



Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **245**

(51) **6 C07H 15/252, C07C 50/36,
A61 K 31/70**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К ПАТЕНТУ

(21) 97000445

(22) 01.08.95

(31) MI 94 A 001696

(32) 04.08.94

(33) IT

(46) 06.08.2001, Бюл.№2 (22)

(86) PCT/EP 95/03061, 01.08.95

(72) Фабио Анимати, Федерико Аркамоне, Джузеппе Джаннини, Паола Ломбарди (IT),
Эдит Монтеагудо (AR)

(71)(73) А. Менарини Индустрије Фармасаеутике Ријуните С.Р.Л. (IT), Бристоль-Мейерз
Сквибб С.П.А. (IT)

(56) 1. RU 2015958 C1, 15.07.94.

2. EP 0457215 A1, 21.11.91.

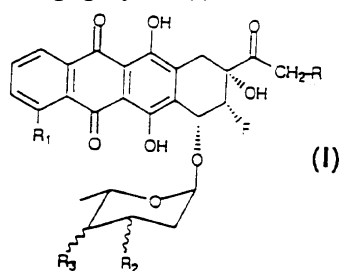
3. WO 85/01726, A1, 19.10.89.

4. Pure and Appl. Chem., V. 66, №10-11, 1994, pp.2319-2322.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства, Москва, Медицина, 1985, т.2, с.458-460.

(54) 8-ФТОРАНТРАЦИКЛИНЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

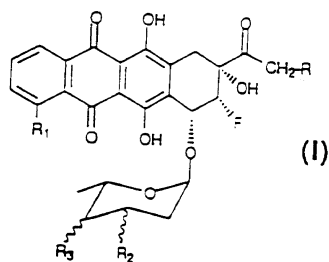
(57) Описаны 8-фторантрациклины формулы (I),



имеющие цисстереохимию между группами 8-F и 9-ОН и проявляющие противоопухолевую активность. Описаны также способ получения заявленных соединений и содержащие их фармацевтические композиции.

Область техники, к которой относится изобретение

Описаны гликозидные производные 8-фторантрациклинона общей формулы (I):



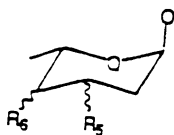
где:

R выбран из группы, состоящей из H, OH, OR₄, где R₄ выбран из группы, состоящей из CHO, COCH₃, ацильного производного, содержащего до 6 углеродных атомов;

R₁ выбран из группы, состоящей из H, OH, OCH₃;

R₂ выбран из группы, состоящей из H, OH, NH₂;

R₃ выбран из группы, состоящей из H, OH, NH₂, остатка формулы (A)



где R₅ и R₆, одинаковые или разные, выбраны из группы, состоящей из H, OH, NH₂, и символ (~~~~) означает, что заместители R₂, R₃, R₅ и R₆ могут находиться в осевой или экваториальной конфигурации;

и где группы 8-R и 9-OH находятся в положении цис;

их фармацевтически приемлемые соли, способы их получения и содержащие их фармацевтические композиции.

Уровень техники

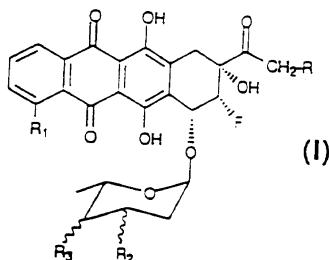
Даунорубицин (дауномицин) и 4-деметоксидаунорубицин (идарубицин) и их производные, содержащие гидроксильную боковую цепь (доксорубицин), являются гликозидами, обладающими хорошо известными противоопухолевыми свойствами; их получение и применение уже описаны (F. Arcamone "Doxorubicin Anticancer Antibiotics" Medinal Chemistry Series Vol. 17, Academic press, 1981).

8-фторантрациклины - это класс антрациклинов, уже известных (см., например, EP-A-0436474; EP-A-0457215; WO 95/09173) их более высокими активностью и избирательностью, по сравнению с соответствующими нефторированными соединениями.

Теперь неожиданно обнаружено (и это является объектом настоящей заявки), что, когда два заместителя 8-R и 9-OH имеют пне-стереохимию, то соответствующие производные необычайно более активны, в частности в отношении опухолевых клеток, стойких к уже известным соединениям.

