

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	453 264	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

10 PRIORIDADES:		
11 NUMERO	12 FECHA	13 PAIS
75 34450	12 Noviembre 1.975	Francia
76 28977	27 Septiembre 1.976	Francia
76 28978	27 Septiembre 1.976	Francia

14 FECHA DE PUBLICIDAD	15 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H/A61K	16 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

17 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA DAUNORUBLICINA.

18 SOLICITANTE (S)
RHONE-POULENC INDUSTRIES

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
22 Avenue Montaigne, Paris 8e, Francia.

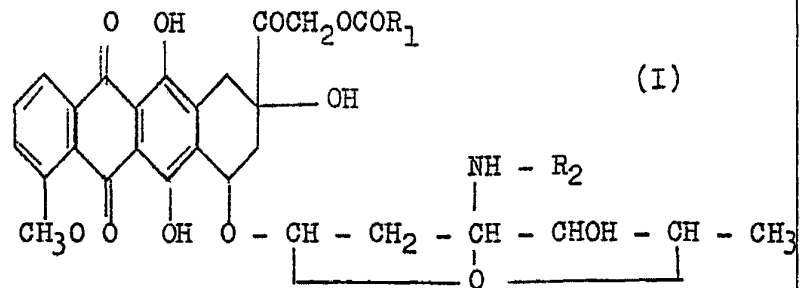
19 INVENTOR (ES)
Jean-Bernard DUCEP, Ing., Daniel FARGE, Ing., Gérard PONSINET, Ing., Daniel REISDORF, Ing.-

20 TITULAR (ES)

21 REPRESENTANTE
Don Jose Miguel Gómez-Acebo Pombo.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la daunorubicina de fórmula general:

5.

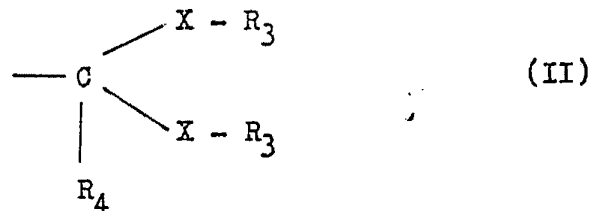


10.

y eventualmente sus sales.

En la fórmula general I, el símbolo R_1 representa un radical de fórmula general:

15.



20.

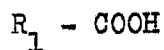
en la que los símbolos X, que representan un átomo de oxígeno o de azufre, son idénticos y los símbolos R_3 representan radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustituidos en posición por un radical metilo, metoxi o metiltio, o forman en conjunto un radical alquileno que contiene 2 a 4 átomos de carbono, o bien los símbolos X son diferentes y los símbolos R_3 forman en conjunto un radical alquileno que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el símbolo R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, el símbolo R_2 representa un átomo de hidrógeno.

25.

30.

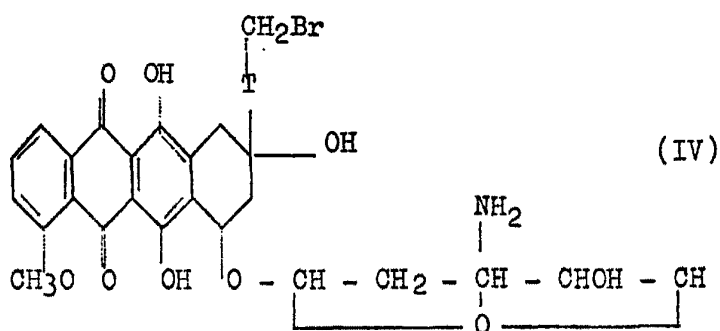
Según la invención, los productos de fórmula general I, pueden prepararse por acción de una sal alcalina o alcali-

no-térrea de un ácido de fórmula general:



en la que R_1 se define como anteriormente, sobre un derivado de la daunorubicina de fórmula general:

5.



10.

en la que T representa un radical $-\text{CO}-$ o $-\text{C}(\text{OCH}_3)_2-$, o sobre una de sus sales.

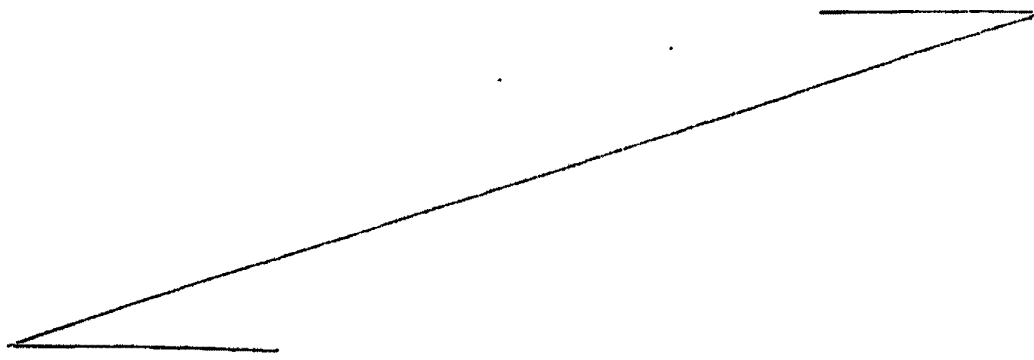
15.

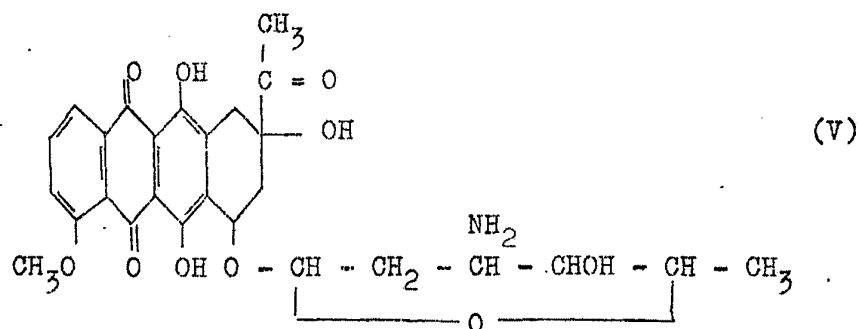
Generalmente se utiliza el clorhidrato del producto de fórmula general IV y se opera en un disolvente polar tal como una cetona (acetona, metilisovutilcetona), un alcohol (metanol, etanol), la dimetilformamida, o una mezcla de estos disolventes tal como la mezcla acetona-etanol a una temperatura comprendida entre 20 y 70°C.

20.

