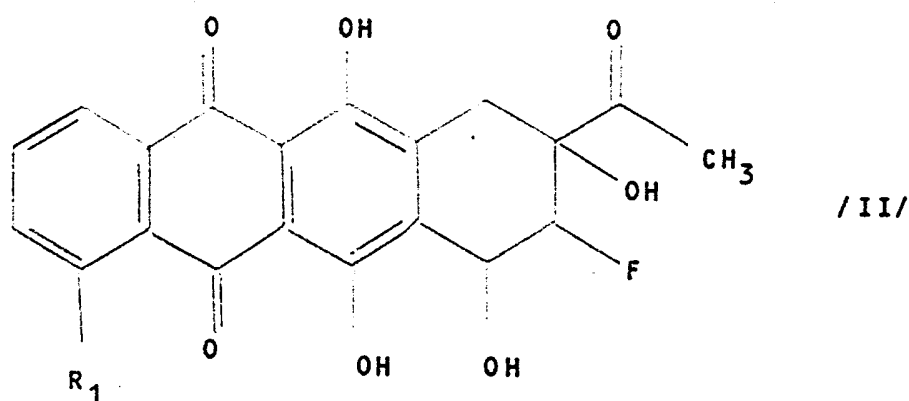
4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodoxorubi-  
cin / $R = OH, R_1 = H$ / a jeho estery v C-14,

4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodo-  
xorubicin / $R = OH, R_1 = H$ / a jeho estery v C-14

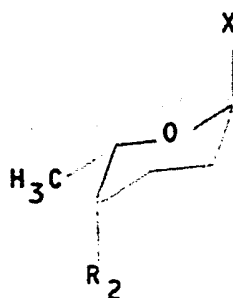
8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodoxorubicin / $R = H$ ,  
 $R_1 = OCH_3$ / a jeho estery v C-14,

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodoxorubicin  
/R = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>/ a jeho estery v C-14.

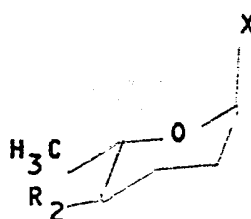
Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli se vyrobí kondenzací 8-fluoranthracyklinonu vzorce II



kde R<sub>1</sub> má význam uvedený shora, se sloučeninou vzorce IIIa nebo IIIe

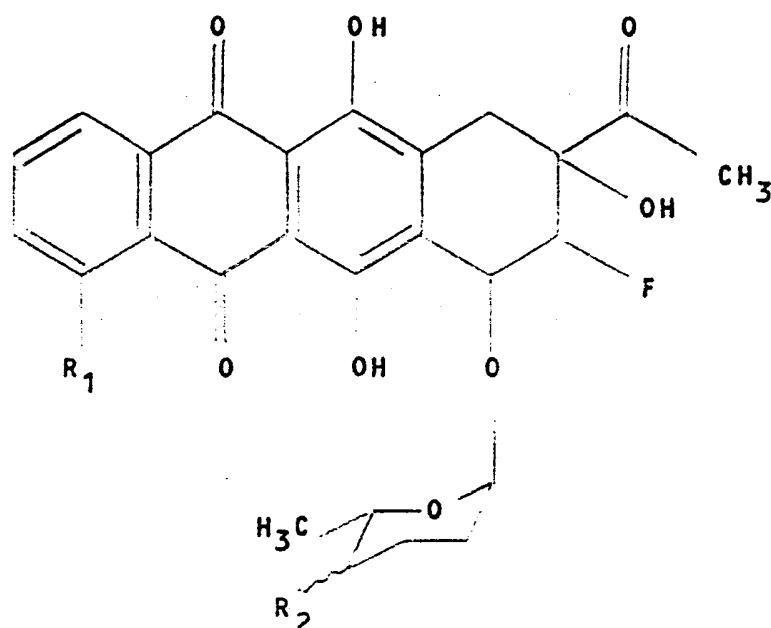


/IIIa/



/IIIe/

ve kterých X je snadno odštěpitelná skupina schopná generovat za kondenzačních podmínek, stabilní karbokaci, která může být připojena hydroxylovou skupinou v posici C-7, a R<sub>2</sub> je chráněná aminoskupina, k získání glykosidu vzorce IV



/ IV /

ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  mají shora uvedený význam a  $\sim$  znamená, že substituent  $R_2$  může být uspořádán v axiální nebo ekvatoriální konfiguraci.

Po odstranění skupiny chránící aminoskupinu ze sloučeniny vzorce IV se získá 8-fluoranthracyklinový glykosid vzorce I, ve kterém  $R$  a  $R_1$  mají shora uvedený význam.

Anthracyklinové glykosidy vzorce I mohou být přeměněny na jednu ze svých farmaceuticky přijatelných solí, nebo alternativně sloučenina vzorce I nebo farmaceuticky přijatelná sůl může být bromována a získaný 14-bromderivát může být hydrolysován k získání anthracylinglykosidu vzorce I, ve kterém  $R$  je OH, a je-li to žádáno, zmíněný anthracylinglykosid může být přeměněn do jedné ze svých farmaceuticky přijatelných solí.

Podle tohoto vynálezu výhodnou snadno odštěpitelnou skupinou X pro sloučeniny vzorce III je halogen takový jako brom nebo chlor, s výhodou chlor nebo p-nitrobenzyl-

oxyskupina. Amino-chráněná  $R_2$  skupina je s výhodou trifluoracetamid nebo allyloxykarboxamid.

Reakční podmínky kondenzační reakce mezi sloučeninou vzorce II a jednou ze sloučenin vzorce IIIa nebo IIIe k získání sloučeniny vzorce IV se mohou měnit podle typu substituentu sloučenin vzorce IIIa nebo IIIe.

Glykosidační reakce je provedena v inertním organickém rozpouštědle v přítomnosti kondensačního činidla. Mohou být použita chlorovodíková rozpouštědla, jako je benzen nebo toluen, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, jako je chloroform, methylenchlorid nebo dichlorethan a jejich směsi. Výhodným rozpouštědlem je methylenchlorid. Kondenzující činidla mohou být soli jako je triřtalát stříbrný, perchlorát stříbrný, oxid rtuťnatý, a bromidové směsi, trimethylsilyltriřtalát, Lewisovy kyseliny, jako halidy boru, tetrachloridy cínu nebo titanu, nebo kyselé iontoměničové pryskyřice, jako jsou Amberlity.

Teplota reakce může se měnit od  $-40^{\circ}\text{C}$  do  $40^{\circ}\text{C}$ , s výhodou od  $-20^{\circ}\text{C}$  do  $20^{\circ}\text{C}$ , a reakce může trvat od 15 minut do 3 hodin.

S výhodou je v reakční směsi přítomno dehydratační činidlo takové, jako je aktivované molekulární síto.

V průběhu reakce nebo na jejím konci může být k reakční směsi přidána organická báze, jako je pyridin, colloidin, N,N-dimethylaminopyridin, triethylamin nebo protonový absorbátor.

Podle tohoto vynálezu podmínky pro odstranění skupiny chránící aminoskupinu sloučeniny vzorce IV, ve které  $R_1$  a  $R_2$  mají shora uvedený význam, aby byla získána sloučenina vzorce I, ve které  $R = H$  a  $R_1$  má význam uvedený shora, se mohou měnit jako důsledek mechanismu substituce sloučeniny vzorce IV.

Jestliže je skupina chránící aminoskupinu trifluoracetamid, provádí se deprotonační reakce v polárním rozpouštědle takovém, jako je voda, methanol, ethanol, pyridin, dimethylformamid nebo jejich směsi v přítomnosti stoichiometrického nebo většího než stoichiometrického množství anorganické zásady, jako je NaOH, KOH, LiOH,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  nebo jejich uhličitánů. Teplota reakce se může pohybovat od  $0^\circ\text{C}$  do  $50^\circ\text{C}$  a reakce může trvat od 3 hodin do 3 dnů.

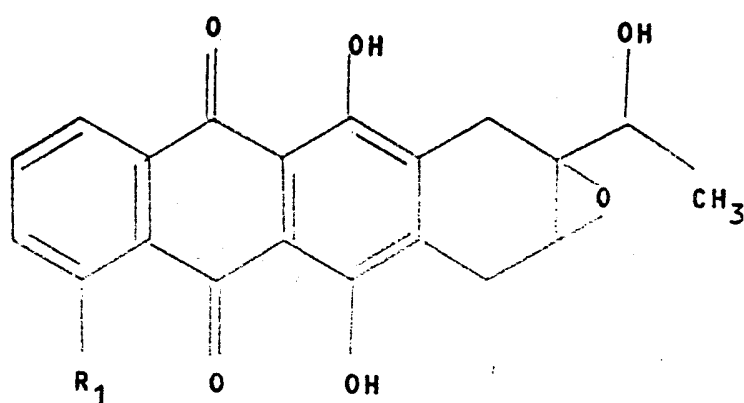
Jestliže je skupina chránící aminoskupinu allylkarboxamid, je deprotonační reakce provedena v inertním rozpouštědle v přítomnosti komplexu kovu takového jako /tetrakis-trifenylfosfin/palladium, jak je například popsáno v Tetrahedron Letters, 30, 3773 /1989/ nebo /tetrakarbonylniklu, jak je popsáno například v J. Org. Chem. 38, 3233 /1973/.

Je-li to nezbytné, sloučenina vzorce I, ve které R je vodík a  $R_1$  má shora uvedený význam, může být přeměněna na sloučeninu vzorce I, ve které R je OH a  $R_1$  má shora uvedený význam, brominací v posici C-14 následovanou hydrolyzou tímto způsobem získaného 14-brom-derivátu. Brominace a následná hydrolyza jsou popsány v US-A-4 122 076. Brominace sloučeniny vzorce I, ve které  $R = \text{H}$  a  $R_1$  má význam uvedený shora, je provedena s bromem v chloroformu k získání odpovídajícího 14-bromderivátu, ze kterého po hydrolyze trvající 48 hodin při teplotě okolí s vodným roztokem mravenčanu sodného, se získá sloučenina vzorce I jako volné báze, ve které  $R = \text{OH}$  a  $R_1$  má shora uvedený význam a která byla působením kyseliny chlorovodíkové v methylalkoholu izolována jako hydrochlorid.

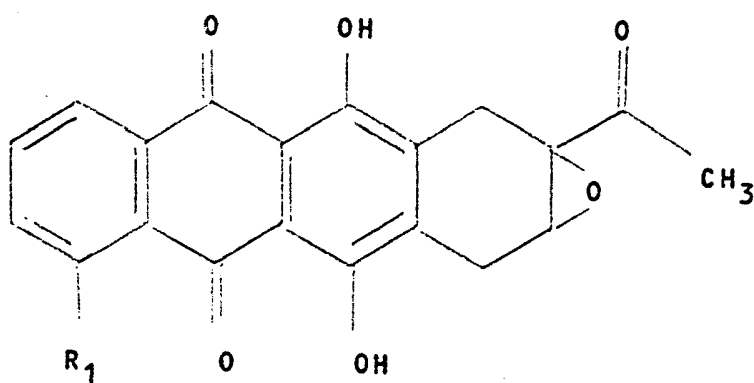
Tento vynález se také vztahuje na 8-fluoranthracyklinony obecného vzorce II a způsobu jejich výroby.

Tento způsob je ilustrován v reakčním schématu A.