Подробное описание изобретения

В соответствии с настоящим изобретением предлагаются гликозидные производные 8-фторантрациклинона общей формулы



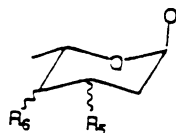
где:

R выбран из группы, состоящей из H, OH, OR₄, где R₄ выбран из группы, состоящей из CHO, COCH₃, ацильного производного, содержащего до 6 (углеродных атомов);

R₁ выбран из группы, состоящей из H, OH, OCH₃;

R₂ выбран из группы, состоящей из H, OH, NH₂;

R₃ выбран из группы, состоящей из H, OH, NH₂ остатка формулы (A)



где R₅ и R₆, одинаковые или разные, выбраны из группы, состоящей из H, OH, NH₂, и символ (~~~~) означает, что заместители R₂, R₃, R₅ и R₆ могут находиться в осевой или экваториальной конфигурации;

и где группы 8-F и 9-OH находятся в положении цис;

их фармацевтически приемлемые соли, способы их получения и содержащие их фармацевтические композиции.

Более конкретно, в соответствии с настоящим изобретением предлагаются следующие соединения:

- 1) 4-деметокси-8-(R)-фтордаунорубицин
(1: R = R₁ = H; R₂ = NH₂; R₃ = OH),
- 2) 4-деметокси-8-(R)-фтор-3-дезамино-4'-дезоксид-4'-амино-даунорубицин (1: R = R₁ = R₂ = H; R₃ = NH₂),
- 3) 3-деметокси-8-(R)-фтор-3'-дезамино-4'-дезоксид-4'-эпиаминодаунорубицин (1: R = R₁ = R₂ = H; R₃ = NH₂),
- 4) 4-деметокси-8-(R)-фтор-4'-эпидаунорубицин (1: R = R₁ = H; R₂ = NH₂; R₃ = OH),
- 5) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(дауносами-нилфукозил)даунорубицинон (1: R = R₁ = H; R₃ = A; R₆ = R₆ = OH; R₅ = NH₂),
- 6) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(дауносами-нилрамнозил)даунорубицинон (1: R = R₁ = H; R₃ = A; R₂ = R₆ = OH; R₅ = (NH₂),
- 7) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(2'', 3'', 4''-три-дезоксид-4''-аминозапиранозилфукозил)даунорубицинон (1: R = R₁ = R₅ = H; R₂ = A; R₂ = OH; R₆ = NH₂),
- 8) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(2'', 3'', 4''-три-дезоксид-4''-аминозапиранозилрамнозил)даунорубицинон (1: R = R₁ = R₅ = H; R₃ = a; R₂ = OH; R₆ = NH₂),
- 9) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(фукозил-4'-О-фукозил)даунорубицинон (1: R = R₁ = H; R₃ = A; R₂ = R₅ = R₆ = OH),
- 10) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(фукозил-4'-О-рамнозил)даунорубицинон (1: R = R₁ = H; R₃ = A; R₂ = R₅ = R₆ = OH),
- 11) 8-(R)-фтордаунорубицин (1: R = H; R₁ = OCH₃; R₂ = H₂; R₃ = OH),
- 12) 8-(R)-фтор-3'-дезамино-4'-дезоксид-4'-аминодаунорубицин (1: R = R₂ = H; R₁ = OCH₃; R₃ = NH₂),
- 13) 8-(R)-фтор-3'-дезамино-4'-дезоксид-4'-эпиаминодаунорубицин (1: P = R₂ = H; R₁ = OCH₃; R₃ = NH₂),
- 14) 8-(R)-фтор-4'-эпидаунорубицин (1: R = H; R₁ = OCH₃; R₂ = NH₂; R₃ = OH),
- 15) 8-(R)-фтор-7-(дауносаминилфукозил)даунорубицинон (1: R = H; R₁ = OCH₃; R₃ = A; R₂ = R₆ = OH; R₅ = NH₂),
- 16) 8-(R)-фтор-7-(дауносаминилрамнозил)даунорубицинон (1: R = H; R₁ = OCH₃; R₃ = A; R₂ = R₆ = OH; R₅ = NH₂),
- 17) 8-(R)-фтор-7-(2'', 3'', 4''-тридезоксид-4''-аминозапиранозилфукозил)даунорубицинон (1: R = R₅ = H; R₁ = OCH₃; R₃ = A; R₂ = OH; R₆ = NH₂),
- 18) 8-(R)-фтор-7-(2'', 3'', 4''-тридезоксид-4''-аминозапиранозилрамнозил)даунорубицинон (1: R = R₅ = H; R₁ = OCH₃; R₃ = A; R₂ = OH; R₆ = NH₂),

19) 8-(R)-фтор-7-(фукозил-4'-О-фукозил) даунорубицинон (1: R = H; R₁ = OCH₃; R₃ = A; R₂ = R₅ = R₆ = OH);