El producto de fórmula general IV en la que T representa el radical $-\text{C}(\text{OCH}_3)_2-$ puede obtenerse por bromuración de una sal de la daunorubicina de fórmula general:

25.





en presencia de metanol.

La bromuración se efectúa generalmente por acción del bromo, del perbromuro de feniltrimetilamonio, del perbromuro de piridinio o del hidrottribromuro de pirrolidona-2, en un disolvente tal como el dioxano o el metanol a una temperatura de 20 a 50°C. La bromuración puede efectuarse igualmente por acción del dibromuro del dioxano preparado por separado antes de la reacción.

10. La daunorubicina, su preparación y sus características físico-químicas han sido descritas en la patente belga 632.391 (ejemplos 6 y 7).

El producto de fórmula general IV en la que T representa un radical -CC- puede obtenerse por decetalización del producto de fórmula general IV en la que T representa un radical -C(OCH₃)₂-.

15. La decetalización se efectúa generalmente en presencia de ácido clorhídrico y de una cetona tal como la acetona o la ciclohexanona.

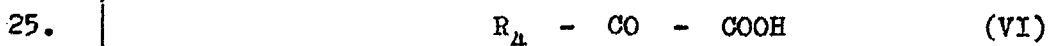
20. No es necesario aislar el producto de fórmula general IV para el que T representa un radical -C(OCH₃)₂- para efectuar esta decetalización.

Los productos de fórmula general III

5. en la que R_1 representa un radical de fórmula general II en la que los símbolos R_3 y R_4 son definidos como anteriormente y los símbolos X que representan un átomo de oxígeno o de azufre son idénticos, a excepción de representar el átomo de oxígeno cuando R_3 y R_4 representan radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, pueden prepararse según el método descrito por I. MINAMIDA y Coll., Tetrahedron, 24, 5293 (1968).

10. Los productos de fórmula general II en la que R_1 representa un radical de fórmula general II en la que los símbolos X son idénticos y representan átomos de oxígeno y los símbolos R_3 y R_4 representan radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono pueden prepararse según el método descrito por C.G. WERMUTH y H. MARX, Bull. Soc. Chim., 732 (1964).

15. Los productos de fórmula general III en la que R_1 representa un radical de fórmula general II en la que los símbolos X son idénticos y representan cada uno un átomo de oxígeno o son diferentes y representan un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, los símbolos R_3 forman en conjunto un radical alquileno que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, y el símbolo R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, pueden prepararse por acción del éster n. butílico de un ácido α - cetónico de fórmula general:



en la que R_4 se define como anteriormente, sobre un producto de fórmula general:



5. en la que A representa un radical alquileo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y los símbolos X se definen como anteriormente, seguida de la saponificación del éster obtenido, por cualquier método conocido de por sí para obtener un ácido a partir de un éster sin tocar por lo demás la molécula.

10. La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como benceno, y se opera en presencia de ácido paratolueno sulfónico, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional cuando los símbolos X representan un átomo de oxígeno, o en presencia de eterato de trifluoruro de boro a una temperatura comprendida entre 20 y 30°C cuando uno de los símbolos X representa un átomo de oxígeno y el otro representa un átomo de azufre. La saponificación puede efectuarse en presencia de sosa o de potasa en medio acuoso, preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

15. El producto de fórmula general VI en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno puede prepararse según el método descrito por F.J. WOLF y J. WEIJLARD, Org. Synth. 35, 18 (1955).

20. El producto de fórmula general VI en la que R_4 representa un radical alquilo puede prepararse según el método descrito por R. BARRE, Ann. Chim. (10) 9, 235 (1928).

25. Los nuevos productos de fórmula general I pueden eventualmente ser purificados por métodos físicos (tales como la cristalización o la cromatografía) o químicos (tales como la formación de sales, cristalización y después descomposición de éstos).

30. Los nuevos productos preparados según la invención pueden ser transformados eventualmente en sales de adición

con los ácidos.

5. Las sales pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados: como disolventes orgánicos se utiliza por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas, o disolventes clorados; la sal formada precipita después de la concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

10. Los nuevos derivados del naftaceno de fórmula general I así como sus sales, poseen interesantes propiedades antitumorales unidas a una débil toxicidad.

Si dosis máxima tolerada ha sido determinada sobre el ratón. Esta comprendida entre 0,5 y 30 mg/kg i.p.

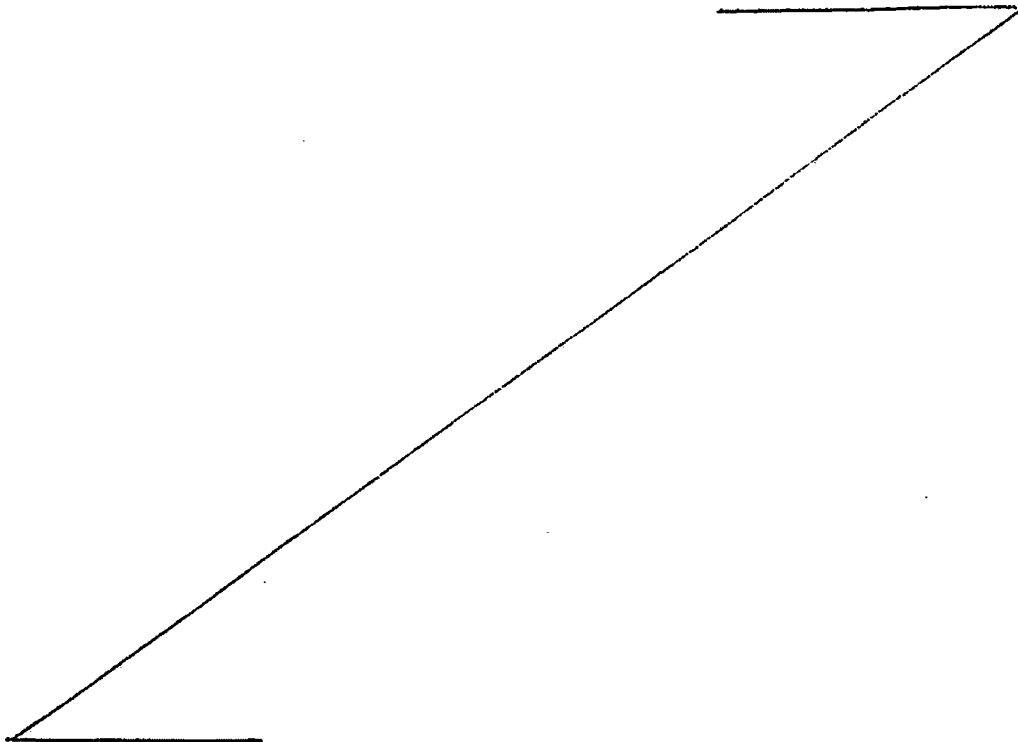
15. Se muestran particularmente activos sobre los tumores injertables del ratón: a dosis comprendidas entre 0,25 y 20 mg/kg i.p., sobre la leucemia L 1210 y la leucemia P 388, a dosis de 1 a 20 mg/kg i.v. sobre el carcinoma pulmonar.