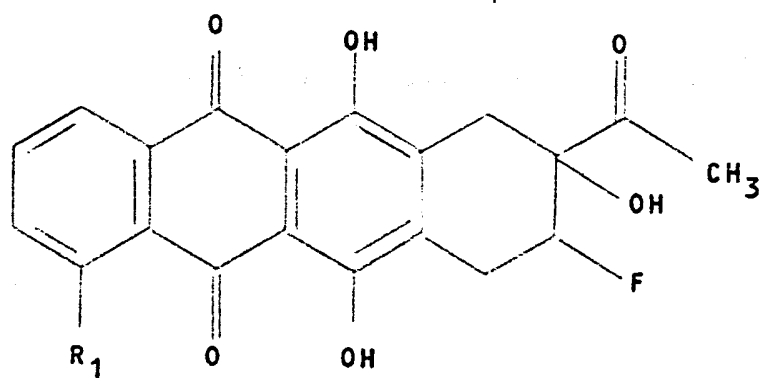
S c h é m a A



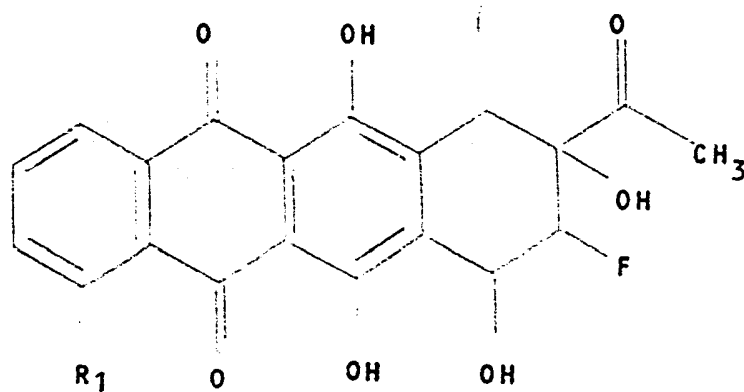
/V/



/VI/



/VII/



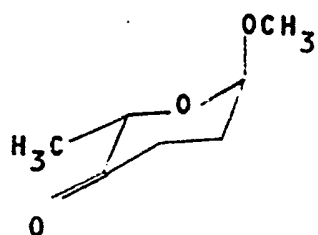
/II/

První stupeň způsobu tvoří oxidování epoxyalkoholu obecného vzorce V, ve kterém  $R_1$  má shora uvedený význam, k obdržení epoxyketonu obecného vzorce VI, ve kterém  $R_1$  má shora uvedený význam. Epoxyalkohol V může být připraven, jak je popsáno v GB-A-2 125 030. Oxidační reakce může být provedena metodami obecně známými odborníkům v oboru. Dává se přednost metodám sestávajícím z použití dimethylsulfoxidu, jako je oxidace Moffatovou metodou a podobně nebo použití komplexů pyridinchromových jako jsou pyridiniumchromáty.

Druhý stupeň způsobu ilustrovaném ve schématu A sestává z reagování epoxyketonu VI s nukleofilním fluorovým generátorem, k získání 8-fluorované sloučeniny obecného vzorce VII, ve které  $R_1$  má význam uvedený shora. Nukleofilní fluorový generátor může například být komplex pyridin-hydrofluorovodíkové kyseliny a výhodnou metodou pro splnění tohoto stupně je míchat roztok nebo suspenzi sloučeniny vzorce VI s reagentem za teploty okolí přes noc. Poslední reakční stupeň je tvořen přeměněním fluorohydroketonu vzorce VII na sloučeninu vzorce II. To se může uskutečnit známými metodami, jako brominace a solvolýza, je-li to zapotřebí chráněním ketoskupiny [Can. J. Chem., 49, 2712 /1973/; J. Am. Chem. Soc., 98, 1969 /1976/; J. Am. Chem. Soc., 98, 1967 /1976/].

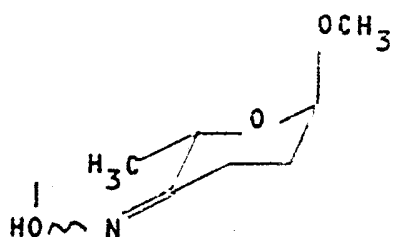
Tento vynález se také vztahuje na aminocukry vzorce III, ve kterých X a  $R_2$  mají význam uvedený shora a způsobu jejich výroby pozůstávajícího

a/ reagováním methyl-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-glycerohexoxy--pyranosid-4-ulosy vzorce VII



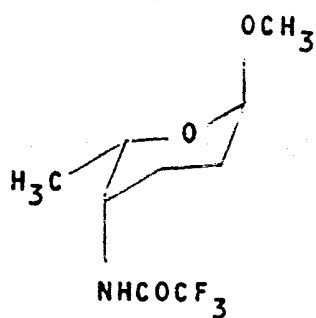
/VIII/

s hydroxylaminem nebo jeho kyselou adiční soli k vytvoře-  
ní směsi syn a anti oximů vzorce IX

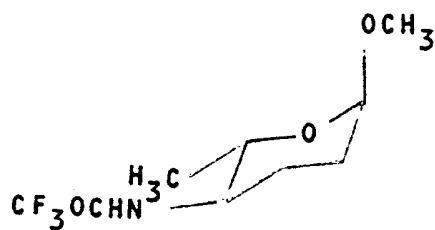


/IX/

b/ redukováním zmíněné směsi, po chráněné vytvořené ami-  
noskupiny trifluoracetylovou skupinou a oddělením takto  
získaných 4-N-trifluoracetylovaných epimerů vzorce Xa a Xe

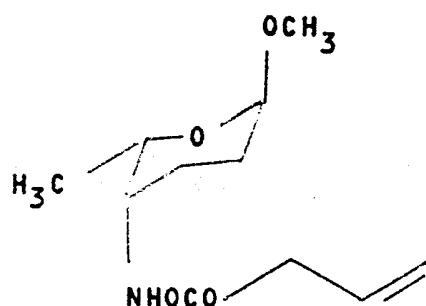


/Xa/

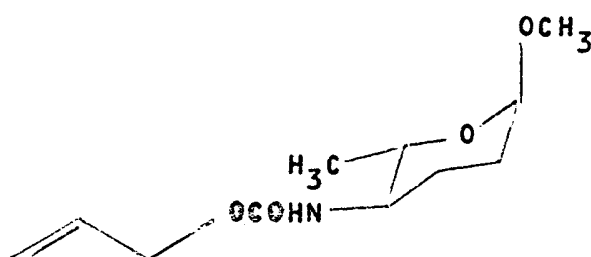


/Xe/

nebo, je-li to výhodné, chráněním vytvořené aminoskupiny allyloxykarbonylovou skupinou a oddělením 4-N-allyloxykarbonylových epimerů vzorce XIa a XIe



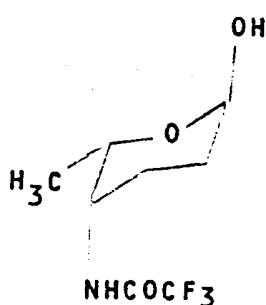
/XIa/



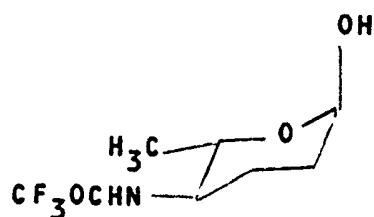
/XIe/

c/ je-li to výhodné, jako alternativa shora zmíněných stupňů, reagováním methyl-2,3,5-trideoxy- $\alpha$ -L-glycero-hexoxypyranosid-4-ulosy vzorce VIII s redukčním činidlem v přítomnosti amonných solí, s chráněním tak vytvořené aminoskupiny trifluoracetylovou skupinou, nebo je-li to výhodné, allyloxykarbonylovou skupinou a oddělením epimerů vzorce Xa a Xe nebo XIa a XIe,

d/ přeměněním každého epimeru Xa a Xe do odpovídajících 1-hydroxyderivátů vzorce XIIa a XIIe

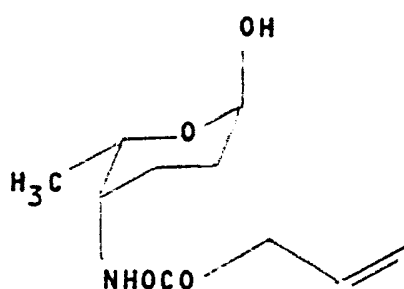


/XIIa/

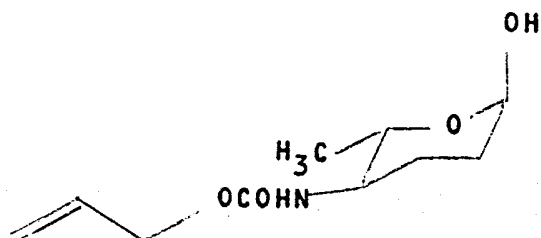


/XIIe/

nebo, je-li to výhodné přeměněním každého epimeru XIa a XIe na odpovídající 1-hydroxyderiváty vzorce XIIIa a XIIIe



/XIIIa/



/XIIIe/

e/ přeměněním zmíněných 1-hydroxyderivátů XIIa a XIIe nebo XIIIa a XIIIe na odpovídající sloučeniny vzorce IIIa a IIIe, ve kterých X je chlor a  $R_2$  má význam uvedený shora, nebo je-li to žádáno, přeměněním zmíněného 1-hydroxyderivátu XIIa a XIIe nebo XIIIa a XIIIe na odpovídající sloučeniny vzorce IIIa a IIIe, ve kterých X je p-nitrobenzyloxyskupina a  $R_2$  je jak byla shora definována.

Ve stupni a/ na methyl-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-glycero-hexoxypyranosid-4-ulosu vzorce VIII může být působeno hydrochloridem hydroxylaminu v triethylaminu k získání sin a anti oximů IX.

Ve stupni b/ oximy IX mohou být redukovány boranem v tetrahydrofuranu nebo hydridem bis-dimethoxyethoxysodnohlinitým /Vitride/ v tetrahydrofuranu, toluenu nebo dioxanu. Teplota reakce může být mezi  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$  a reakční čas mezi 3 a 12 hodinami. Redukovaná směs může být uvedena do reakce s anhydridem kyseliny trifluoroctové v tetrachloridu uhličitém nebo diethyletheru při teplotě okolí, s výhodou v přítomnosti organické zásady jako je triethylamin nebo pyridin, k získání směsi N-trifluoracetylovaných derivátů, ze kterých jsou získány odpovídající produkty vzorce Xa a Xe odděleně pomocí chromatografické separace. Je-li to výhodné, redukováná směs může být uvedena do reakce s allylchlorkarbonátem v tetrahydrofuranu za přítomnosti organické zásady jako je pyridin, triethylamin apod. při teplotě mezi  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$  po 3 - 12 hodin, k získání směsi N-allyloxykarbonylátů, ze kterých byly získány odpovídající produkty vzorce XIa a XIe chromatografickou separací.

Alternativně ve stupni c/ redukce ulosy vzorce VIII může být uskutečněna kyanoborohydridem sodným a acetátem amoným nebo chloridem amoným v tetrahydrofuranu, diethyletheru, methanolu nebo ethanolu při teplotě mezi  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$ . Na redukovanou směs může být působeno jak je popsáno ve stupni b/.