20) 8-(R)-фтор-7-(фукозил-4'-о-рамнозил) даунорубицинон (1: R = H; R₁ = OCH₃; R₃ = A; R₂ = R₅ = R₆ = OH),

21) 4-деметокси-8-(R)-фтордоксорубицин и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₃ = OH; R₁ = H; R₂ = NH₂),

22) 4-деметокси-8-(R)-фтор-3'-дезамино-4'-диокси-4'-аминодоксорубицин и его сложные эфиры по C-14 (1: R = PH; R₁ = R₂ = H; R₃ = NH₂),

23) 4-деметокси-8-(R)-фтор-3'-дезамино-4'-диокси-4'-эпиаминодоксорубицин и его сложные эфиры по C-14 (1: R = OH; R₁ = R₂ = H; R₃ = NH₂),

24) 4-деметокси-8-(R)-фтор-4'-эпидоксорубицин и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₃ = OH; R₁ = H; R₂ = NH₂),

25) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(дауносами-нилфукозил)доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = R₆ = OH; R₃ = A; R₁ = H; R₅ = NH₂),

26) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(дауносами-нилрамнозил)доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = R₆ = OH; R₃ = A; R₁₀ = H; R₅ = NH₂),

27) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(2'', 3'', 4'' -тридеокси-4''-аминоэзапиранозилфукозил) доксо-рубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = OH; R₃ = A; R₁ = R₅ = H; R₆ = NH₂),

28) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(2'', 3'', 4'' -тридеокси-4''-аминоэзапиранозилрамнозил) док-сорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = OH; R₃ = A; R₁ = R₅ = H; R₆ = NH₂),

29) 4-деметокси-8-(P)-фтор-7-(фукозил-4'-О-фукозил) доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = R₅ = R₆ = OH; R₃ = A; R₁ = H),

30) 4-деметокси-8-(R)-фтор-7-(фукозил-4'-О-рамнозил)доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = R₆ = OH; R₃ = A; R₁ = H),

31) 8-(R)-фтордоксорубицин и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₃ = OH; R₁ = OCH₃; R₂ = NH₂),

32) 8-(R)-фтор-3'-дезамино-4'-дезоксидокси-4'-аминодоксорубицин и его сложные эфиры по C-14 (1: R = PH; R₁ = OCH₃; R₂ = H; R₃ = NH₂),

33) 8-(R)-фтор-3'-дезамино-4'-дезоксидокси-4'-эпиаминодоксорубицин и его сложные эфиры по C-14 (1: R = OH; R₁ = OCH₃; R₂ = H; R₃ = NH₂),

34) 8-(R)-фтор-4'-эпидоксорубицин и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₃ = OH; R₁ = OCH₃; R₂ = NH),

35) 8-(R)-фтор-7-(дауносаминилфукозил) доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = R₆ = OH; R₁ = OCH₃; R₃ = A; R₅ = NH₂),

36) 8-(R)-фтор-7-(дауносаминилрамнозил) доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = R₆ = OH; R₃ = A; R₁ = OCH₃; R₅ = NH₂),

37) 8-(R)-фтор-7-(2'', 3'', 4'' - тридезоксидокси-4''-амино-эзапиранозилфукозил)доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = OH; R₁ = OCH₃; R₃ = A; R₅ = H; R₆ = NH₂),

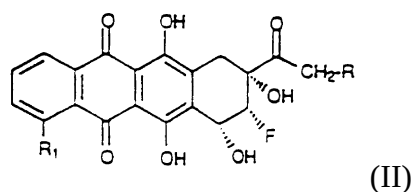
38) 8-(R)-фтор-7-(2'', 3'', 4''-тридиокси-4''-аминоэзапиранозил-рамнозил)доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = OH; R₁ = OCH₃; R₃ = A; R₅ = H; R₆ = NH₂),

39) 8-(R)-фтор-7-(фукозил-4'-О-фукозил) доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = R₅ = R₆ = OH; R₃ = A; R₁ = OCH₃),

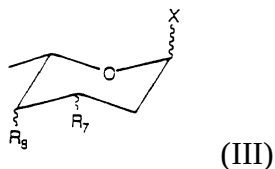
40) 8-(R)-фтор-7-(фукозил-4'-О-рамнозил) доксорубицинон и его сложные эфиры по C-14 (1: R = R₂ = R₅ = R₆ = OH; R₁ = OCH₃; R₃ = A).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли получают способом, включающим следующие стадии.