20. De un interés particular son los productos de fórmula general I en la que el símbolo R_1 representa un radical de fórmula general II en la que los símbolos X, que representan un átomo de oxígeno o de azufre son idénticos y los símbolos R_3 representan radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo eventualmente sustituido por un radical metoxi, o forman en conjunto un radical alquilenos que contiene 2 ó 3 átomos de carbono, o bien

25. los símbolos X son diferentes y los símbolos R_3 forman en conjunto un radical alquilenos que contiene 2 ó 3 átomos de carbono, el símbolo R_4 representa un átomo de hidrogeno o un radical metilo o fenilo.

30. Entre estos productos se prefieren los productos de fórmula general I en la que R_1 representa un radical de

- fórmula general II en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno y los símbolos X son idénticos y los símbolos R_3 representan radicales alquilos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o p.metoxifenilo o forman en conjunto un radical alquileo que contiene 2 ó 3 átomos de carbono, o uno de los símbolos X representa un átomo de oxígeno y el otro representa un átomo de azufre y los símbolos R_3 forman en conjunto un radical alquileo que contiene 2 o 3 átomos de carbono.
- 5.
10. Para el empleo terapéutico, puede hacerse uso de los nuevos derivados del naftaceno según la invención, ya sea en estado libre, o bien en estado de sales farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.
15. Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u



orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilina-acetatos, salicilatos, fenolftalinas, metileno bis - -oxinaftoatos).

5. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como la invención puede ser llevada a la práctica.

EJEMPLO 1

10. Se calienta a reflujo agitando durante 3 horas una mezcla de 2,2 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina-13 dimetilacetal y de 2,05 g de dietoxiacetato de sodio seco en 500 cm³ de acetona. Se deja enfriar, se filtra y se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo se disuelve en 100 cm³ de cloroformo. Se lava con 100 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se
15. extrae la fase acuosa con 100 cm³ de cloroformo. Se seca las fases orgánicas sobre sulfato de sodio. Se filtra y se añade a la solución 2,2 cm³ de solución 1,085 N de ácido clorhídrico seco en dioxano. Se concentra a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30 cm³ aproximadamente. Se añaden 150 cm³ de eter etílico, se
20. separa el precipitado por filtración, se le lava dos veces con 50 cm³ de acetato de etilo y dos veces con 50 cm³ de eter etílico. Se seca el sólido rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen así 1,44 g de clorhidrato de dietoxiacetoxi-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:
25. tes:

$$[\alpha]_D^{20} = + 186,4 \pm 82 \text{ (c = 0,515 metanol)}$$

Rf = 0,58 [silicagel; cloruro de metileno - metanol - ácido fórmico - agua (88-15-2-1 en volumen)]

Análisis

% calc.	C 55,82	H 5,68	Nl,97	O 31,54	Cl 4,99
Tr.	54,85	6,04	1,96		5,68

El ácido dietoxiacético, a partir del cual se prepara el dietoxiacetato de sodio, puede prepararse según el método descrito por I. MINAMIDA y Coll., Tetrahedron, 24, 5293, (1968).

El clorhidrato de bromo-14 daunorubicina-13 dimetilacetal puede prepararse de la siguiente manera:

Se disuelven 10 g de clorhidrato de daunorubicina en 270 cm³ de metanol anhidro y después se añaden 480 cm³ de dioxano. Se calienta este medio a 30°C y se vierte, bajo agitación, una solución de 3 g de bromo en 25 cm³ de cloroformo.

Después de un corto periodo donde la reacción es exotérmica se mantiene la solución entre 25 y 30°C durante dos horas. Se vierte la mezcla reaccional en 2 litros de agua. El pH es entonces próximo de 3 y en estas condiciones el dimetil-acetal es suficientemente estable para ser aislado. Se extrae inmediatamente con 500 cm³ y después 2 veces 200 cm³ de cloroformo. Se ajusta el pH de la solución acuosa a 8 por adición de bicarbonato de sodio y después se le extrae en 4 veces con 2 litros de cloroformo.

Después del secado sobre sulfato de sodio y filtración, la solución cloroformica es tratada por 2,06 cm³ de solución 4,8 N de ácido clorhídrico en el dioxano seco.

Se evapora el cloroformo a 30°C bajo presión reducida (20 mm de mercurio) para obtener un sólido rojo que es puesto en suspensión y lavado al éter etílico.

Se toma este insoluble por 100 cm³ de

cloroformo, se filtra un ligero insoluble y se evapora el filtrado a 30°C bajo presión reducida (20 mm de mercurio).

El residuo es lavado al eter y después secado a presión reducida (0,1 mm de mercurio).

5. Se obtienen 2,6 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina-13 dimetil-acetal, en forma de polvo rojo.

$$[\alpha]_D^{20} = + 1482 \text{ (c = 0,4 metanol)}$$

10. Rf. = 0,60 [silicagel; cloruro de metileno - metanol-ácido formico - agua (88-15-2-1 en volumen)]

EJEMPLO 2

- Se calienta a reflujo agitando durante 3 horas una mezcla de 2,5 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 8,5 g de dietoxiacetato de sodio seco en 2500 cm³ de acetona. La mezcla es a continuación concentrada en seco a presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo es tomado por 150 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y extraído seis veces con 150 cm³ de cloroformo. Se seca sobre sulfato de sodio. Se filtra y se añade a la solución 3,78 cm³ de solución 1 N de ácido clorhídrico seco en dioxano. Se concentra a presión reducida (20 mm de mercurio) en 50 cm³ aproximadamente. Se añaden 50 cm³ de acetato de etilo, se separa el precipitado por filtración, se le lava dos veces con 10 cm³ de acetato de etilo y cuatro veces con 20 cm³ de eter etílico. Se seca el sólido rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen así 2 g de clorhidrato de dietoxiacetoxi-14 daunorubicina cuyas características son idénticas a las del producto del ejemplo 1.