Ve stupni d/ přeměna každého epimeru Xa a Xe na odpovídající 1-hydroxyderiváty vzorce XIIa a XIIe nebo, je-li to výhodné, přeměnění každého epimeru XIa a XIe na odpovídající 1-hydroxyderiváty XIIIa a XIIIe může být uskutečněna zahříváním v přítomnosti kyseliny. Zahřívání může probíhat při teplotě mezi  $70^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$  po dobu mezi 30 minutami a 3 hodinami, s použitím vodných roztoků kyseliny octové, trifluoroctové nebo chlorovodíkové. Koncentrace vodných roztoků kyselin může být mezi 5 % a 30 %.

Ve stupni e/ každý 1-hydroxyepimer vzorce XIIa , XIIe, XIIIa a XIIIE mohou být nejprve přes noc reagovány při 0 °C s anhydridem kyseliny trifluoroctové a pak rozpuštěny v diethyletheru a uvedeny do reakce přes noc s plynou kyselinou chlorovodíkovou k získání každého individuálního epimeru vzorce IIIa a IIIE, ve kterém X je chlor a R<sub>2</sub> má význam uvedený shora.

Je-li to výhodné, každý ze zmíněných epimerů vzorce XIIa, XIIe, XIIIa a XIIIE může být rozpuštěn v pyridinu nebo dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu v přítomnosti organické zásady a působeno na ně p-nitrobenzoylchloridu při teplotě mezi -20°C a 20 °C po 1 - 6 hodin, k získání každého individuálního epimeru vzorce IIIa a IIIE, ve kterých X je n-nitrobenzoyloxyskupina a R<sub>2</sub> má shora uvedený význam.

Tento vynález se také týká farmaceutických přípravků obsahujících jako aktivní látku anthracyklinglykosid vzorce I nebo jeho farmaceuticky aktivní sůl spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem. Terapeuticky účinné množství sloučeniny podle tohoto vynálezu je kombinováno s inertním nosičem. Běžné nosiče mohou být použity a přípravek může být vytvořen obvyklým způsobem.

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné v metodách terapeutického působení na lidi nebo zvířata. Zejména jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné jako protinádorová činidla, aplikací terapeuticky účinných množství sloučeniny léčeným pacientům.

Následující příklady ilustrují vynález, ale v žádném případě neomezují jeho rozsah.

## Příklady provedení vynálezu

### Příklad 1

9-acetyl-9,8-/8H/-epoxy-7,10-dihydro-6,11-dihydroxy-5,12-naftacen-dion /VI,  $R_1 = H$ /

1,9 g /5,6 mmol/ 9-/1'-hydroxyethyl/-9,8-/8H/-epoxy-7,10-dihydro-6,11-dihydroxy-5,12-naftacen-dionu /VI,  $R_1 = H$ / připraveného jak je popsáno v GB-A-2 125 030 rozpuštěného ve 150 ml methylenchloridu bylo přidáno při okolní teplotě za míchání k suspenzi 1,8 g /8,5 mmol/ pyridinium-chromátu. Reakční směs byla přes noc míchána, zředěna přidáním methylenchloridu a promyta dvakrát 100 ml vody. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, filtrována a odpařena ve vakuu, čímž poskytla zbytek, který byl krystalizován z ethylacetátu. 1,78 g /výtěžek 90 %/ sloučeniny bylo získáno s teplotou tání 219 až 221 °C.

IC /nujol,  $\text{cm}^{-1}$ /: 1713.

NMR / $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /: 2,17 /s, 3H/, 3,01 /dd,  $J = 20 \text{ Hz}$  1H/, 3,4 - 4,2 /m, 4H/, 7,80 /m, 2H/, 8,30 /m, 2H/, 13,39 /s, 1H/, 13,42 /s, 1H/.

Při postupu podobným způsobem následující sloučeniny byly připraveny:

4-methoxy-9-acetyl-9,8/8H/-epoxy-7,10-dihydro-6,11-dihydroxy-5,12-naftacen-dion /VI,  $R_1 = \text{OCH}_3$ / a

9-acetyl-9,8/8H/-epoxy-7,10-dihydro-4,6,11-trihydroxy-5,12-naftacen-dion /VI,  $R_1 = \text{OH}$ /.

### Příklad 2

9-acetyl-8/8H/-fluor-7,10-dihydro-6,9,11-trihydroxy-5,12-naftacen-dion /VII,  $R_1 = H$ /

Směs 0,6 g /1,7 mmol/ 9-acetyl-9,8/8H/-epoxy-7,10-dihydro-6,11-dihydroxy-5,12-naftacen-dionu připraveného jako v příkladu 1 a 21 ml kyseliny fluorovodíkové/pyridinu /70% roztok/ byla míchána 24 hodin v proudu dusíku při

teplotě okolí. Reakční směs pak byla vlita na led a vodu a 30 minut míchána. Získaný precipitát byl filtrován, promyt vodou, dokud byl neutrální a sušen při 40 °C ve vakuu. Po krystalizaci bylo získáno 0,380 g /výtěžek 60 %/ sloučeniny s teplotou tání 248 až 252 °C.

NMR /CDCl<sub>3</sub>, δ/: 2,50 /d, 3H, J<sub>hf</sub> = 2,6 Hz/, 3,0 - 3,4 /m, 4H/, 4,25 /s, 1H/, 4,78 /ddd, 1H, J<sub>hf</sub> = 48,4 Hz/, 7,80 /m, 2H/, 8,30 /m, 2H/, 13,00 /s, 1H/, 13,05 /s, 1H/.

Při postupu podobným způsobem následující sloučeniny byly připraveny:

4-methoxy-9-acetyl-8/8H/-fluor-7,10-dihydro-6,9,11-trihydroxy-5,12-naftacen-dion /VII, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>/ a 9-acetyl-8/8H/-fluor-7,10-dihydro-4,6,9,11-tetrahydroxy-5,12-naftacen-dion /VII, R<sub>1</sub> = OH/.

### Příklad 3

9-acetyl-8/8H/-fluor-10-hydro-6,7/7H/,9,11-tetrahydroxy-5,12-naftacen-dion /II, R<sub>1</sub> = H/

Směs 0,1 g /0,26 mmol/ 9-acetyl-8/8H/-fluor-7,10-dihydro-6,9,11-trihydroxy-5,12-naftacen-dion připravený jako v příkladu 2 a 0,4 mmol bromu ve 30 ml karbon-tetrachloridu byla ozařována jednu hodinu 500 wattovou sluneční lampou. Reakční směs byla promyta nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného a pak vodou, sušena nad síranem sodným, filtrována a odpařena pod vakuem, čímž vznikl zbytek, který byl přečištěn rychlou chromatografií. Bylo získáno 0,028 g /výtěžek 30 %/ produktu.

NMR /CDCl<sub>3</sub>, δ/: 2,54 /d, 3H, J<sub>hf</sub> = 2,2 Hz/, 3,18 /dd, 1H, J = 18 Hz/, 3,30 /dd, 1H, J = 18 Hz/, 3,65 /d, 1H, J<sub>hf</sub> = 3 Hz/, 4,60 /šs, 1H/, 4,98 /dd, 1H, J<sub>hf</sub> = 46,2 Hz/, 5,18 /šd, 1H, J<sub>hf</sub> = 13 Hz/, 7,80 - 7,90 /m, 2H/, 8,20 - 8,43 /m, 2H/, 13,29 /s, 1H/, 13,53 /s, 1H/.

Při postupu podobným způsobem následující sloučeniny byly připraveny:

4-methoxy-9-acetyl-8/8H/-fluor-10-hydro-6,7/7H/,9,11-tetrahydroxy-5,12-naftacen-dion /II,  $R_1 = \text{OCH}_3$ / a

9-acetyl-8/8H/-fluor-10-hydro-4,6,7/7H/,9,11-penta-hydroxy-5,12-naftacen-dion /II,  $R_1 = \text{OH}$ /.

#### Příklad 4

Methyl-2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido- $\alpha$ -L-threo-hexoxypyranosid /Xa/ a methyl-2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido- $\beta$ -L-erythro-hexopyranosid /Xe/

Směs 2,5 g methyl-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-glycerohexopyranosid-4-ulosy /VIII/, 2,4 g hydrochloridu hydroxylaminu a 3,33 ml methanolu byla udržována 2 hodiny pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo ve vakuu odpařeno a výsledný olejový zbytek byl odebrán ve 150 ml vody a třikrát extrahován 200 ml methylenchloridu. Extrakty byly sušeny nad síranem sodným, filtrovány a odpařeny ve vakuu, čímž vznikl zbytek, který byl přečištěn rychlou chromatografií, elucí 6/4 hexan/diethyletherem. Bylo získáno 2,42 g směsi syn/anti oximů /IX/ ve viskosní tekuté formě. Tato viskosní kapalina /0,830 g, 5,21 mmol/ byla rozpuštěna v 15 ml toluenu a hydrid bis-methoxyethoxysodnohlinitý /24,5 mol/ byl přidán k tomuto roztoku po kapkách při  $-40^\circ\text{C}$  pod proudem dusíku. Reakční směs byla míchána 1/2 hodiny při  $-40^\circ\text{C}$  a při teplotě okolí 4 hodiny, po nichž bylo přidáno 0,5 ml vody, 0,5 ml roztoku hydroxidu sodného a 1,5 ml vody. Dvě fáze byly odděleny, organická fáze byla sušena nadsiřičitanem sodným, filtrována přes celit a odpařena pod vakuem, čímž vznikla surová sloučenina, která byla suspendována v tetrachloridu uhličitém. 2,27 ml /16,3 mmol/ triethylaminu a 1,15 ml /6,24 mmol/ anhydridu kyseliny trifluoroctové v 10 ml tetrachloridu uhličitého bylo přidáno po kapkách v tomto pořadí k suspenzi při  $0^\circ\text{C}$  při míchání.

Po 3 hodinách dalšího míchání při 0 °C reakční směs byla zředěna methylenchloridem a promyta vodou, 10% vodným roztokem bisulfátu sodného a 8% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, filtrována a odpařena pod vakuem, čímž vznikl surový produkt, který byl přečištěn rychlou chromatografií. Eluce 15/1 methylen/diethyletheru poskytla sloučeninu Xa /0,480 g, výtěžek 38 %/.

NMR /CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ /: 1,10 /d, 3H, J = 8Hz/, 1,5 - 2,0 /m, 4H/, 3,31 /s, 3H/, 3,8 - 4,3 /m, 2H/, 4,6 - 4,8 /m, 1H/, 6,8 /s, 1H/.

Eluce 10/1 methylen/diethyletheru poskytla sloučeninu Xe /0,480 g, výtěžek 38 %/.

NMR /CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ /: 1,15 /d, 3H, J = 8 Hz/, 1,7 - 1,9 /m, 4H/, 3,32 /s, 3H/, 3,6 - 3,8 /m, 2H/, 4,6 - 4,7 /m, 1H/, 6,8 /s, 1H/.

#### Příklad 5

Methyl-2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamid- $\alpha$ -L-threo-hexoxypyranosid /Xa a methyl-2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido- $\beta$ -L-erythro-hexoxypyranosid /Xe/

Směs 2 g /13,8 mmol/ methyl-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-threo-hexoxypyranosid-4-ulosy /VIII/, 10,7 g /139 mmol/ amoniumacetátu a 2,84 g /45 mmol/ kyanborohydridu sodného ve 480 ml methanolu byla míchána 48 hodin při teplotě okolí a pak na ni bylo působeno 240 ml 5% vodným roztokem kyseliny octové. Po 10 minutách dalšího míchání, výsledný roztok byl promyt 400 ml chloroformu. Vodná fáze byla oddělena, upravena na pH 8 přidáním hydrogenuhlíčitanu sodného a sedmkrát extrahována 300 ml chloroformu.