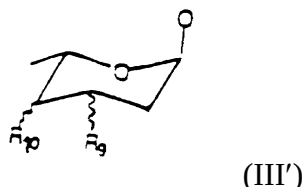
Осуществляют конденсацию между 8-фторантрациклиноном формулы (II):



где R и R₁ - такие, как указаны выше, и соединением формулы (III)



где X представляет уходящую группу, способную создавать (в условиях конденсации) устойчивый карбокатион, который может взаимодействовать с гидроксилом в положении С-7 соединения (II). Такую уходящую группу целесообразно выбирать из тех групп, которые используют в реакциях гликозидирования (например, галоген, пара-нитробензоилоксигруппа); R₇ представляет Н или группу ОН или NH₂, подходящим образом защищенную; R₈ представляет Н или группу ОН или NH, подходящим образом защищенную, или остаток формулы (III'):

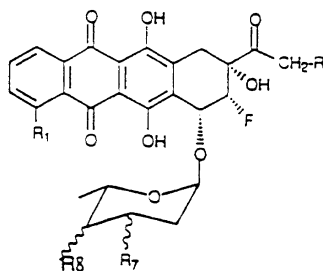


где R₉ и R₁₀, одинаковые или разные, выбраны из Н, ОН и NH₂, подходящим образом защищенных.

Группы ОН защищают пара-нитробензоатом или аллилоксикарбонилем.

Группы NH₂ защищают аллилкарбоксиамидом или трифторацетамидом.

Символ (~~~~) означает, что заместители R₇, R₈, R₉, R₁₀ могут находиться в осевой и/или экваториальной конфигурации. Конденсация между соединениями (II) и (III) дает гликозид формулы (IV)



Реакцию гликозидирования осуществляют в органическом растворителе в присутствии конденсирующего агента. Конденсирующими агентами являются, например, трифторметансульфат серебра, перхлорат серебра, смеси оксида или бромида ртути, галогенида бора, ионообменной смолы, такой, как Амберлит.

Предпочтительно реакцию гликозидирования осуществляют с использованием инертного органического растворителя, такого, как бензол, толуол, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, хлороформ, метиленхлорид или дихлорэтан и их смеси.

Температуру реакции можно изменять в пределах между -40°C и 40°C, предпочтительно между -20°C и 20°C, а необходимое для реакции время может колебаться между 5 минутами и 2 часами.

В реакционной смеси может присутствовать обезвоживающее средство, такое, как активированные молекулярные сита.

Во время реакции или в ее конце к реакционной смеси может быть добавлено органическое основание, такое, как пиридин, коллидин, триэтиламин.

Удаление защитных групп с групп OH и/или NH₂ в соединениях формулы (IV), чтобы получить целевые соединения формулы (I), можно изменять в соответствии с использованной защитной группой.

Когда R₇ и/или R₈ и/или R₉ и/или R₁₀ (одинаковые или разные) представляют группу NH₂, защищенную трифторацетамидом, и/или группу OH, защищенную паранитробензоатом, то реакцию удаления защиты осуществляют в полярном растворителе, таком, как вода, метанол, этанол, пиридин, диметилформамид или их смеси, в присутствии стехиометрического или избыточного количества неорганического основания, такого, как NaOH, KOH, LiOH, Ba(OH)₂ и их карбонаты. Температура реакции может колебаться в пределах от 0°C до 50°C, а время реакции - от 3 часов до 3 дней.

Когда R₇ и/или R₈ и/или R₉ и/или R₁₀ (одинаковые или разные) представляют группу NH₂, защищенную аллилкарбоксиамидом, и/или группу OH, защищенную аллилоксикарбонатом, то реакцию удаления защиты осуществляют в инертном растворителе и в присутствии металлического комплекса, такого, как (тетракистрифенилфосфин) палладий, как описано, например, в Tetrahedron Letters, 30 (1989), 3773 или (тетракарбонил)никель, как описано, например, в J. Org. Chem. 38 (1973) 3233.

При желании соединения формулы (I), где R₁, R₂ и R₃ - такие, как указаны выше, и R представляет группу OH, могут быть получены из гликозидов формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, где R₁, R₂ и R₃ и символ (~~~~) - такие, как указаны выше, и R представляет H, путем бромирования атома углерода в положении 14 бромом в хлороформе с последующим гидролизом полученных описанным образом 14-бромпроизводных с формиатом натрия при комнатной температуре в течение 48 часов.

Тот же самый продукт может быть получен также путем бромирования атома углерода в положении 14 (в соответствии с описанной выше процедурой) агликона формулы (II), где R₁ - такой, как указан выше, и R представляет H. Это соединение после гидролиза, которое преобразует R в группе OH, гликозидируют соединением формулы (III), определенным выше, путем осуществления такой, как описана выше, реакции гликозидирования для получения целевого продукта.