El clorhidrato de bromo-14 daunoru-

bicina puede prepararse de la siguiente manera:

5. Se disuelven 20 g de clorhidrato de daunorubicina en 540 cm³ de metanol. Se añaden 960 cm³ de dioxano y se calienta la solución a 30°C. Se añade en una vez 57,2 cm³ de una solución de 10 g de bromo en 100 cm³ de cloroformo y se agita a 30°C durante 2 horas. Se vierte la mezcla en 2000 cm³ de agua y se extrae en tres veces con 1000 cm³ de cloroformo.

10' Se elimina la fase orgánica, se trata la fase acuosa por 200 cm³ de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y se extrae cuatro veces con 1000 cm³ de cloroformo. Se lava la solución orgánica dos veces con 1000 cm³ de agua saturada con cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio. Se filtra y se añade al filtrado 200 cm³ de acetona y después 5 cm³ de solución 4,8 N de ácido clorhídrico seco en dioxano. Después de 30 minutos el precipitado obtenido es separado por filtración. Se obtienen así 12,54 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina que, después de la recristalización en una mezcla de cloroformo (1000 cm³) y de metanol (300 cm³), da un producto que tiene las características siguientes:

$$[\alpha]_D^{20} = -97^{\circ} \text{ (c = 0,226, agua)}$$

Rf = 0,5 [silicagel ; cloruro de metileno - metanol - ácido fórmico - agua (88-15-2-1 en volumen)]

EJEMPLO 3

25. Se calienta a reflujo durante dos horas 30 minutos una mezcla de 3 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 4,5 g de dibutoxiacetato de sodio seco en 500 cm³ de acetona. Después del enfriamiento la mezcla es filtrada sobre sílice fósil. El filtrado es concentrado a presión redu-

5. cida (0,5 mm de mercurio) a 40°C hasta un volumen de 50 cm³ aproximadamente. Se filtra el precipitado rojo, se le lava dos veces con 15 cm³ de acetona y se le seca a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 25°C. El precipitado se disuelve en 10 cm³ de cloroformo y se trata por 3,3 cm³ de una solución 0,83 N de ácido clorhídrico seco en dioxano. La solución roja limpia es concentrada en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 25°C. El sólido rojo obtenido es tomado por 5 cm³ de metanol y se añaden 100 cm³ de éter etílico. El precipitado es aislado sobre filtro, se le lava tres veces con 15 cm³ de acetato de etilo y una vez con 15 cm³ de éter etílico. Se seca el sólido rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene así 1,250 g de clorhidrato de dibutoxiacetoxi-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:
- 10.

15.
$$[\alpha]_D^{20} = + 155 \pm 9^\circ \text{ (c = 0,416; metanol)}$$
$$R_f = 0,64 \text{ [silicagel: cloruro de metileno-metanol_ácido fórmico-agua (88-15-2-1 en volumen)]}$$

Análisis

- | | | | | | | |
|-----|---------|---------|--------|---------|--------|---------|
| 20. | % Calc. | C 58,00 | H 6,31 | Cl 4,63 | N 1,83 | O 29,23 |
| | Tr. | 56,36 | 6,17 | 5,6 | 2,19 | |

El dibutoxiacetato de butilo, a partir del cual se prepara el dibutoxiacetato de sodio de la forma habitual, puede prepararse según el método descrito por I. MINAMIDA y Coll., Tetrahedron, 24, 5293 (1968).

25. EJEMPLO 4

- Se calienta a reflujo, agitando durante 1 hora 45 minutos, una mezcla de 5 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 8,3 g de difenoxi-2,2 acetato de sodio seco en 3500 cm³ de acetona. Después del enfriamiento, el medio reaccional es filtrado, el sólido es lavado dos veces con
- 30.

- 50 cm³ de acetona. El filtrado es concentrado a presión reducida a 40°C. El residuo es puesto en suspensión en 70 cm³ de cloruro de metileno, se filtra, se lava tres veces con 20 cm³ de cloruro de metileno. El sólido rojo obtenido se disuelve en
5. 150 cm³ de cloroformo que contiene 5% de metanol. Se lava dos veces con 150 cm³ de una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, una vez con 150 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y una vez con 150 cm³ de agua destilada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se filtra y se concentra a 50 cm³ aproximadamente a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. Se añaden 300 cm³ de eter etílico, se separa el precipitado por filtración y se le lava tres veces con 50 cm³ de eter etílico. Se seca el sólido rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene así 1,9 g de (difenoxi-2,2 acetoxi)-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:
- 10.
- 15.

$$[\alpha]_D^{20} = + 173,5 \pm 17^{\circ} \text{ (c = 0,258, cloroformo)}$$

Rf : 0,33 [Silicagel: cloruro de metileno-metanol-ácido formico-agua (88-15-2-1 en volumen)].

20.

Análisis

% Calc.	C 63,97	H 5,11	N 1,82	O 29,10
Tr.	63,3	5,1	2,08	

25.

El difenoxi-2,2 acetato de etilo, a partir del cual se prepara el difenoxi-2,2 acetato de sodio de la forma habitual, puede obtenerse según el método de I. MINAMIDA y Coll., Tetrahedron 24, 5293 (1968).

EJEMPLO 5

Se calienta a reflujo durante 2 horas

- 30 minutos una mezcla de 6 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y 12,1 g de bis-(metoxi-4 fenoxi)-2 acetato de sodio seco en 1500 cm³ de acetona. La mezcla es filtrada en caliente sobre silice fósil. El filtrado es concentrado en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. La pasta roja obtenida es tomada por 300 cm³ de cloroformo. Esta solución es lavada con 50 cm³ de una solución acuosa saturada con bicarbonato de sodio y después dos veces con 50 cm³ de agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El sólido rojo obtenido se disuelve en 15 cm³ de cloroformo y esta solución es vertida sobre una columna que contiene 100 g de gel de silice (altura 50 cm, diámetro 30 mm) en cloroformo. Se eluye con 2100 cm³ de cloroformo que contiene 2 a 5% de metanol (gradiente de concentración) recogiendo el eluido por fracciones de 70 cm³. Se reúnen las fracciones 16 a 28. Se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El sólido rojo se disuelve en 10 cm³ de cloroformo. Se añaden 100 cm³ de eter etílico, se separa el precipitado sobre filtro, se le lava con dos veces 10 cm³ de eter etílico y se le seca a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen así 0,65 g de [bis (metoxi-4 fenoxi)-2 acetoxi]-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:
Rf = 0,6 [Silicagel; cloruro de metileno-metanol-ácido fórmico agua (88-15-2-1 en volúmen)]

