



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 727148

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 17.11.76 (21) 2420456/23-04

(23) Приоритет — (32) 18.11.75

(31) 47559/75 (33) Великобритания

Опубликовано 05.04.80. Бюллетень № 13

Дата опубликования описания 05.04.80

(51) М. Кл.²

С 07 Н 15/24//
А 61 К 31/70

(53) УДК 547.09.07
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Федерико Аркамоне, Луиджи Бернарди, Пьетро Джардино
и Аурелио Ди Марко
(Италия)

(71) Заявитель

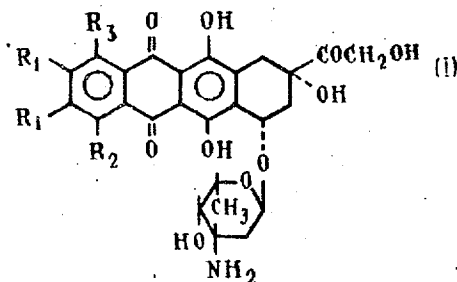
Иностранная фирма
"Сочиета Фармасьюттичи Италия с.п.А."
(Италия)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ХЛОРГИДРАТА
ДАУНОАМИНИЛАНТРАЦИКЛИНОВ

Изобретение относится к способу получения новых производных дауноамилилантрациклина, обладающих противоопухолевым действием.

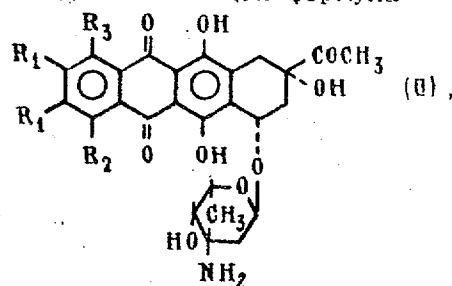
Цель изобретения — получение новых соединений, расширяющих ассортимент средств воздействия на живой организм.

Предлагается основанный на известных реакциях бромирования производных дауномицина и гидролиза полученных 14-бромпроизводных с помощью формиата натрия [1] способ получения хлоргидрата дауноамилилантрациклинов общей формулы



где а) R_1 — водород, R_2 и R_3 — одинаковые, водород, метил, метокси, хлор или бром,

б) R_2 и R_3 оба представляют собой водород, R_1 — водород, метил, метокси, хлор или бром, заключающийся в том, что соединение общей формулы



где R_1 , R_2 и R_3 имеют значения, указанные выше, бромируют в среде инертного органического растворителя, образовавшееся 14-бромпроизводное подвергают гидролизу путем обработки водным раствором формиата натрия и полученный раствор выдерживают при 25°C с последующей обработкой полученного основания хлористым водородом.

Целевой продукт выделяют известными приемами.

Новые соединения отличаются активным подавлением роста злокачественных или трансформированных клеток, в частности, их можно сравнить с хорошо

известным противораковым препаратом — адриамицином.

Адриаицин — торговое наименование, в приводимых ниже примерах его применяют для обозначения доксорубина, или 14-оксидаунорубина.

Пример 1. Хлоргидрат 4-деметоксиадриаицина (формулы I, где $R_1 = R_2 = R_3 = H$).

К 1 г (1,87 ммоль) хлоргидрата 4-деметоксидауномицина в 14 мл метанола и 38 мл диоксана добавляют 1 мл этилортоформиата. Раствор выдерживают при 10°C, после чего к нему приливают 1,96 ммоль брома в 3 мл хлороформа и 1,17 ммоль 2,5 н. раствора хлористого водорода в метаноле. Через 1 ч. раствор выливают в смесь 100 мл петролейного эфира и 200 мл диэтилового эфира. Осадок растворяют в 150 мл диоксана и 150 мл 0,25 н. раствора бромистоводородной кислоты. Раствор выдерживают в течение ночи при 25°C, после чего к нему приливают раствор 11 г формиата натрия в 110 мл воды. Полученный красный раствор выдерживают в течение 24 ч при 25°C, а затем выпаривают в вакууме. Остаток смывают 200 мл смеси хлороформ — метанол (13:6 по объему). Этот раствор промывают 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия и затем водой. Отогнав хлороформ, получают остаток, к которому добавляют эквивалентное количество хлористого водорода. После фильтрования получают 0,65 г целевого продукта, т.пл. 186–188°C.