Если это является предпочтительным, гликозиды формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие фармацевтически приемлемые соли, например гидрохлориды, путем обработки хлороводородной кислотой в метаноле.

Другими объектами данной заявки являются 8-фторантрациклиноны формулы (II), где группы 8-F и 9-OH находятся взаимно в положении цис и где R и R₁ - такие, как указаны выше, и способ их получения.

Способ проиллюстрирован в прилагаемой схеме.

Первой стадией является бромфторирование аллилового спирта формулы (V), где R₁ - такой, как указан выше, для получения соединения формулы (VI).

Бромфторирование соединения (V) может быть осуществлено разными способами, описанными в литературе (например, Gazz. Chim. It. 121 (1991) 537-545; J.O.C. 58 (1993) 2791-2796), для бромфторирования алкенов.

Второй стадией является образование эпоксида из бромгидрина (VI) для получения соединения формулы (VII), где R₁ - такой, как указан выше. Реакция может быть осуществлена с использованием сильного основания в соответствии с известными способами, описанными в литературе в связи с этим типом реакции,

Третьей стадией является раскрытие эпоксидного цикла для получения продукта формулы (VII), где R₁ - такой, как указан выше. Способы осуществления реакции в этом случае тоже описаны в литературе, относящейся к раскрытию эпоксидного цикла с получением диода путем кислотного катализа, предпочтительно в смесях воды, минеральных кислот и инертных органических растворителей.

Четвертой стадией является реакция окисления диода (VIII) в гидроксикетон формулы (IX). Реакция окисления может быть осуществлена в соответствии с известными способами. Предпочтительными являются способы, включающие использование диметилсуль-

фоксида, как, например, реакция Моффата и тому подобное, или комплексов пиридин-хром, как, например, хлорхромат пиридиния.

Последней стадией является преобразование фторгидроксикетона формулы (IX) в соединение формулы (II). Это может быть осуществлено известными методами, как, например, бромирование и сольволиз, при необходимости с возможной защитой кетогруппы (Can. J. - Chem. 49 (1973) 2712; J.A.C.S. 98 (1976) 1969; J.A.C.S. 98 (1976) 1967).

Настоящее изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих в качестве активного начала антрациклингликозид формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Терапевтически активное количество соединения по настоящему изобретению (2-200 мг/м² поверхности тела, или 0,05-0,5 мг/кг массы тела, если продукт вводят внутривенно, или 10-200 мг/м² поверхности тела или 0,25-5 мг/кг массы тела в случае перорального введения) смешивают с инертным носителем. Могут быть использованы традиционные носители и композицию изготавливают известными методами.

Предпочтительными являются композиции, пригодные для внутривенного или перорального введения.

Соединения по настоящему изобретению полезны в лечении людей и животных. В частности, соединения по настоящему изобретению полезны в качестве противоопухолевых средств для введения терапевтически активных количеств соединения пациенту, проходящему лечение.

В частности, соединения проявили необычайную активность против плотных опухолей (например, опухоль яичника, молочной железы, легкого, матки), а также против тех, которые проявили стойкость к известным, обычно используемым противоопухолевым средствам.

Для лучшей иллюстрации (но без цели ограничения) изобретения даны следующие примеры.

ПРИМЕР I

9-(1'-Гидроксиэтил)-7, 10-дигидро-6, 11-дигидрокси-8-фтор-9-бром-5,1-нафтацендион (VI), R₁ = H)

К суспензии 9-(1'-гидроксиэтил)-7, 10-дигидро-6,11-дигидрокси-5,12-нафтацендиона ((V), R₁ = H) (9,4 г, 28 ммоль) в метиленхлориде (900 мл) э добавляли с перемешиванием при -5°C раствор дигидротетрабутиламмония (18,4 г при 55%, 33,6 ммоль) в метиленхлориде, после чего добавляли также при - 5°C (при этом реактор держали в темноте) N - бромсукцинимид (6,0 г, 3366 ммоль). Реакция длилась 5 часов. Больше время реакции не дает увеличения выхода. Добавляли 10%-ный раствор NaHCO₃ до получения нейтрального pH. Органическую фазу сушили на NaHCO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием CHCl₃ в качестве элюента.

Было получено 3,6 г (выход 29%) соединения (VI) (R₁ = H).