Extrakty byly sušeny nad siřičitanem sodným, filtrovány a odpařeny pod vakuem, čímž vznikl surový produkt, který po působení 5,8 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové, jak popsáno v příkladu 4, umožňující, že byly získány dvě sloučeniny Xa /0,28 g a Xe /1,5 g.

#### Příklad 6

Methyl-2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykarboxamid- $\alpha$ -L-threo-hexoxypyranosid /XIa/ a

methyl-2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykarboxamid- $\alpha$ -L-erythro-hexoxypyranosid /XIe/

Redukovaná směs /0,58 g, 4 mmol/ získaná jak popsáno v příkladu 4 a rozpuštěná v 6 ml tetrahydrofuranu byla uvedena do reakce při 0 °C s 0,55 ml pyridinu a tímto způsobem 0,82 g /6,8 mmol/ allylchlorkarbonátu rozpuštěného ve 2 ml tetrahydrofuranu.

Reakční směs byla 6 hodin míchána při teplotě okolí, potom byla přidána voda a směs byla extrahována pětkrát 10 ml methylenchloridu. Extrakty byly sušeny nad síranem sodným, filtrovány a odpařeny pod vakuem, čímž vznikl zbytek, který byl přečištěn rychlou chromatografií. Eluce 9/1 petrolether/acetone postupně poskytla výslednou sloučeninu XIa /0,366 g, výtěžek 40 %/.

NMR /200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1,08 /d, J = 65 Hz, 3H/,  
1,2 - 2,1 /m, 4H/, 3,31 /s, 3H/, 3,4 - 3,5 /m, 1H/,  
3,63 /d, 1H, J = 10,73/, 4,02 /td, 1H,  $J_h$  = 6,5 Hz,  
 $J_h$  = 1,6 Hz/, 4,54 /d, 2H, J = 5,6 Hz/, 5,18 /dd, 1H/,  
5,27 /dd, 1H/, 5,9 /m, 1H/,

a výslednou sloučeninu XIe /0,395 g, výtěžek 43 %/.

NMR /200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1,08 /d, J = 6,5 Hz, 3H/,

1,4 - 1,9 /m, 4H/, 3,31 /s, 3H/, 3,4 - 3,5 /m, 1H/,  
3,52 /qd, 1H,  $J_{H-Me} = 6,5$  Hz,  $J_{H-H} = 9,9$  Hz/, 4,46  
/d, 1H,  $J = 10,7$  Hz/, 4,54 /d, 2H,  $J = 5,6$  Hz/, 4,63  
/d, 1H,  $J < 1$  Hz/, 5,18 /dd, 1H/, 5,27 /dd, 1H/,  
5,9 /m, 1H/.

#### Příklad 7

2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido- $\alpha$ -L-erythro-hexoxy-  
pyranosyl-p-nitrobenzoát /IIIE,  $R_2 = NHCOCF_3$ ,  $X =$   
 $= p-NO_2-C_6H_4-COO$

Směs 150 mg methyl-2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluor-  
acetamido- $\alpha$ -L-erythro-hexoxypyranosidu /Xe/, připravený  
jak popsáno v příkladu 5 a 15 ml 20% vodného roztoku kyseliny octové byla 3 hodiny zahřívána na 80 °C.

Reakční směs byla pod vakuem odpařena, čímž poskytla  
2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido-L-erythro-hexoxy-  
pyranosid /XIIe/ ve formě bílé pevné látky, který byl  
rozpuštěn ve 2,5 ml pyridinu a působeno na něj při 0 °C  
177 mg p-nitrobenzoylchloridu. Reakční směs byla při  
0 °C dvě hodiny míchána, byla přidána voda a směs pětkrát  
extrahována 3 ml chloroformu. Extrakty byly promyty 3N kyse-  
linou sírovou, vodou a 8% vodným roztokem hydrogenuhli-  
čitanu sodného. Organická fáze byla sušena nad síranem  
sodným, filtrována a odpařena pod vakuem k získání slouče-  
niny IIIE /200 mg, výtěžek 85 %/ ve formě viskózní žluté  
kapaliny.

NMR /60 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ / : 1,25 /d,  $J = 6$  Hz, 3H/, 1,9 -  
2,2 /m, 4H/, 3,6 - 4,0 /m, 4H/, 6,0 /s, 1H/, 6,35  
/m, 1H/, 8,2 /s, 4H/.

#### Příklad 8

2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido- $\alpha$ -L-threo-hexoxy-  
pyranosyl-p-nitrobenzoát /IIIa,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  
 $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO/}$

Jako výchozí materiál byl užit methyl-2,3,4,6-tetra-  
deoxy-4-trifluoracetamido- $\alpha$ -L-threo-hexoxypyranosid /Xa/  
připravený jak popsáno v příkladu 4, byla zmíněná slouče-  
nina připravena postupem popsaným v příkladu 7.

TLC na Kieselgelových plotnách /Merck F<sub>254</sub>/ používa-  
jící systém rozpouštědel hexan/ethylacetátu /3:1/  
 $R_f = 0,43$ .

#### Příklad 9

2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykarboxyamido- $\alpha$ -L-threo-  
-hexoxypyranosyl-p-nitrobenzoát  
/IIIa,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO/}$

Směs 200 mg methyl-2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykar-  
boxyamid- $\alpha$ -L-threo-hexoxypyranosidu /XIa/ připraveného  
jak popsáno v příkladu 6 a 20 ml 20% vodného roztoku kyse-  
liny octové byl 2 hodiny zahříván na 80 °C. Reakční směs  
byla odpařena ve vakuu, čímž vznikla 2,3,4,6-tetradeoxy-  
-4-allyloxykarboxyamido- $\alpha$ -L-threo-hexoxypyranosa /XIIIa/  
ve formě viskosní kapaliny, která byla rozpuštěna ve 4 ml  
pyridinu a působeno na ní 120 mg p-nitrobenzoylchloridu.  
Reakční směs byla 2 hodiny míchána při 0 °C, byla přidána  
voda a směs byla pětikrát extrahována 4 ml chloroformu.  
Extrakty byly promyty 3N kyselinou sírovou, vodou a 8%  
vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze  
byla sušena nad síranem sodným a odpařena ve vakuu, čímž  
vznikla sloučenina IIIa /260 mg, výtěžek 81 %/.

TLC na Kieselgelových destičkách /Merck F<sub>254</sub>/ s použitím systému rozpouštědel dichlormethan/acetone /95:5/  
 $R_f = 0,40$ .

#### Příklad 10

2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykarboxyamido- $\alpha$ -L-erythro-hexoxypyranosyl-p-nitrobenzoát

/IIIe,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ /

Jako výchozí materiál byl užit methyl-2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxy-karboxamid- $\alpha$ -L-erythro-hexoxypyranosid /XIe/, připravený jak popsáno v příkladu 6, zmíněná sloučenina byla získána postupem popsaným v příkladu 9.

TCL na Kieselgelových plotnách /Merck F<sub>254</sub>/ s použitím systému rozpouštědel hexan/ethylacetát /95:5/  
 $R_f = 0,31$ .

#### Příklad 11

2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamid- $\alpha$ -L-erythro-hexoxypyranosylchlorid /IIIe,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = \text{Cl}$ /

Roztok 210 mg 2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido- $\alpha$ -L-erythro-hexoxypyranosyl-p-nitrobenzoátu /IIIe,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = \text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ / připravený v soulase s příkladem 7, v 5 ml bezvodého methyldichloridu, byl nasycen při 0 °C bezvodou kyselinou chlorovodíkovou. Po stání přes noc při 0 °C precipitovaná kyselina p-nitrobenzoová byla odfiltrována a roztok odpařen pod vakuem, čímž vznikla sloučenina, která byla užita pro adiční reakci bez další purifikace.

#### Příklad 12

2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido- $\alpha$ -L-threo-hexoxy-pyranosylchlorid /IIIa,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = \text{Cl}$ /

S použitím jako výchozího materiálu 2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido-L-threo-hexoxypyranosyl-p-nitrobenzoátu /IIIa,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ / připravený jak popsáno v příkladu 8, zmíněná sloučenina byla připravena podle postupu popsaném v příkladu 11.

#### Příklad 13

2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykarboxyamido-L-threo-hexoxy-pyranosylchlorid /IIIa,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $X = \text{Cl}$ /

Roztok 270 mg 2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykarboxyamido-L-threo-hexoxypyranosyl-p-nitrobenzoátu /IIIa,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $X = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ /, připraveného v souhlase s příkladem 9, v 6 ml bezvodého methylenchloridu byl nasycen bezvodou kyselinou chlorovodíkovou. Po stání přes noc při 0 °C precipitovaná kyselina p-nitrobenzoová byla odfiltrována a roztok odpařen pod vakuem, čímž vznikla sloučenina, která byla užita pro adiční reakci bez další purifikace.

#### Příklad 14

2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykarboxyamido-L-erythro-hexoxypyranosylchlorid /IIIe,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $X = \text{Cl}$ /

S použitím jako výchozího materiálu 2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykarboxyamido-L-erythro-hexoxypyranosyl-p-nitrobenzoátu /IIIa,  $R_2 = \text{NHCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $X = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ /, připraveném v souhlase s příkladem 10, zmíněná

sloučenina byla získána postupem popsáným v příkladu 13.

#### Příklad 15

4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4-epi-amino-daunorubicin-hydrochlorid /I,  $R = H$ ,  $R_1 = H$ /

Směs 120 mg 9-acetyl-8/8H/-fluor-10-hydro-6,7/7H/,9,11-tetrahydroxy-5,12-naftacendionu /II,  $R_1 = H$ / připraveném jak popsáno v příkladu 3, 240 mg 2,3,4,6-tetradeoxy-4-trifluoracetamido- $\alpha$ -L-erythro-hexopyranosyl-p-nitrobenzoátu /IIIe,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ ,  $X = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}$ / připraveném jak popsáno v příkladu 7 v 60 ml bezvodého methylenchloridu a 20 ml diethyletheru a v přítomnosti molekulárního síta /4 Å/ při 0 °C bylo uvedeno do reakce s 0,225 ml tri-methylsilyltriflátu.

Reakční směs byla míchána 15 minut při 0 °C a prudce zchlazena 266 mg 1,8-bis-/dimethylamino/naftalinu po 10-minutovém míchání. Směs byla filtrována k odstranění výsledného bílého precipitátu a filtrát byl ve vakuu odpařen k získání zbytku, který byl přečištěn rychlou chromatografií.

Eluce methylen/acetonem /95:5/ poskytla 4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-trifluoracetamido-daunorubicin /IV,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = \text{NHCOCF}_3$ / /108 mg, výtěžek 60 %/.