25. Análisis

% calc.	C	62,24	H	5,22	N	1,69	O	30,85
Tr.		62,25		5,15		1,0		-

- El bis (metoxi-4 fenoxi)-2 acetato de etilo, a partir del cual se prepara el bis (metoxi-4 fenoxi)-2 acetato de sodio de la forma usual, puede prepararse por apli-
- 30.

cación del método descrito por I. MINAMIDA y Coll., Tetrahedron 24, 5293 (1968) operando de la siguiente manera:

5. Se disuelven 5,4 g de sodio en 160 cm³ de etanol absoluto. Se añaden 29,2 g de metoxi-4 fenol en solución en 20 cm³ de etanol absoluto. Se agita 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añaden 20 g de dicloroacetato de etilo en solución en 20 cm³ de etanol absoluto y se calienta a reflujo durante 20 horas. Se expulsa el etanol a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C se recupera el residuo por
10. 100 cm³ de eter etílico. La fase orgánica es lavada una vez con 100 cm³ de sosa 0,1 N y dos veces con 100 cm³ de agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se filtra, se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene así 30 g de bis (metoxi_4 fenoxi)-2 acetato de etilo en forma de aceite.

15. EJEMPLO 6

- Se calienta a reflujo agitando durante 2 horas una mezcla de 5 g de clorhidrato de bromo-14 dauno rubicina y de 6,25 g de dietiltio-2,2 acetato de sodio seco en 3500 cm³ de acetona. Después del enfriamiento la mezcla reaccional es filtrado, el sólido es lavado dos veces con 50 cm³ de acetona. El filtrado se concentra a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El residuo es puesto en suspensión en 100 cm³ de cloruro de metileno, se le aísla sobre filtro y se le lava tres veces con 30 cm³ de cloruro de metileno. El sólido rojo
25. obtenido se disuelve en 150 cm³ de cloroformo que contienen 5% de metanol. Se lava con dos veces 150 cm³ de una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, una vez con 150 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y una vez con 150 cm³ de agua destilada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de
30. sodio, se filtra y se concentra a 50 cm³ aproximadamente bajo

5. presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C y después se añaden 300 cm³ de eter etílico, se separa el precipitado por filtración y se le lava tres veces con 50 cm³ de eter etílico. Se seca el sólido rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40 °C. Se obtiene así 2 g de (dietiltio-2,2 acetoxi)-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:

$$[\alpha]_D^{20} = + 170 \pm 92 \text{ (c = 0,398, cloroformo)}$$

Rf = 0,32 [silicagel; cloruro de metileno-metanol-ácido fórmico-agua (88-15-2-1 en volumen)]

10.

Análisis

% Calc.	C	56,16	H	5,57	N	1,98	O	27,20	S	9,09
Tr.		56,40		5,65		2,06				8,89

El dietiltio-2,2 acetato de etilo,

15.

a partir del cual se obtiene el dietiltio-2,2 acetato de sodio según los métodos usuales, puede prepararse según el método descrito por I. MINAMIDA y Coll., Tetrahedron 24 5293 (1968).

EJEMPLO 7

Se calienta a reflujo agitando duran-

20.

te 2 horas una mezcla de 5 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 9,2 g de difeniltio-2,2 acetato de sodio seco en 3500 cm³ de acetona. La mezcla reaccional se filtra en caliente; el sólido es lavado dos veces con 50 cm³ de acetona. El filtrado se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio)

25.

a 40°C. El residuo es puesto en suspensión en 100 cm³ de cloruro de metileno, se filtra y se lava 3 veces con 20 cm³ de cloruro de metileno. El sólido rojo obtenido se disuelve en 300 cm³ de cloroformo que contiene el 10% de metanol. Se lava con dos veces 150 cm³ de una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio,

30.

con una vez 150 cm³ de una solución acuosa saturada de clo-

ruro de sodio y con una vez 150 cm³ de agua destilada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se filtra y se concentra a 50 cm³ aproximadamente bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C, se añaden 300 cm³ de eter etílico, se separa el precipitado por filtración y se le lava tres veces con 50 cm³ de eter etílico. Se seca el sólido rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene así 2,45 g de (difeniltio-2,2 acetoxi)-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:

10. $[\alpha]_D^{20} = + 156 \pm 12^\circ$ (c = 0 331 cloroformo)
 $R_f = 0,36$ [silicagel: cloruro de metileno-metanol-ácido fórmico-agua (88-15-2-1 en volumen)]

Análisis

15.	% Calc.	C	61,41	H	4,90	N	1,75	O	23,93	S	8,00
	Tr		61,15		4,99		1,54				8,93

El difeniltio-2,2 acetato de etilo, a partir del cual se prepara el difeniltio-2,2 acetato de sodio según los métodos usuales, puede obtenerse según el método de I.

20. MINAMIDA y Coll., Tetrahedron 24 5293 (1968).

EJEMPLO 8

Se calienta a reflujo agitando durante 24 horas una mezcla de 5,2 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 5,2 g de dioxolano-1,3 carboxilato-2 de sodio seco en 2500 cm³ de acetona. Después del enfriamiento, la mezcla reaccional se filtra. El filtrado se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El producto amorfo rojo obtenido es tomado por 300 cm³ de cloruro de metileno al reflujo. La solución roja obtenida se refrigera a 0°C. Se filtra el precipitado obtenido y se le lava con dos veces 25 cm³

de cloruro de metileno. Se obtiene así 1,93 g de un sólido rojo que se disuelve en 50 cm³ de metanol hirviente. Después de la filtración de un ligero insoluble la solución metanólica es refrigerada a 0°C. El precipitado rojo se aísla sobre filtro y se lava con dos veces 5 cm³ de metanol frío. El sólido rojo se seca a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene así 0,74 g de [(dioxolano-1,3 il-2)carboniloxi]-14 daunorubicina en forma de sal del ácido dioxolano-1,3 carboxílico que tiene las características siguientes:

10. $[\alpha]_D^{20} = + 108 \pm 11^{\circ}$ $[C = 0,3; \text{cloroformo-metanol (8-2 en volúmen)}]$

Rf = 0,58 [Silicagel; cloruro de metileno- metanol-ácido fórmico-agua (88-15-2-1 en volúmen)]

Análisis

15. % Calc. C 55,19 H 5,16 N 1,84 O 37,81
Tr. 55,0 5,2 1,8

El dioxolano-1,3 carboxilato-2 de etilo a partir del cual es preparado el dioxolano-1,3 carboxilato-2 de sodio según los métodos usuales puede obtenerse según el método descrito por I. MINAMIDA et Coll., Tetrahedron 24, 5293 (1968) operando de la manera siguiente:

25. Se calienta a reflujo cuatro días agitando una mezcla de 96 g de dietoxiacetato de etilo, de 40 g de etileno-glicol y de 50 g de eterato de trifluoruro de boro en 300 cm³ de ciclohexano. Después del enfriamiento la mezcla se vierte sobre 200 g de hielo trozado y neutralizado por bicarbonato de sodio sólido. Se extrae tres veces con 250 cm³ de eter etílico, se lava la fase éterea con dos veces 100 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio. Se concentra en seco a 30. presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C, por destilación

- bajo 35 mm de mercurio, se obtiene 49 g de un aceite que destila de 101 a 104°C y que contiene 15% de dietoxiacetato de etilo. El aceite así obtenido es puesto en reacción en las mismas condiciones durante dos días. Después de tratamiento idéntico se obtiene 18,5 g de dioxolano-1,3 carboxilato-2 de etilo ($PE_{35} = 95^{\circ}C$).