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,45 (3H, д); 3,0-3,5 (2H, кв); 3,2-3,4(2H, кв); 3,93 (1H, м); 5,4-5,6 (1H, д); 7,90 (2H, м); 8,30 (2H, м); 13,36 (1H, с); 13,46 (1H, с).

Аналогичным образом был получен 4-метокси-9-(1'-гидроксиэтил) -7, 10-дигидро-6, 11-дигидрокси-8-фтор-9-бром-5, 12-нафтацендион ((VI), R₁ = OCH₃)

ПРИМЕР II

9-(9-1'-Эпоксизтил)-7, 10-дигидро-6,11-дигидрокси-8-фтор-5,12-нафтацендион ((VII), R₁ = H)

Раствор 9-(1'-гидроксиэтил)-7,10-дигидро-6,11-дигидрокси-8-фтор-9-бром-5,12-нафтацендиона (3,6 г, 8.3 ммоль), полученный в соответствии с примером 1, в 5%-ной NaOH (16 мл) оставляли перемешиваться на 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 1 н. раствором HCl и продукт экстрагировали CHCl₃; органическую фазу сушили на Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очища-

ли путем флэш-хроматографии с использованием CHCl_3 в качестве элюента. Получили 1,6 г (выход 57%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,4 (ОН, д); 2,62-3,48 (2Н, кв); 2,9-3,1 (2Н, кв); 3,26-3,68 (2Н, м); 3,10 (1Н, м); 4,80-4,96 (11Н, д); 7,80 (2Н, м); 8,40 (2Н, м); 13,35 (1Н, с); 14,42 (1Н, с).

Аналогичным образом был получен 4-метокси-9-(9-1'-эпоксизтил) -7, 10-дигидро-6,11-дигидрокси-8-фтор-5, 12-нафтацендион ((VII), $R_1 = \text{OCH}_3$).

ПРИМЕР III

9-(1'-Гидроксиэтил) -7,10-дигидро- 6,9,11-тригидрокси-8-фтор-5,12-нафтацендион ((VIII), $R_1 = \text{H}$)

К раствору 9-(9-1'-эпоксизтил)-7,10-дигидро-8,11-дигидрокси-8-фтор-5,12-нафтацендиона (1,8 г, 4,7 ммоль), полученному в соответствии с примером II, в диоксане (700 мл) добавляли H_2O (700 мл) и затем, держа реактор в бане при 0°C , медленно капали в полученную смесь олеум. Закончив добавление олеума, давали температуре подняться до комнатной и перемешивали раствор в течение 6 часов. Добавляли к смеси NaHCO_3 до получения нейтрального pH и продукт экстрагировали CH_2Cl_2 . Органическую фазу, высушенную на Na_2SO_4 , выпаривали. В результате получили указанный в заголовке продукт (1,7 г, выход 100%).

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,40 (ОН, л); 2,8-3,1 (2Н, кв); 3,0-3,3 (2Н, кв); 4,05 (2Н, кв); 5,0-5,2 (1Н, кв); 7,80 (2Н, м); 8,30 (2Н, м); 13,30 (1Н, с); 13,22 (1Н, с).

Аналогичным образом был получен 4-метокси-9-(1'-гидроксиэтил) -7, 10-дигидро-6,9,11-тригидрокси-8-фтор-5, 12-нафтацендион ((VIII), $R_1 = \text{OCH}_3$).

ПРИМЕР IV

9-Ацетил-8(8Н)-фтор-7,10-дигидро-6,9,11 -тригидрокси-5,12-нафтацендион ((IX), $R_1 = \text{H}$).

9-(1'-Гидроксиэтил)-7,10-дигидро-6,9,11-тригидрокси-8-фтор-5,12-нафтацендион (1,7 г, 4,7 ммоль), полученный в соответствии с примером III, в безводных условиях растворяли в ДМСО (90 мл), после чего к раствору добавляли смесь пиридина (1,14 мл, 14,1 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,83 мл, 10,8 ммоль) в ДМСО (16 мл). К смеси добавляли уксусный ангидрид (4,44 мл, 47 ммоль) и раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем к раствору добавляли H_2O в результате чего в осадок выпадал целевой продукт.

Путем экстрагирования посредством CHCl_3 извлекали все еще, возможно, присутствующий в растворе дополнительный продукт. Полученный указанным образом продукт очищали путем флэш-хроматографии с использованием CHCl_3 в качестве элюента. В результате получили указанное в заголовке соединения (1,2 г, выход 70%).

ЯМР (CDCl_3 , δ): 2,48 (3Н, с); 3,18 (2Н, с); 3,1-3,6 (2Н, м); 3,90 (1Н, с); 5,2-5,4 (1Н, с); 7,82 (2Н, м); 8,38 (2Н, м); 13,34 (1Н, с); 13,36 (1Н, с).