NMR /200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /: 1,15 /d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 3H/, 1,7 - 1,9 /m, 4H/, 2,45 /s, 3H/, 3,19 /d,  $J = 19 \text{ Hz}$ , 1H/, 3,33 /dd,  $J_{\text{H-F}} = 3,6$ ,  $J = 19 \text{ Hz}$ , 1H/, 3,6 - 3,8 /m, 2H/, 3,98 /s, 1H/, 4,91 /dd,  $J_{\text{H-F}} = 50 \text{ Hz}$ , 1H/, 5,17 /dd,  $J_{\text{H-F}} = 12 \text{ Hz}$ , 1H/, 5,26 /m, 1H/, 6,21 /šd, 1H/, 7,86 /m, 2H/, 8,4 /m, 2H/, 13,35 /s, 1H/, 13,36 /s, 1H/.

Suspenze 78 mg N-trifluoracetylového derivátu v 15,6 ml 0,2M hydroxidu barnatého byla v průběhu 2 hodin míchána pod dusíkem při teplotě místnosti. Reakční směs byla neutralizována kysličníkem uhličitým a pak extrahována chloroformem; sloučené extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem sodným a koncentrovány na malý objem. Byl přidán chlorovodík a diethylether, čímž vznikla výsledná sloučenina /I, R = H, R<sub>1</sub> = H/ 56 mg, výtěžek 80 %.

TLC na Kieselgelových destičkách /Merck F<sub>254</sub>/ s použitím systému rozpouštědel chloroform/methanol/voda /65:30:10/ R<sub>f</sub> = 0,45.

Analogickým postupem mohou být připraveny následující sloučeniny.

4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodaunorubicin-hydrochlorid /I, R = H, R<sub>1</sub> = H/

TLC na Kieselgelových destičkách /Merck F<sub>254</sub>/ s použitím systému rozpouštědel chloroform/methanol/voda /65:30:10/ R<sub>f</sub> = 0,47.

H-NMR odpovídajícího trifluoracetamidoderivátu je uveden

H-NMR /200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mezi jiným  $\delta$ /: 3,17 /d, J = 19 Hz, 1H, H-10 ax/, 3,31 /dd, J<sub>H-F</sub> = 3,6, J = 19 Hz, 1H, H-10 e/, 3,8 - 4,3 /m, 2H, H-4', H-5'/, 4,89 /dd, J<sub>H-F</sub> = 50 Hz, 1H, H-8/, 5,25 /dd, J<sub>H-F</sub> = 12 Hz, 1H, H-7/, 5,46 /m, 1H, H-1'/.

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodaunorubicin-hydrochlorid /I, R = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>/

TLC na Kieselgelových destičkách /Merck F<sub>254</sub>/ s použitím systému rozpouštědel chloroform/methanol/voda /65:30:10/ R<sub>f</sub> = 0,41.

H-NMR odpovídajícího trifluoracetamido-derivátu je uveden:

H-NMR /200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezi jiným  $\delta$ /: 3,17 /d,  $J = 19$  Hz,  
H-10 ax/, 3,5 /dd,  $J_{\text{H-F}} = 3,6$  Hz,  $J = 19$  Hz, 1H,  
H-10 e/, 4,10 /s, 3H,  $\text{OCH}_3$ /.

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodaunorubicin-hydrochlorid /I,  $R = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{OCH}_3$ /

TLC na Kieselgelových destičkách /Merck  $\text{F}_{254}$ / s použitím systému rozpouštědel chloroform/methanol/voda /65:30:10/  $R_f = 0,42$ .

H-NMR odpovídajícího trifluoracetamido-derivátu je uveden:

H-NMR /200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezi jiným  $\delta$ /: 3,15 /d,  $J = 19$  Hz, 1H, H-10 ax/, 3,49 /dd,  $J_{\text{H-F}} = 3,6$  Hz,  $J = 19$  Hz, 1H, H-10 e/, 4,08 /s, 3H,  $\text{OCH}_3$ /.

#### Příklad 16

4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodaunorubicin-hydrochlorid /I,  $R = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{H}$ /

Směs 200 mg 9-acetyl-8/8H/-fluor-10-hydro-6,7/7H/,9,11-tetrahydroxy-5,12-naftacendionu /II,  $R_1 = \text{H}$ / připraveném jak popsáno v příkladu 3, 157 mg 2,3,4,6-tetradeoxy-4-allyloxykarboxyamido-L-threo-hexopyranosylchloridu /IIIa,  $R = \text{NHCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $X = \text{Cl}$ / připraveném jak popsáno v příkladu 13 v 60 ml bezvodého methylenchloridu a v přítomnosti molekulárního síta /4Å/ při  $0^\circ\text{C}$  byl uveden do reakce s roztokem 134 mg trifluormethansulfonátu stříbrného v 10 ml diethyletheru. Po 45 minutách směs byla filtrována k odstranění vzniklého bílého precipitátu a na filtrovaný

roztok bylo působeno nasyceným vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného. Organická vrstva byla oddělena a odpařena ve vakuu k získání zbytku, který byl přečištěn rychlou chromatografií.

Eluce s methylenchloridem/acetone /95:5/ poskytla 4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-allyloxykarboxamid /IV,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = NHC(=O)CH_2CH=CH_2$ / /160 mg, výtěžek 53 %/.

$^1H$ -NMR /200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ /: 1,08 /d,  $J = 6,5$  Hz, 3H/,  
1,2 - 2,1 /m, 4H/, 2,45 /s, 3H/, 3,18 /dd,  $J = 19$  Hz,  
1H/, 3,31 /dd,  $J_{H-F} = 3,6$  Hz,  $J = 19$  Hz, 1H/, 3,63  
/šd, 1H/, 3,38 - 3,52 /m, 1H/, 4,02 /m, 1H/, 4,54  
/d, 2H/, 4,89 /dd,  $J_{H-F} = 50$  Hz, 1H/, 5,15 /dd,  
 $J_{H-F} = 12$  Hz, 1H/, 5,21 - 5,27 /m, 3H/, 5,9 /m, 1H/.

Směs 102 mg N-allyloxykarbonylderivátu, 4,4 mg tetrakis/trifenylfosfin/palladium, 4,4 mg trifenylfosfinu a 44,5 mg kyseliny 2-ethylhexanové v 15 ml bezvodého methylenchloridu byla míchána při 25 °C 21 hodin. Byl přidán methylenchlorid, organická fáze byla promyta 8% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sušena nad bezvodým síranem sodným a odpařena ve vakuu. Zbytek byl odebrán s vodnou kyselinou chlorovodíkovou /pH = 3/ a pak extrahován methylenchloridem a sloučené extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem sodným a koncentrovány na malý objem. Byl přidán chlorovodík a diethylether, čímž vznikla výsledná sloučenina /I,  $R = H$ ,  $R_1 = H$ / /76 mg, výtěžek 81 %/.

TLC na Kieselgelových destičkách /Merck F<sub>254</sub>/ s použitím systému rozpouštědel chloroform/methanol/voda /65:30:10/  $R_f = 0,48$ .

Analogickým postupem mohou být připraveny následující sloučeniny.

4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodaunorubicin-hydrochlorid /I, R = H, R<sub>1</sub> = H/

H-NMR odpovídajícího allyloxykarboxyamido-derivátu je uvedeno:

H-NMR /200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezi jiným  $\delta$ : 3,19 /d, J = 19 Hz, 1H, H-10 ax/, 3,33 /dd, J<sub>H-F</sub> = 3,6 Hz, J = 19 Hz, 1H, H-10 e/, 4,91 /dd, J<sub>H-F</sub> = 50 Hz, 1H, H-8/, 5,14 /dd, J<sub>H-F</sub> = 12 Hz, 1H, H-7/, 5,18 - 5,27 /m, 3H, H-1' + -CH=CH<sub>2</sub>/.

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodaunorubicin-hydrochlorid /I, R = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>/

H-NMR odpovídajícího allyloxykarboxyamido-derivátu je uvedeno:

H-NMR /299 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezi jiným  $\delta$ : 3,19 /d, J = 19 Hz, 1H, H-10 ax/, 3,48 /dd, J<sub>H-F</sub> = 3,6 Hz, J = 19 Hz, 1H, H-10 e/, 4,10 /s, 3H, OCH<sub>3</sub>/.

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodaunorubicin-hydrochlorid /I, R = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>/

H-NMR odpovídajícího allylkarboxyamido-derivátu je uvedeno:

H-NMR /200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezi jiným  $\delta$ : 3,17, J = 19 Hz, 1H, H-10 ax/, 3,52 /dd, J<sub>H-F</sub> = 3,6, J = 19 Hz, 1H, H-1' e/, 4,08 /s, 3H, OCH<sub>3</sub>/.

### Příklad 17

4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodoxo-  
rubicin-hydrochlorid /I, R = OH, R<sub>1</sub> = H/

Podle procedury popsané v patentu US-4 122 076  
roztok 100 mg 4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-  
-4-epi-aminodaunorubicin-hydrochloridu /IV, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> =  
NH<sub>2</sub>/ připravený jak popsáno v příkladu XVII ve 2,5 ml  
bezvodého methanolu a 5 ml dioxanu byl uveden do reakce  
za míchání s roztokem 490 mg bromu v 5 ml methylen-  
chloridu, čímž vznikl surový 14-brom-4-demethoxy-8-fluor-  
-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-daunorubicin, který byl pre-  
cipitován přidáním diethyletheru. Surový produkt byl roz-  
puštěn ve směsi 5 ml acetonu a 1 ml vody a působeno na  
něj 150 mg mravenčanu sodného. Reakční směs byla míchána  
při teplotě místnosti 36 hodin, pak byla přidána voda a  
byla extrahována methylenchloridem. K vodné fázi bylo  
přidáno 3 ml 8% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodné-  
ho a byla extrahována methylenchloridem. Sloučené orga-  
nické extrakty byly sušeny nad bezvodým síranem sodným,  
koncentrovány ve vakuu na malý objem a působeno na ně  
methanolickým chlorovodíkem /pH = 3,5/ a diethyletherem,  
čímž vznikla výsledná sloučenina /I, R<sub>1</sub> = H, R = OH/  
/77 mg, výtěžek 75 %/.

TLC na Kieselgelových destičkách /Merck F<sub>254</sub>/ s použi-  
tím systému rozpouštědel chloroform/methanol/voda  
/65:35:10/ R<sub>f</sub> = 0,31.

Analogickým postupem vycházejícím z odpovídajících  
daunorubicinových derivátů /I, R = H, R<sub>1</sub> = H nebo OCH<sub>3</sub>/  
následující sloučeniny mohou být připraveny:

4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodoxo-  
rubicin-hydrochlorid /I, R = OH, R<sub>1</sub> = H/

TLC na Kieselgelových destičkách /Merck F<sub>254</sub>/ s po-  
užitím systému rozpouštědel chloroform/methanol/voda  
/65:30:10/ R<sub>f</sub> = 0,34.

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodoxorubicin-hydro-  
chlorid /I, R = OH, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>/

TLC na Kieselgelových destičkách /Merck F<sub>254</sub>/ s pou-  
žitím systému rozpouštědel chloroform/methanol/voda  
/65:30:10/ R<sub>f</sub> = 0,29.