Пример 2. Хлоргидрат 4-деметокси-2,3-диметиладриаицина (формулы I, где $R_2 = R_3 = H$, $R_1 = CH_3$).

Все, как в примере 1, но применяют 1 г 4-деметокси-2,3-диметиладуномицина. Получают 0,55 г хлоргидрата 4-деметокси-2,3-диметиладриаицина, т.пл. 205–207°C.

Пример 3. Хлоргидрат 4-деметокси-1,4-диметиладриаицина (формулы I, где $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = CH_3$).

Аналогично примеру 1, но применяя 1,5 г 4-деметокси-1,4-диметиладуномицина, получают 0,64 г хлоргидрата 4-деметокси-1,4-диметиладриаицина.

Пример 4. Хлоргидрат 4-деметокси-1,4-дихлорадриамицина (формулы I, где $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = Cl$).

Все, как в примере 1, но применяют 1 г 4-деметокси-1,4-дихлордауномицина. Получают 0,6 г хлоргидрата 4-деметокси-1,4-дихлорадриамицина.

Пример 5. Хлоргидрат 4-деметокси-2,3-дихлорадриамицина (формулы I, где $R_2 = R_3 = H$, $R_1 = Cl$).

Аналогично примеру 1, но используя 1,1 г 4-деметокси-2,3-дихлордауномицина, получают 0,42 г хлоргидрата 4-деметокси-2,3-дихлорадриамицина.

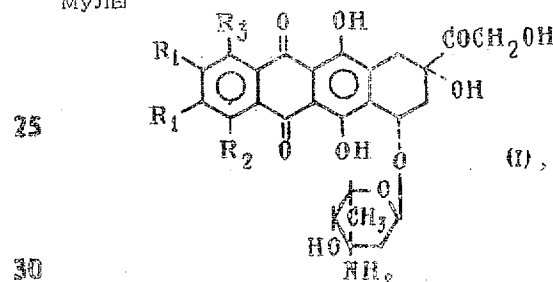
Биологическое действие 4-деметоксиадриаицина на культивируемые Хе-Ла клетки по сравнению с адриаицином показано в таблице (данные выражены в виде 50%-ной дозы подавления, мкг/мл, в разное время).

Исследуемое соединение	LD ₅₀		
	2 ч	8 ч	24 ч
4-Деметокси-адриаицин	1,5	0,34	0,14
Адриаицин	125	28	12,5

4-Деметоксиадриаицин действует в 100 раз сильнее, чем адриаицин при подавлении образования колоний Хе-Ла клеток "in vitro".

Формула изобретения

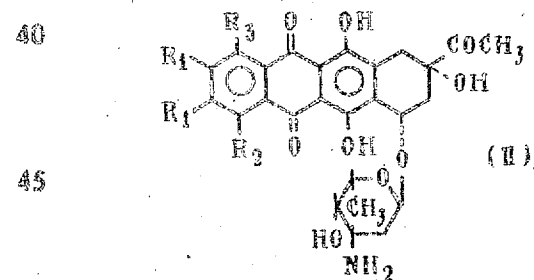
Способ получения хлоргидрата дауноаминилантаграциклинонов общей формулы



где а) R_1 — водород, R_2 и R_3 — одинаковые, водород, метил, метокси, хлор или бром,

б) R_2 и R_3 оба представляют собой водород, R_1 — водород, метил, метокси, хлор или бром,

отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R_1 , R_2 и R_3 имеют значения, указанные выше, бромруют в среде инертного органического растворителя, образовавшееся 14-бромпроизводное подвергают гидролизу путем обработки водным раствором формиата натрия и полученный раствор выдерживают при 25°C с последующей обработкой полученного основания хлористым водородом.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе
1. Патент СССР по заявке
№ 2523451/23-04, кл. С 07 Н 15/24,
26.09.75.

ЦИНИПИ Заказ 701/46

Тираж 495

Подписное

Филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4