Аналогичным образом был получен 4-метокси-9-ацетил-8(8Н), фтор-7,10-дигидро-6,9,11-тригидрокси-5,12-нафтацендион ((IX), $R_1 = \text{OCH}_3$),

ПРИМЕР V

9-Ацетил-8(8Н)-фтор-10-гидро-6,7(7Н), 9,11-тетрагидрокси-5,12-нафтацендион ((II), $R_1 = \text{H}$).

К находящейся в колбе, снабженной устройством Дина-Старка, суспензии 9-ацетил-8(8Н)-фтор-7,10-дигидро-6,9,11-тригидрокси-5,12-нафтацендиона (1,2 г, 3,3 ммоль), полученного в соответствии с примером IV, в безводном бензоле (200 мл) добавляли этиленгликоль (5 мл) и каталитическое количество паратолуолсульфоновой кислоты (60 мг, 0,3 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником при 120°C в течение 15 часов. Карбонильную функциональную группу в положении 13 защищали путем кетализации

(ацетализации) По окончании реакции повышали температуру до комнатной с выпадением в осадок продукта, который собирали и промывали водой.

Полученный продукт бромировали в положении 7 с РНРР и АІВ в CCl_4 путем нагревания с обратным холодильником при 120°C в потоке N_2 в течение 8 часов. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной, отфильтровывали осадок и раствор выпаривали. Остаток гидролизовали с трифторуксусной кислотой (240 мл) и водой (60 мл) путем нагревания с обратным холодильником в течение 1 часа. Температуру доводили до комнатной, а затем снижали до 7°C . Выпавший в осадок продукт промывали водой и высушивали. В результате получили смесь эпимеров в положении 7 ($a = 70\%$, $b = 30\%$). Целевой эпимер выделяли путем ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (312 мг, выход 24%).

ЯМР (CDCl_3 , δ): 2,50 (3H, c); 3,1-3,4 (2H, м); 3,85 (1H, д); 4,82 (1H, c); 5,04-5,22 (1H, кв); 5,50 (1H, м); 7,85 (2H, м); 8,40 (2H, м); 13,28 (1H, c); 14,54 (1H, c).

Аналогичным образом был получен 4-метокси-9-ацетил-8(8H)-фтор-10-гидро-6,7(7H), 9,11-тетрагидрокси-5,12-нафтацендион ((11), $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$),

ПРИМЕР VI

Защищенный 4-деметокси-8(P)-фтордауно-рубицин (IV, $\text{R} = \text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_7 = \text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{R}_8 = \text{p-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$)

К раствору 9-ацетил-8(8H)-фтор-10-гидро-6,7(7H), 9,11-тетрагидрокси-5,12-нафтацендиона (77 мг, 0,2 ммоль), полученного в соответствии с примером V, и защищенного дауносамина ((III), $\text{X} = \text{R}_8 = \text{OCOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$; $\text{R}_7 = \text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) (127 мг, 0,24 ммоль) в безводном метиленхлориде (40 мл) и безводном диэтиловом эфире (10 мл) добавляли молекулярные сита 4 А (1,2 г). К этому раствору, который держали при -10°C под струей безводного азота, добавляли триметилсилилтрифлат (107 мг, 0,48 ммоль). Реакцию проводили при -10°C в течение 30 минут. Раствор обрабатывали раствором aHCO_3 , органическую фазу экстрагировали, сушили на Na_2SO_4 и выпаривали. Полученный при этом неочищенный продукт очищали путем флэшхроматографии ($\text{CHCl}_3 + 1\% \text{iPrOH}$). Получили 61 мг (выход 40%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,2 (3H, д); 2,0 (2H, м); 2,5 (3H, д); 3,1-3,5 (2H, кв); 4,2-4,7 (5H, м); 5,0-5,3 (3H, м); 5,4-5,6 (2H, м); 5,8 (1H, c); 5,9 (1H, м); 7,8 (2H, м); 8,3 (6H, м); 13,7 (1H, c); 13,2 (1H, c).

Аналогичным образом был получен защищенный 8-(R)-фтор-даунорубицин (IV, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_7 = \text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{R}_8 = \text{p-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$).

ПРИМЕР VII

4-Деметокси-8-(R)-фтордаунорубицин-гидрохлорид ((1), $\text{R} = \text{R}_1 = \text{H}$; $\text{P}_2 = \text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, $\text{R}_3 = \text{OH}$)

Продукт, описанный в примере VI, необходимо подвергнуть двум реакциям удаления защиты для преобразования в соответствующее соединение 1.