8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodoxorubicin-hydro-  
chlorid /I, R = OH, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>/

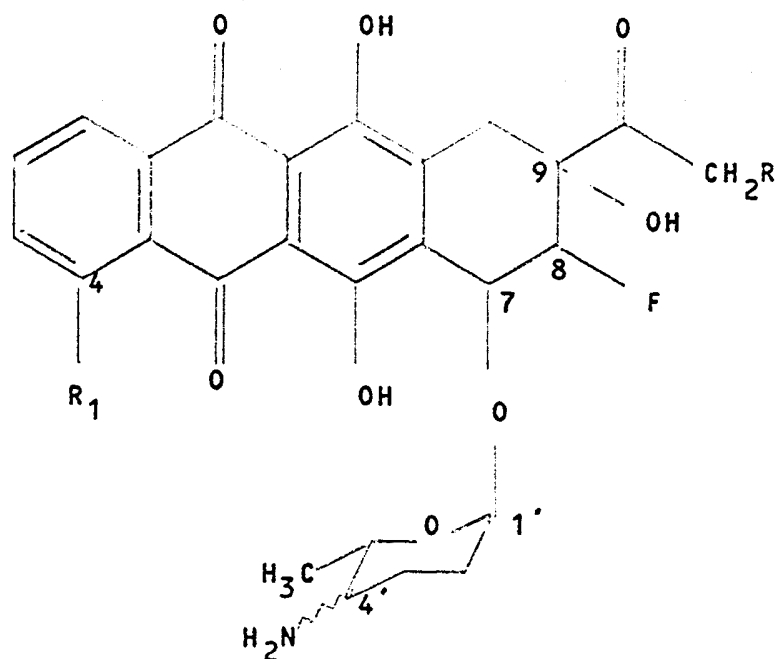
TLC na Kieselgelových destičkách /Merck F<sub>254</sub>/ s po-  
užitím systému rozpouštědel chloroform/methanol/voda  
/65:30:10/ R<sub>f</sub> = 0,27.

K přípravě farmaceutických přípravků vhodných pro  
terapeutické užití, vhodná množství aktivní látky mohou být  
například rozpuštěna v redestilované vodě pro injekční  
užití do koncentrace 1 - 10 mg/ml. Takto získaný roztok  
může být potom lyofilisován po přidání vhodného nosiče  
/takového jako mannitol nebo laktosa/ buď s nebo bez  
vhodné ochranné látky, a pak rozdělena do sterilních  
ampulek připravených pro následné použití.

JUDr. Zdeňka KOREJZOVÁ  
advokátka

# PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. 8-fluoranthracyklinglykosidy vzorce I



kde

R je H, OH, OR",

R<sub>1</sub> je H, OH, OCH<sub>3</sub>,

R" je CHO-COCH<sub>3</sub> nebo acylový zbytek odvozený od karbo-  
vé kyseliny obsahující až do 6 atomů uhlíku,

a ~ NH<sub>2</sub> značí, že amino-substituent může být v axiální  
nebo ekvatoriální konfiguraci,

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli.

2. 4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-amino-  
daunorubicin nebo odpovídající hydrochlorid.

3. 4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodaunorubicin nebo odpovídající hydrochlorid.

4. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodaunorubicin nebo odpovídající hydrochlorid.

5. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodaunorubicin nebo odpovídající hydrochlorid.

6. 4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodoxorubicin nebo odpovídající hydrochlorid.

7. 4-demethoxy-8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodoxorubicin nebo odpovídající hydrochlorid.

8. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminodoxorubicin nebo odpovídající hydrochlorid.

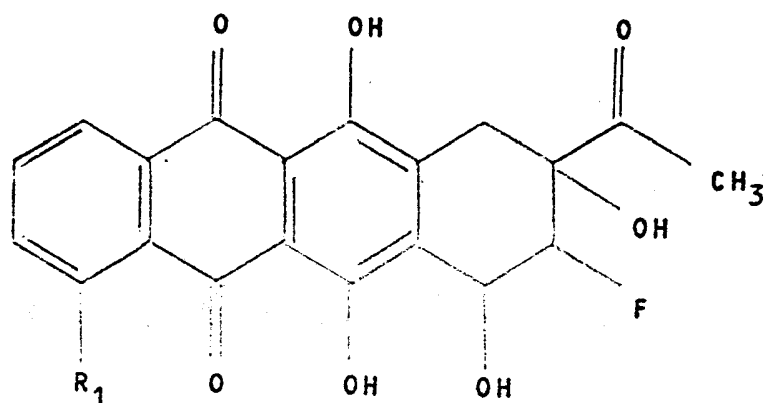
9. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-epi-aminodoxorubicin nebo odpovídající hydrochlorid.

10. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-aminocarminomicin nebo odpovídající hydrochlorid.

11. 8-fluor-3'-deamino-4'-deoxy-4'-amino-4'-epi-carminomicin nebo odpovídající hydrochlorid.

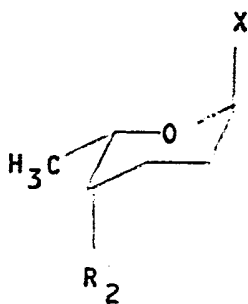
12. Způsob pro výrobu 8-fluoranthracyklinglykosidů vzorce I nárokován v nároku 1 nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačený tím, že sestávají

i/ kondenzace 8-fluoranthracyklinonu vzorce II

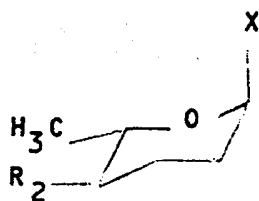


/III/

ve kterém  $R_1$  má význam uvedený v nároku 1, se sloučeninou vzorce IIIa nebo se sloučeninou vzorce IIIe

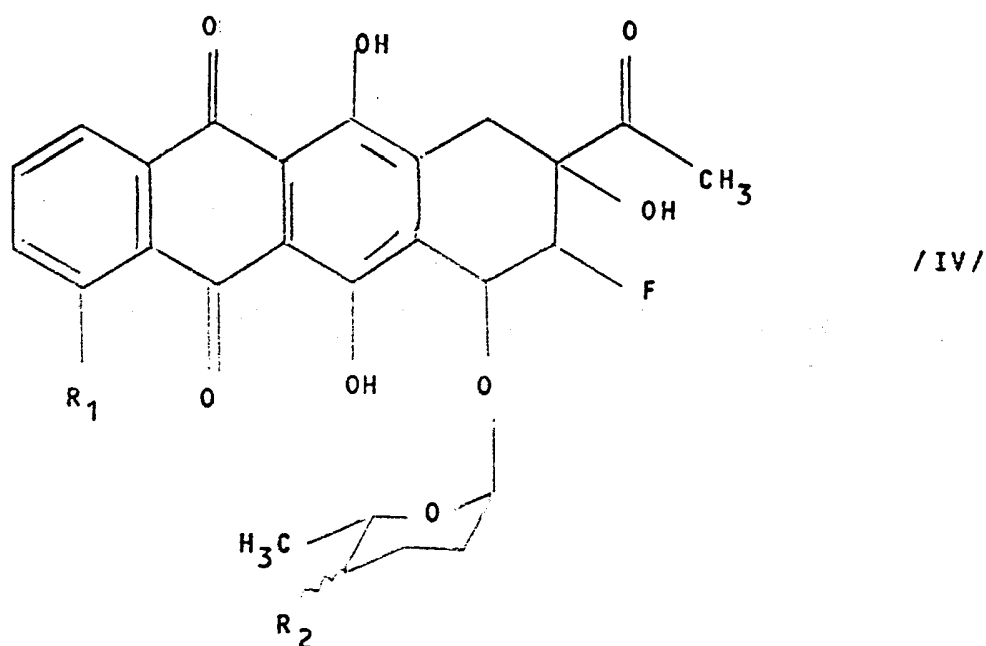


/IIIa/



/IIIe/

ve kterém X je chlor nebo p-nitrobenzoyloxyskupina a  $R_2$  je trichloracetamidová nebo allyloxykarboxamidová skupina, k získání N-chráněného glykosidu vzorce IV



ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  mají shora uvedený význam a  $\sim$  indikuje, že substituent  $R_2$  je v axiální nebo ekvatoriální konfiguraci, a odstranění chránicího trifluoracetylu nebo, je-li to výhodné, allyloxykarbonylové skupiny, k vytvoření 8-fluor-anthracyklínglykosidu vzorce I, ve kterém  $R = H$  a  $R_1$  má shora definovaný význam;

ii/ je-li to výhodné přeměněním zmíněného glykosidu vzorce I, ve kterém  $R = H$  a  $R_1$  má shora uvedený význam, na jeho farmaceuticky přijatelnou sůl;

iii/ je-li to výhodné, brominací zmíněného glykosidu vzorce I, ve kterém  $R = H$  a  $R_1$  má význam uvedený shora nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, a hydrolyzací výsledného odpovídajícího 14-brom-derivátu k získání odpovídajícího glykosidu vzorce I, ve kterém  $R = OH$  a

iv/ je-li to výhodné, přeměněním zmíněného glykosidu vzorce I, ve kterém  $R = OH$  na farmaceuticky přijatelnou sůl.

13. Způsob jak je nárokován v nároku 12, vyznačený tím, že stupeň i/ je proveden v přítomnosti kondenzačního činidla takového jako triflát stříbrný, perchlorát stříbrný, směs oxidu rtuťnatého a bromidu rtuťnatého, trimethylsilyltriflát, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová, halidy boru, tetrachlorid cínu, tetrachlorid titanu nebo kyselé pryskyřice typu Amberlitu.

14. Způsob jak je nárokován v nároku 13, vyznačený tím, že 8-fluor-anthracyklinon vzorce II je rozpuštěn v inertním organickém rozpouštědle a kondenzace je provedena v přítomnosti molekulárního síta jako dehydratačního činidla.

15. Způsob jak je nárokován v nárocích 13 a 14, vyznačený tím, že pyridin, collidin, N,N-dimethylamino-pyridin, triethylamin nebo protonový absorbátor je přidán ke kondenzační reakci.

16. Způsob jak je nárokován v nárocích 12 až 15, vyznačený tím, že N-trifluoracetylová skupina je odstraněna slabou alkalickou hydrolyzou.

17. Způsob jak je nárokován v nárocích 12 až 15, vyznačený tím, že N-allyloxykarbonylová skupina je odstraněna působením organických niklových nebo palladiových komplexů.

18. Způsob jak je nárokován v nárocích 12 až 17, vyznačený tím, že glykosid vzorce I, ve kterém  $R = H$  je izolován ve stupni ii/ jako hydrochlorid.

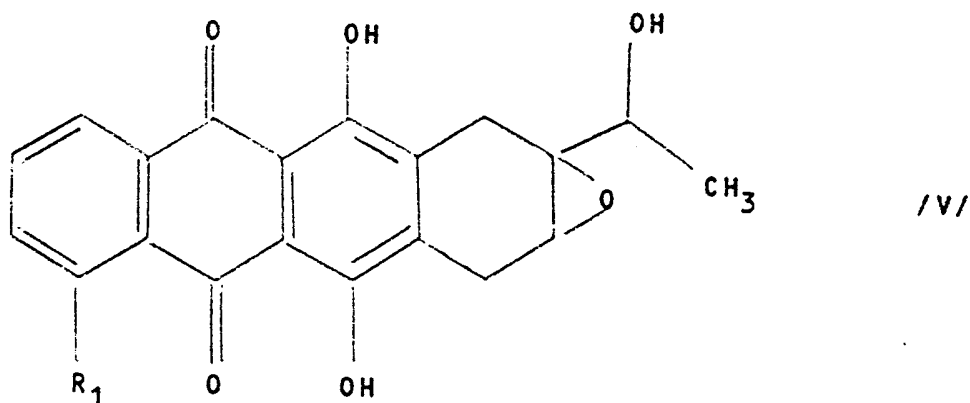
19. Způsob jak je nárokován v nárocích 12 až 18, vyznačený tím, že stupeň iii/ je proveden mravenčanem sodným.