EJEMPLO 9

- Se calienta a reflujo, agitando durante 4 horas 30 minutos, una mezcla de 4 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 3,84 g de ditiolano-1,3 carboxilato-2 de sodio seco en 4000 cm³ de acetona. La mezcla es a continuación concentrada en seco bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo es tomado por 300 cm³ de cloroformo, se lava sucesivamente por 100 cm³ de agua y 100 cm³ de ácido clorhídrico 0,01 N/ La solución acuosa ácida es ajustada a un pH de 8,2 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se extrae con tres veces 100 cm³ de cloroformo. La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración a presión reducida (20 mm de mercurio), el producto obtenido se disuelve en 10 cm³ de cloruro de metileno y esta solución se vierte sobre una columna (diámetro 2,4 cm, altura 40 cm) que contiene 125 g de gel de sílice en cloruro de metileno. Se eluye sucesivamente con 1000 cm³ de cloruro de metileno y después con 2000 cm³ de cloruro de metileno que contiene de 3 a 10% de metanol (gradiente de concentración) recogiendo el eluado por fracciones de 125 cm³. Se reúnen las fracciones 17 a 24. Se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio). El producto obtenido se disuelve en 100 cm³ de una mezcla de cloroformo-metanol (98-2 en volumen). Se enfría a 0°C y se añaden 2,76 cm³ de solución 1,085 N de ácido clorhídrico

co seco en dioxano. Se filtra y se seca el precipitado sólido rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtienen así 1,25 g de clorhidrato de (ditiolano-1,3 il-2) carboniloxi-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:

5. $[\alpha]_D^{20} = -136,6 \pm 7,5^\circ$ (c = 0,505, agua)
Rf = 0,29 [silicagel; cloruro de metileno-metanol-ácido-formico-agua (88-15-2-1 en volúmen)]

Análisis

% Calc.	C	52,28	H	4,81	Cl	4,98	N	1,97	O	26,96	S	9,60
Pr.		51,4		5,2		5,1		1,76				8,7

10. El ácido ditiolano-1,3 carboxílico-2, a partir del cual se prepara el ditiolano-1,3 carboxilato-2 de sodio según los métodos usuales, puede obtenerse según el método de I. MINAMIDA y Coll., Tetrahedron, 24, 5293 (1968).

15. EJEMPLO 10

- Se calienta a reflujo, agitando durante 6 horas, una mezcla de 5 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 5,8 g de ditiolano-1,3 carboxilato-2 de sodio seco en 1500 cm³ de acetona. Después del enfriamiento la mezcla reaccional se filtra. Por una parte, el precipitado se lava con cuatro veces 50 cm³ de una mezcla de agua y de acetona (1:1 en volúmen) y después con una vez 50 cm³ de agua destilada. Después del secado al aire se obtiene 2,57 g de un polvo rojo. Por otra parte el filtrado es concentrado en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El sólido es puesto en suspensión en 200 cm³ de cloroformo. Se filtra y se lava el precipitado con 50 cm³ de cloroformo, 50 cm³ de metanol, 50 cm³ de acetato de etilo y 50 cm³ de eter etílico. El sólido rojo se seca a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 20°C. Se obtiene así 3,28 g de un polvo rojo idéntico en cromatografía sobre capa delgada de gel
- 20.
- 25.
- 30.

de sílice [solvente: cloruro de metileno, metanol, ácido fórmico, agua (88-15-2-1 en volumen)] al primer precipitado aislado. El segundo sólido, ligeramente más puro, es puesto en suspensión en 100 cm³ de metanol y tratado por 4,5 cm³ de solución

5. 1,06 N de ácido clorhídrico seco en dioxano. La solución roja limpia obtenida es tratada por 250 cm³ de éter etílico. Se separa el precipitado por filtración, se le lava dos veces con 50 cm³ de acetato de etilo y una vez con 50 cm³ de éter etílico. Se seca el sólido rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C.
10. Se obtiene así 2,4 g de clorhidrato de [(ditiano-1,3 il-2) carbonilo]-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:

$$[\alpha]_D^{20} = + 226,4 \pm 3,52 \text{ (c= 0,5 metanol)}$$

Rf = 0,44 [silicagel: cloruro de metileno-metanol-ácido fórmico-agua (88-15-2-1 en volumen)]

- 15.

Análisis

% Calc.	C 52,95	H 5,00	Cl 4,88	N 1,93	O 26,44	S 8,85
Tr.	52,39	5,25	5,16	1,92		8,86

20. El ácido (ditiano-1,3 il-2)carboxílico, a partir del cual se prepara el ditiano-1,3 carboxilato-2 de sodio según los métodos usuales, puede obtenerse según el método de I.MINAMIDA y Coll., Tetrahedron 24 5293 (1968).

EJEMPLO 11

25. Se calienta a reflujo agitando durante 24 horas una mezcla de 6 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 6 g de oxatiolano-1,3 carboxilato-2 de sodio seco en 3000 cm³ de acetona. Después del enfriamiento, la mezcla reaccional se filtra. El filtrado se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El producto amorfo rojo obte-
- 30.