Полученный в примере VI продукт (61 мг, 0,08 ммоль) суспендировали в смеси $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ и обрабатывали 0,5 М раствором K_2CO_3 для снятия защиты с гидроксигруппы в положении 4¹.

Полученный продукт обрабатывали Ph_3P , Тетракисом, 2-метилмасляной кислотой в CH_2Cl_2 в безводных условиях, в темноте и при комнатной температуре и после снятия защиты с аминогруппы в положении 3' получили целевое соединение (32 мг, 75%).

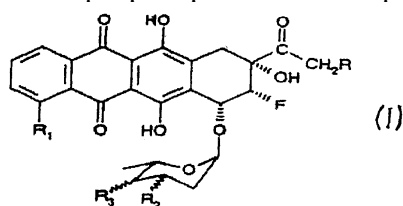
Солеобразование путем обработки этого соединения 0,01 н. раствором HCl дало указанное в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,3 (3H, д); 2,0-2,2 (2H, м); 2,5 (3H, c); 3,2-3,4 (2H, м); 3,6-3,8 (2H, м); 4,4-4,5 (1H, м); 5,2-5,4 (1H, м); 5,5 (1H, м); 5,5 (1H, м); 5,7 (1H, м); 8,0 (2H, c); 8,4 (2H, c).

Диалогичным образом был получен 8-(R)-фтордаунорубицин-гидрохлорид (1, $\text{R} = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$; $\text{R}_2 = \text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$; $\text{R}_3 = \text{OH}$).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гликозидные производные 8-фторантрациклинона формулы (I)



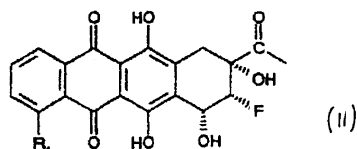
где:

R = H, R₁ = H, OCH₃, R₂ = H, NH₂, R₃ = OH, NH₂, символ (~~~~) означает, что заместители R₂, R₃ могут находиться в осевой или экваториальной конфигурации, и группы 8-F и 9-OH находятся в положении цис, или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения по п.1, представляющие собой:

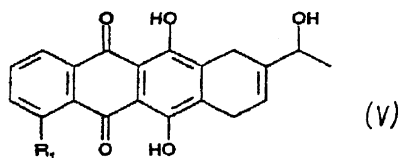
- 4-деметокси-8-(R)-фтордаунорубицин,
- 4-деметокси-8-(R)-фтор-3'-дезамино-4'-дезоксид-4'-эпиаминодаунорубицин,
- 8-(R)-фтордаунорубицин.

3. 8-Фторантрациклинона формулы (II)

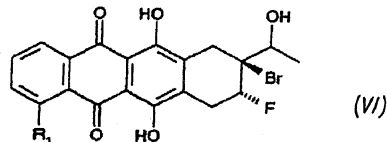


где R₁ = H, OCH₃ и группы 8 - F и 9-OH имеет относительную стереохимию цис.

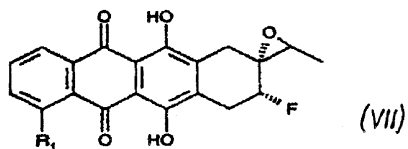
4. Способ получения соединений формулы (II) по п.3, согласно которому бромфторируют аллиловый спирт формулы (V)



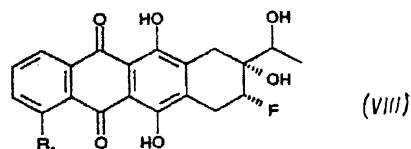
с получением соединения формулы (VI)



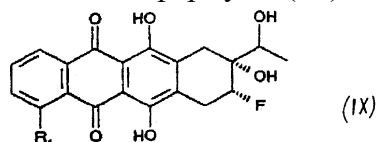
которое путем обработки основанием преобразуют в эпексид формулы (VII)



который путем обработки кислотами в водном растворе преобразуют в соответствующий диол формулы (VIII)



который окисляют во фторгидроксикетон формулы (IX)



который, наконец, бромруют и подвергают сольволизу в положении 7 традиционными агентами с получением агликона (II).

5. Фармацевтическая композиция для ингибирования клеток опухоли, включающая активное начало в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, **отличающаяся тем, что** в качестве активного начала она содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 в терапевтически активном количестве.

6. Способ ингибирования клеток опухоли согласно которому больному вводят фармацевтически приемлемые количества соединения формулы (I) по п.1.

Схема реакции