20. Způsob jak je nárokován v nárocích 12 až 19, vyznačený tím, že glykosid vzorce I, ve kterém  $R = OH$  je izolován ve stupni iv/ jako hydrochlorid.

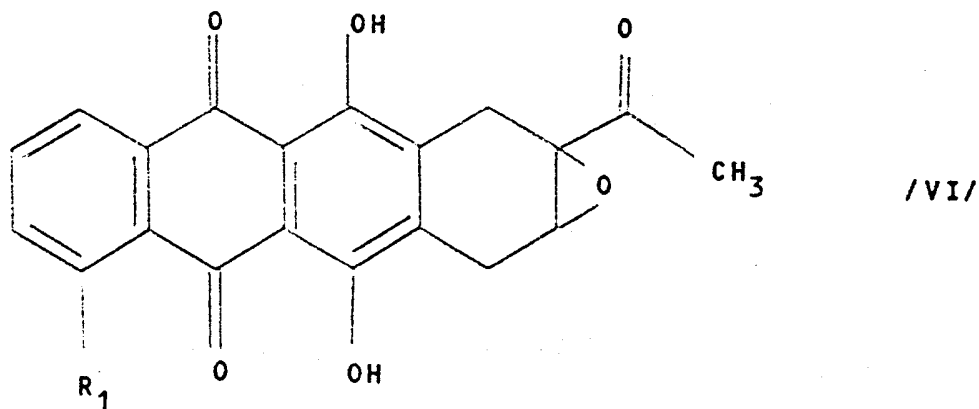
21. Farmaceutické přípravky sestávající z anthracyklinglykosidu vzorce I v soulase s nárokem 1, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí ve směsi s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

22. Anthracyklinglykosid vzorce I jak je definován v nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, pro použití jako protinádorové činidlo.

23. Způsob pro výrobu 8-fluoranthracyklinonu vzorce II, ve kterém  $R_1$  má význam uvedený v nároku 1, kde epoxyalkohol vzorce V

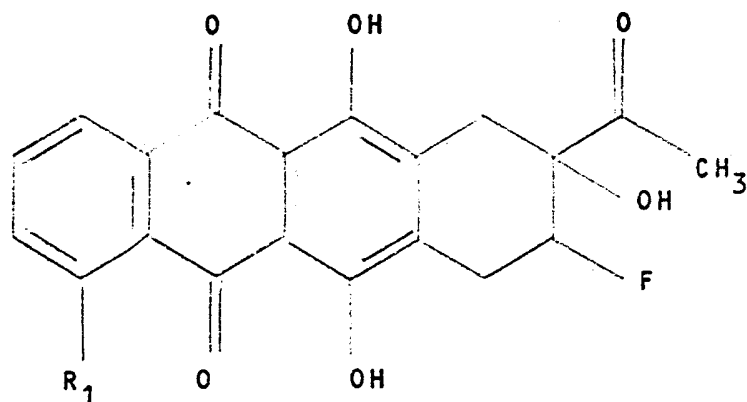


ve kterém  $R_1$  je jak bylo shora definováno, je oxidován na odpovídající epoxyketon vzorce VI



ve kterém  $R_1$  má shora uvedený význam, ten byl uveden do

reakce s nukleofilním fluorovým generátorem k získání odpovídajícího fluorhydroxyketonu vzorce VII



/VII/

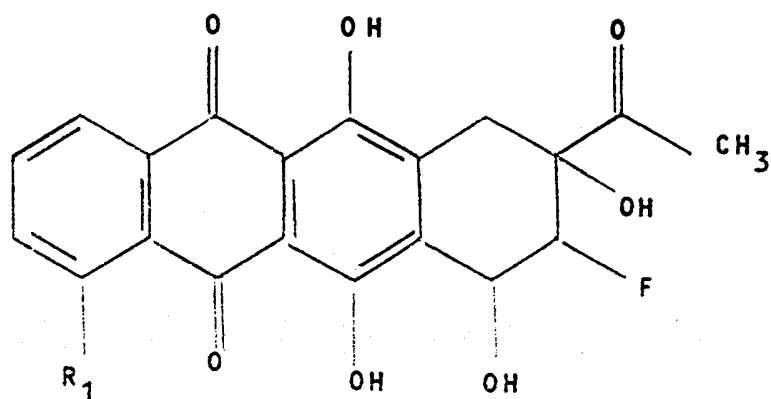
který byl přeměněn na odpovídající 8-fluoranthracynon vzorce II brominací a solvolýzou a, je-li to výhodné, s chráněním ketoskupiny.

24. Způsob jak je nárokován v nároku 23, vyznačený tím, že epoxyalkohol vzorce V je oxidován v přítomnosti dimethylsulfoxidu nebo chrom-pyridinových komplexů.

25. Způsob jak je nárokován v nárocích 23 a 24, vyznačený tím, že otevření oxiranového kruhu epoxyketonu vzorce VI je uskutečněna hydrofluor kyselými pyridinovými komplexy.

26. Způsob jak je nárokován v nárocích 23 až 25, vyznačený tím, že fluorhydroxyketon VII rozpuštěný v karbon-tetrachloridu je uveden do reakce s bromem pod zpětným chladičem v přítomnosti radikálového iniciátoru a rozpuštěný ve vodě.

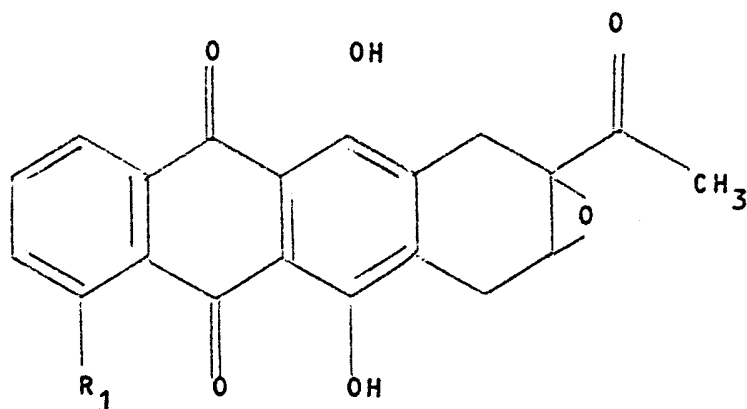
27. Sloučenina obecného vzorce II



/III/

kde  $R_1$  má význam jak je definován v nároku 1.

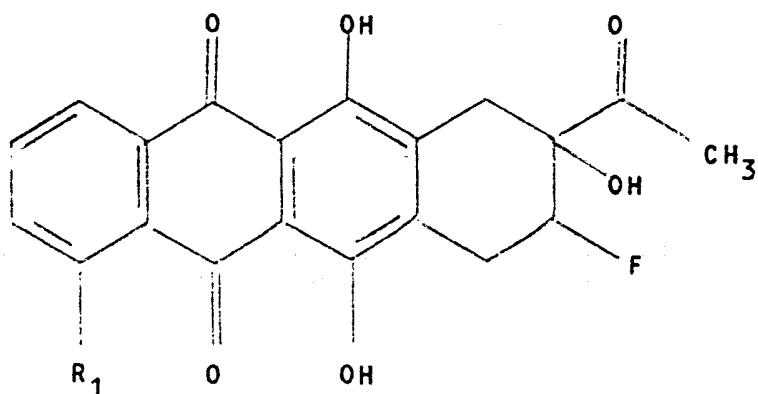
28. Sloučenina obecného vzorce VI



/VI/

kde  $R_1$  má význam jak je definován v nároku 1.

29. Sloučenina obecného vzorce VII

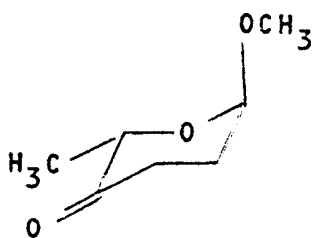


/VII/

kde  $R_1$  má význam jak je definován v nároku 1.

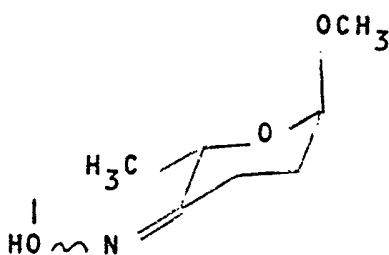
30. Způsob pro výrobu sloučenin IIIa a IIIe jak definováno v nároku 12, vyznačený tím, že sestává

a/ reagováním methyl-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-glycero-hexoxy-pyranosid-4-ulosy vzorce VIII



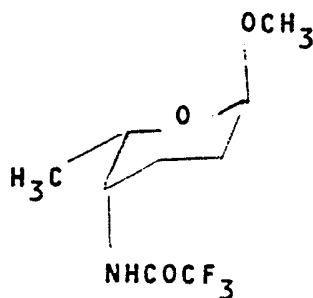
/VIII/

s hydroxylaminem nebo jeho kyselou adiční solí k vytvoření směsi syn a anti-oximů vzorce IX

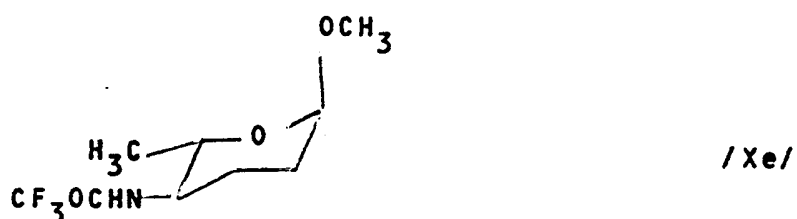


/IX/

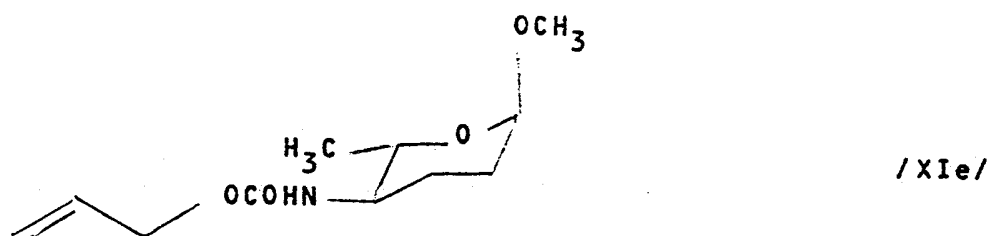
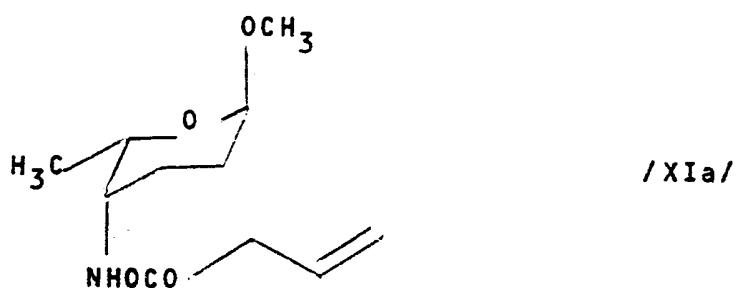
b/ redukováním zmíněné směsi, po chránění vytvořené aminoskupiny trifluoracetylovou skupinou a oddělením 4-N-trifluoracetylovaných epimerů vzorce Xa a Xe