- nido es tomado por 150 cm³ de agua helada y extraído dos veces con 150 cm³ de cloroformo. La fase acuosa es llevada a un pH de 8 con una solución acuosa de bicarbonato al 5%. Se extrae con tres veces 100 cm³ de cloroformo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. Se obtiene así 3,5 g de un polvo rojo. El sólido se disuelve en 15 cm³ de cloroformo y esta solución se vierte sobre una columna (diámetro 3,25 cm, altura 25 cm) que contiene 100 g de gel de sílice en cloroformo. Se eluye con 1500 cm³ de cloroformo que contiene 6% de metanol recogiendo el eluido por fracciones de 150 cm³. Se reúnen las 10 primeras fracciones y se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El sólido obtenido se disuelve en 15 cm³ de cloroformo y esta solución se vierte en una columna (diámetro 2 cm, altura 40 cm) que contiene 60 g de gel de sílice. Se eluye con 1800 cm³ de cloroformo que contiene 5% de metanol recogiendo el eluido por fracciones de 100 cm³. Se reúnen las fracciones 11 a 18. Se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El producto obtenido se disuelve en 20 cm³ de cloroformo, se añade 1,3 cm³ de solución 0,32 N de ácido clorhídrico seco en dioxano. Se añade 20 cm³ de éter etílico, se aísla sobre filtro el sólido rojo, se le lava dos veces con 10 cm³ de éter etílico y se le seca a presión reducida (1 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene así 0,765 g de clorhidrato de [(oxatolano-1,3 il-2) carboniloxi]-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:

$$[\alpha]_D^{20} = + 217 \pm 12 \quad [c = 0,2 \text{ metanol}]$$

Rf = 0,37 [silicagel: cloruro de metileno-metanol-ácido formico-agua (88-15-2-1 en volumen)]

Análisis

% Calc.	C	53,49	H	4,92	Cl	5,09	N	2,01	O	29,88	S	4,61
Tr.		53,10		4,7		4,85		1,70				4,59

5. El oxatolano-1,3 carboxilato-2 de n.butilo, a partir del cual se prepara el oxatolano-1,3 il-2 carboxilato de sodio según los métodos usuales, puede obtenerse operando de la siguiente manera:

10. Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas en 300 cm³ de benceno una mezcla de 32 g de glioxilato de n.butilo, de 22 g de mercaptoetenol y de 36 cm³ de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla se vierte en 300 g de hielo trozado, neutralizado por bicarbonato de sodio sólido y se extrae cuatro veces con 200 cm³ de eter etílico. La fase etérea se lava con 300 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. Se obtiene 35 g de un líquido que, después de la destilación, da 20 g de un aceite (P.E. 0,3 mm = 83°C). Este aceite se vierte sobre una columna (diámetro 3,5 cm, altura 60 cm) que contiene 300 g de gel de sílice en eter de petróleo (destilado 40-60°C). Se eluye sucesivamente con 1000 cm³ de eter de petróleo (destilado 40-60°C) y después con 2000 cm³ de eter de petróleo (destilado 40-60°C) que contiene 5% en volumen de acetato de etilo, recogiendo el eluado por fracciones de 500 cm³. Las fracciones 3 y 4 se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. Se obtiene así 13 g de oxatolano-1,3 carboxilato-2 de n. butilo.

El glioxilato de n.butilo puede prepararse según F.J. WOLF Y J. WEIJLARD. Org. Synth, 35, 18 (1955).

EJEMPLO 12

30. Se calienta a reflujo, agitando du-

- rante seis horas una mezcla de 1,78 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 2,55 g de dietoxi-2,2 propionato de sodio en 400 cm³ de acetona y 40 cm³ de etanol. Se deja enfriar, se filtra y se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. Se toma el residuo por 100 cm³ de cloroformo, se filtra, se lava con 150 cm³ de una solución acuosa de tampón a pH 7 preparado a partir de 500 cm³ de una solución acuosa de fosfato monopotásico 0,1 M y de 291 cm³ de sosa de 0,1 N, se extrae la solución de tampón dos veces con 100 cm³ de cloroformo, se lavan las soluciones cloroformicas una vez con 100 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae la solución acuosa saturada una vez con 50 cm³ de cloroformo. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio. Se filtra y se concentra en seco, a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. El residuo se disuelve en 15 cm³ de cloroformo y esta solución se vierte en una columna (diámetro 3 cm, altura 36 cm) que contiene 120 g de sílice en cloroformo. Se eluye sucesivamente con 1500 cm³ de cloroformo y después con 2250 cm³ de cloroformo que contiene de 5 a 10% de metanol (gradiente de concentración) recogiendo el eluado por fracciones de 100 cm³. Se reúnen las fracciones 17 a 27. Se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. El producto obtenido se disuelve en 50 cm³ de cloroformo. Se añaden 2 cm³ de solución 1,06 N de ácido clorhídrico seco en dioxano. Se filtra y se seca el sólido rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene así 1,46 g de clorhidrato de (dietoxi-2,2 propenoiloxi)-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:
- $$\left[\alpha \right]_D^{20} = + 191,2 \pm 5^{\circ} \quad (c = 0,3 \text{ metanol})$$
- Rf = 0,48 [silicagel; cloruro de metileno-metanol-ácido formico-agua (88-15-2-1 en volumen)]

Análisis

% Calc. C	56,39	H	5,85	Cl	4,90	N	1,93	O	30,93
Tr.	55,96		5,85		5,01		1,91		

5. El dietoxi-2,2 propionato de sodio puede obtenerse a partir de dietoxi-2,2 propionato de etilo según los métodos usuales.

El dietoxi-2,2 propionato de etilo puede obtenerse según el método de C.G. WERMUTH y H. MARK, Bull Soc. Chim. France 732, (1964).

10. EJEMPLO 13

15. Se calienta a reflujo agitando durante 18 h una mezcla de 5 g de clorhidrato de bromo-14 daunorubicina y de 5 g de fenil-2 ditiolano-1,3, catboxilato-2 de sodio seco en 2300 cm³ de acetona. Se filtra en caliente y el filtrado es concentrado en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. La laca roja es tomada por 500 cm³ de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava dos veces con 100 cm³ de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% una vez con 250 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El sólido se disuelve en 15 cm³ de cloroformo y esta solución se vierte sobre una columna (diámetro 2,5 cm) que contiene 100g de gel de sílice en cloroformo. Se eluye sucesivamente con 2000 cm³ de cloroformo y después con 4000 cm³ de cloroformo que contiene 1 a 5% de metanol (gradiente de concentración) recogiendo el eluado por fracciones de 100 cm³. Se reúnen las fracciones 41 a 55. Se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. El producto obtenido se disuelve en 30 cm³ de cloroformo. Se añaden 3,5 cm³ de solución 0,91 N de ácido clorhídrico seco en dioxano. Se filtra y se seca el preci-
- 20.
- 25.
- 30.

pitado rojo a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene así 2,23 g de clorhidrato de [(fenil-2 ditiolano-1,3 il-2) carboniloxi]-14 daunorubicina que tiene las características siguientes:

5. $[\alpha]_D^{20} = + 209 \pm 9^\circ$ (c = 0,4 metanol)
Rf= 0,35 [Silicagel:cloruro de metileno-metanol-ácido fórmico-agua (88-15-2-1 en volumen)]

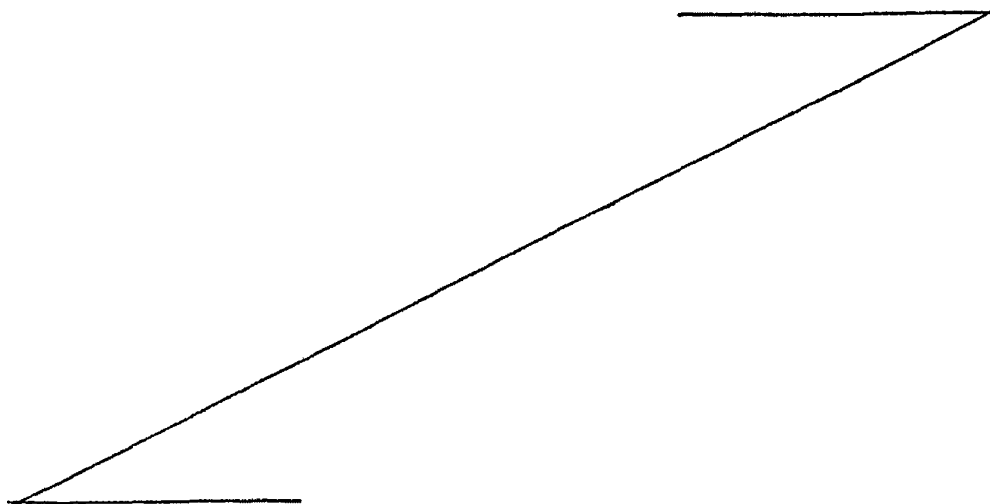
Análisis

10. % Calc. C 56,38 H 4,86 Cl 4,50 N 1,78 O 24,35 S 8,13
Tr. 56,68 5,2 4,62 1,80 7,82

El fenil-2 ditiolano-1,3 carboxilato-2 de sodio puede prepararse a partir de fenil-2 ditiolano-1,3, carboxilato-2 de etilo según los métodos usuales.

15. El fenil-2 ditiolano-1,3 carboxilato-2 de etilo puede prepararse según el método descrito por I. MINAMIDA y Coll., Tetrahedron 24, 5293 (1968).

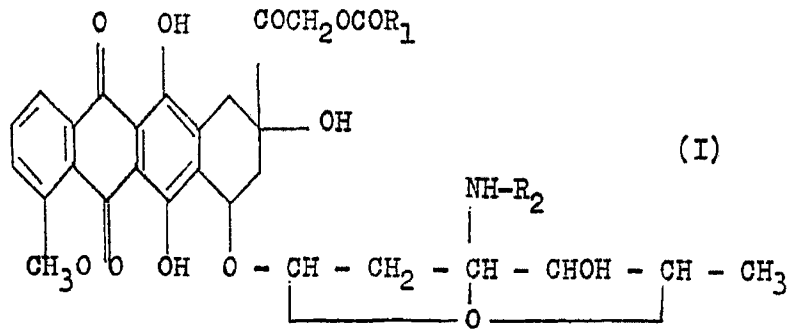
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados de la daunorubicina, de fórmula general:

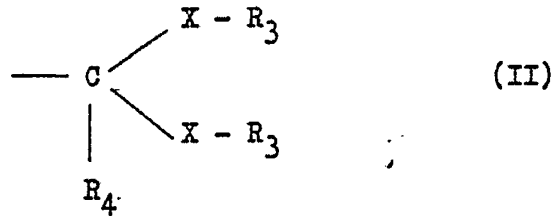
5.



10.

en la que el símbolo R_1 representa un radical de fórmula general:

15.

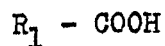


20.

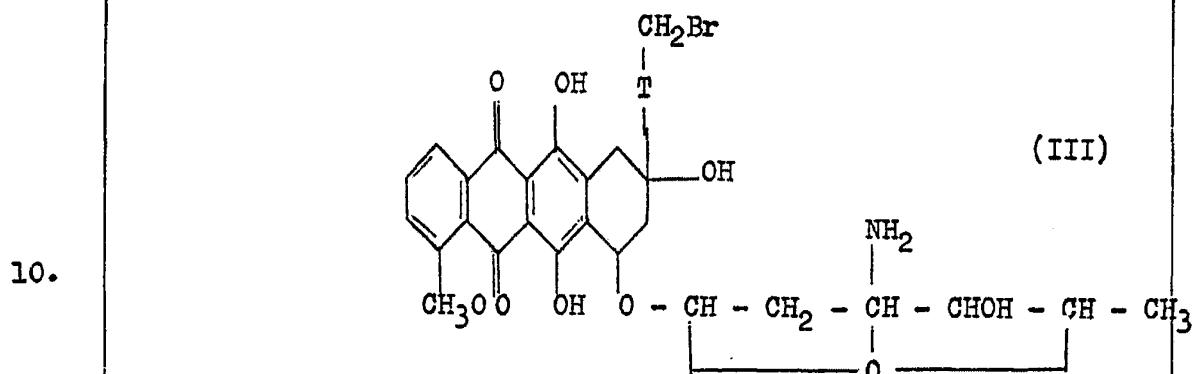
en la que los símbolos X que representan un átomo de oxígeno o de azufre, son idénticos y los símbolos R_3 representan radicales alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo eventualmente sustituidos en posición para por un radical metilo, metoxi o metiltio, o forman un conjunto un radical alquilenos que contiene 2 a 4 átomos de carbono, o bien los símbolos X son diferentes y los símbolos R_3 forman en conjunto un radical alquilenos que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, representando el símbolo R_4 un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, y el símbolo R_2 representa un átomo de hidrógeno, así como sus sales de adición con los ácidos cuando existen, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de metal

30.

alcalino o alcalino-térreo de un ácido de fórmula general:



5. en la que R_1 se define según la reivindicación 1, sobre un derivado de la daunorubicina de fórmula general:



15. en la que T representa un radical $-\text{CO}-$ o $-\text{C}(\text{OCH}_3)_2-$, o sobre una de sus sales, y después se transforma eventualmente el producto obtenido en sal de adición con un ácido.

2.- Procedimiento de preparación de derivados de la daunorubicina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en los ejemplos.

20. Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 NOV 1977

RHONE-POULENC INDUSTRIES.-