/Xa/

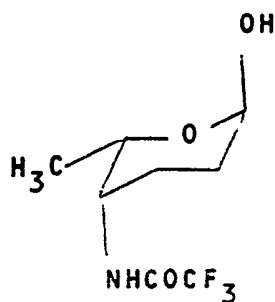


nebo je-li to výhodné, chráněním aminoskupiny allyloxykarbonylovou skupinou a pak oddělením 4-N-allyloxykarbonylovaných epimerů vzorce XIa a XIe

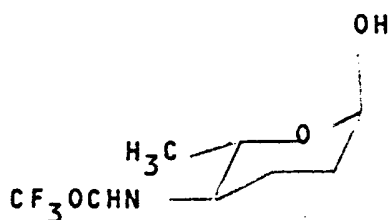


c/ jako alternativa shora zmíněného, uvedením do reakce methyl-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-glycero-hexoxypyranodis-4-ulosy vzorce VIII s redukčním činidlem v přítomnosti amoniových solí chránících takto vytvořenou aminoskupinu pomocí tri-fluoracetylové skupiny nebo, jestliže je to výhodné, s allyloxykarbonylovou skupinou a oddělením epimerů vzorce Xa a Xe nebo XIa a XIe;

d/ přeměněním každého epimeru Xa a Xe na odpovídající 1-hydroxyderiváty vzorce XIIa a XIIe

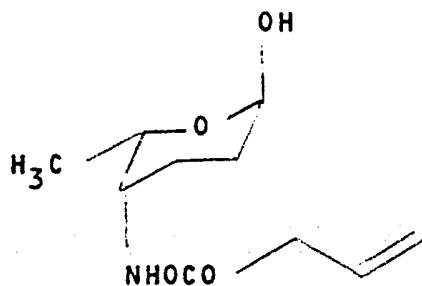


/ XIIa/

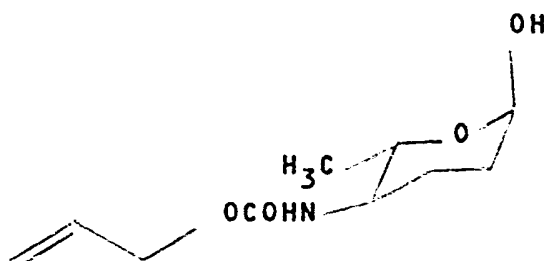


/XIIe/

nebo, je-li to výhodné, přeměněním epimerů XIa a XIe na odpovídající 1-hydroxyderiváty vzorce XIIIa a XIIIe



/XIIIa/



/XIIIe/

e/ přeměněných zmíněných 1-hydroxyderivátů vzorce XIIa a XIIe nebo XIIIa a XIIIe do odpovídajících sloučenin vzorce IIIa a IIIe, ve kterých X je chlor a  $R_2$  má význam jak definováno v nároku 10, nebo je-li to výhodné, pře-

měněním zmíněných 1-hydroxyderivátů XIIa a XIIe nebo XIIIa a XIIIe na odpovídající sloučeniny vzorce IIIa a IIIe, ve kterých X je p-nitrobenzoyloxyskupina a R<sub>2</sub> je jak definováno v nároku 12.

31. Způsob jak je nárokován v nároku 30, vyznačený tím, že ve stupni b/ redukce je provedena s boranem v tetrahydrofuranu, toluenu nebo dioxanu při teplotě mezi -20 °C a 20 °C.

32. Způsob jak je nárokován v nároku 30, vyznačený tím, že ve stupni e/ redukce je provedena s kyanoborohydridem sodným v přítomnosti acetátu amoného nebo chloridu amoného v tetrahydrofuranu, diethyletheru, methanolu nebo ethanolu při teplotě mezi -20 °C a 20 °C.

33. Způsob jak je nárokován v nárocích 30 až 32, vyznačený tím, že získaná redukovaná směs je uvedena do reakce s anhydridem kyseliny trifluoroctové v karbontetrachloridu nebo diethyletheru v přítomnosti organické zásady k získání směsi N-trifluoracetylovaných derivátů, které po chromatografickém oddělení umožňuje, aby byly získány sloučeniny vzorce Xa a Xe.

34. Způsob jak je nárokován v nárocích 30 až 32, vyznačený tím, že redukovaná směs je uvedena do reakce s allylkarbonátem v tetrahydrofuranu v přítomnosti pyridinu nebo triethylaminu při teplotě mezi -20 °C a 20 °C k získání směsi N-allyloxykarbonylovaných derivátů, které po chromatografickém oddělení umožňuje, aby byly získány sloučeniny vzorce XIa a XIe.

35. Způsob jak je nárokován v nárocích 30 až 34, vyznačený tím, že stupeň d/ je proveden zahříváním každého methylglykosidového epimeru Xa a Xe nebo XIa a XIe s 5% až 30% vodným roztokem kyseliny octové nebo kyseliny chlorovodíkové k získání 1-hydroxyepimerových derivátů vzorce XIIa a XIIe nebo XIIIa a XIIIe.

36. Způsob jak je nárokován v nárocích 30 až 34, vyznačený tím, že stupeň e/ je proveden uvedením do reakce každého 1-hydroxyepimerových derivátů vzorce XIIa a XIIe nebo XIIIa a XIIe nejprve s kyselinou trifluoroctovou při 0 °C přes noc a pak s plynnou kyselinou chlorovodíkovou k získání epimerů vzorce IIIa a IIIE, ve kterých X je chlor a R<sub>2</sub> má význam jak bylo definováno shora.

37. Způsob jak je nárokován v nárocích 30 a 35, vyznačený tím, že stupeň e/ je proveden uvedením do reakce každého 1-hydroxyepimerového derivátu vzorce XIIa a XIIe nebo XIIIa a XIIe s p-nitrobenzylchloridem v pyridinu nebo dimethylformaldehydem nebo dimethylsulfoxidem v přítomnosti organické zásady k získání epimerů vzorce IIIa a IIIE, ve kterém X je p-nitrobenzoyloxyskupina a R<sub>2</sub> má význam jak bylo shora definováno.

38. Sloučenina vzorce IIIa, kde X je chlor a R<sub>2</sub> je trifluoracetamidová skupina.

39. Sloučenina vzorce IIIE, kde X je chlor a R<sub>2</sub> je trifluoracetamidová skupina.

40. Sloučenina vzorce IIIa, kde X je p-nitrobenzoyloxyskupina a R<sub>2</sub> je trifluoracetamidová skupina.

41. Sloučenina vzorce IIIE, kde X je p-nitrobenzoyloxyskupina a R<sub>2</sub> je trifluoracetamidová skupina.

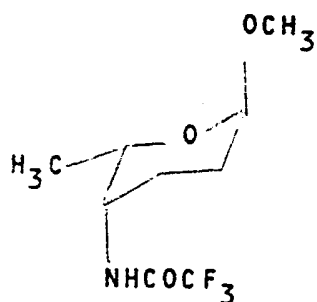
42. Sloučenina vzorce IIIa, kde X je chlor a R<sub>2</sub> je allyloxykarboxyamid skupina.

43. Sloučenina vzorce IIIE, kde X je chlor a R<sub>2</sub> je allyloxykarboxyamid skupina.

44. Sloučenina vzorce IIIa, kde X je p-nitrobenzoyloxyskupina a R<sub>2</sub> je allyloxykarboxyamid skupina.

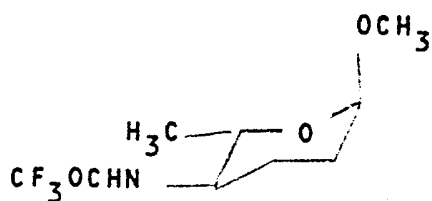
45. Sloučenina vzorce IIIe, kde X je p-nitrobenzoyloxyskupina a  $R_2$  je allyloxykarboxyamid skupina.

46. Sloučenina vzorce Xa



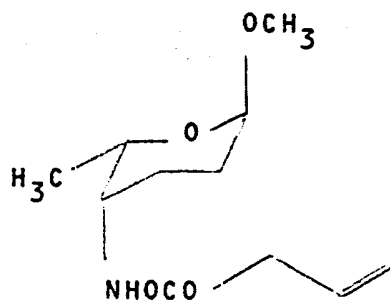
/Xa/

47. Sloučenina vzorce Xe



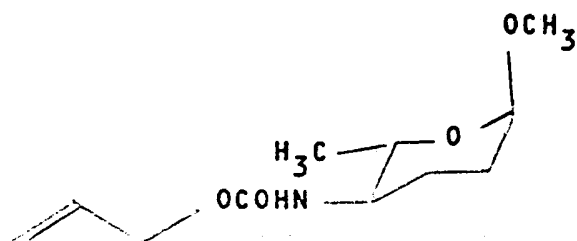
/Xe/

48. Sloučenina vzorce XIa



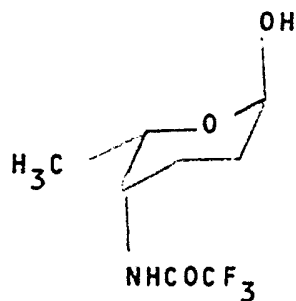
/XIa/

49. Sloučenina vzorce XIe



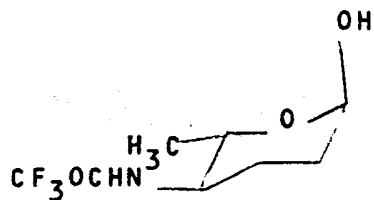
/XIe/

50. Sloučenina vzorce XIIa



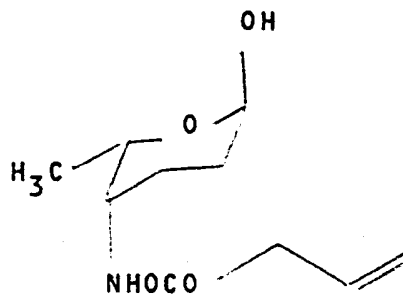
/XIIa/

51. Sloučenina vzorce XIIe



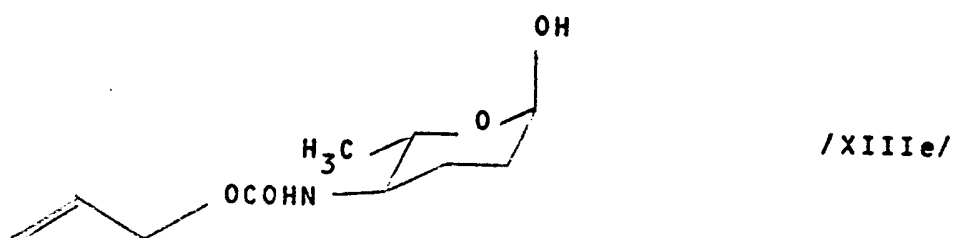
/XIIe/

52. Sloučenina vzorce XIIIa



/XIIIa/

53. Sloučenina vzorce XIIIe



54. Therapeutické přípravky s protinádorovou aktivitou vyznačené tím, že sestávají jako z aktivního principu z jedné nebo více sloučenin vzorce I nebo jejich terapeuticky přijatelných solí ve směsi s inertními ředidly a vehikuly.

*Zdeňka Korejzová*  
JUDr. Zdeňka KOREJZOVÁ  
advokátka