

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年12月26日(2013.12.26)

【公開番号】特開2012-232971(P2012-232971A)

【公開日】平成24年11月29日(2012.11.29)

【年通号数】公開・登録公報2012-050

【出願番号】特願2012-63036(P2012-63036)

【国際特許分類】

C 07 H 15/252 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

A 61 K 31/704 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

【F I】

C 07 H 15/252

C 07 B 61/00 300

A 61 K 31/704

A 61 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月13日(2013.11.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

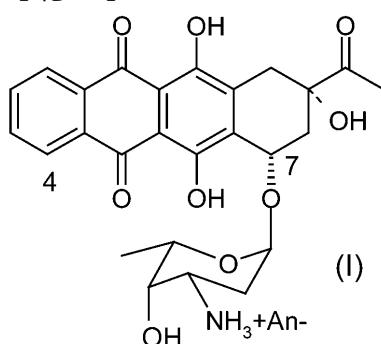
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化学構造を有する4-デメトキシダウノルビシンまたはその塩の生成のための方法であって、

【化1】

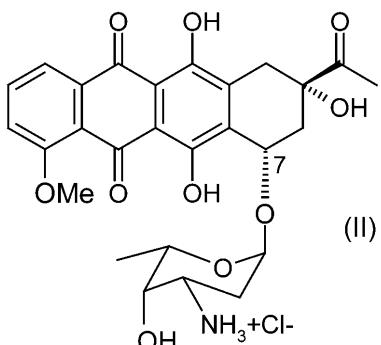


(式中、An⁻はアニオンを表す)

以下の工程を含む、方法：

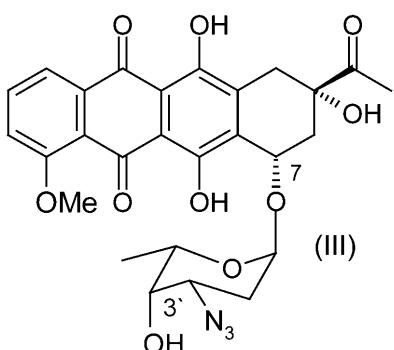
(a) 式(I)の化学構造を有するダウノルビシン塩酸塩

【化2】

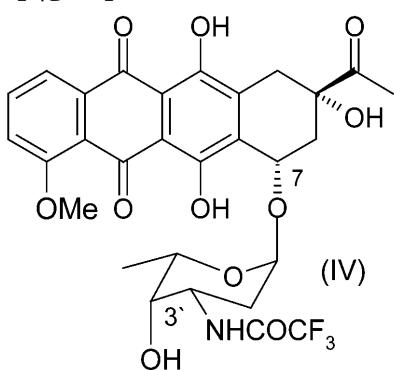


を、式（I I I）および（I V）の化学構造を有する化合物からなる群より選択される3'-保護ダウノルビシン（3'-Prot-ダウノルビシン）に変換する工程であって、アジド形成試薬と接触させることによる3'-アミノ基塩の3'-アジドへの変換が（I I I）の形成を生じさせ、かつトリフルオロアセチル化試薬と接触させることによる3'-アミノ基塩の3'-トリフルオロアセトアミドへの変換が（I V）の形成を生じせる工程；

【化3】

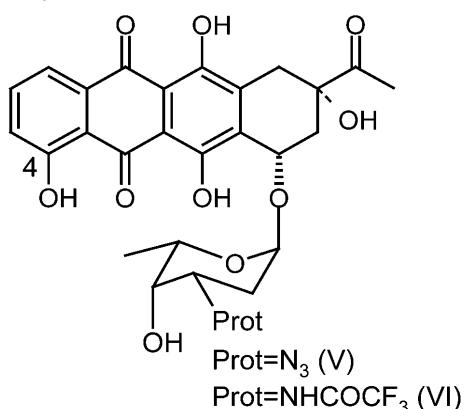


【化4】



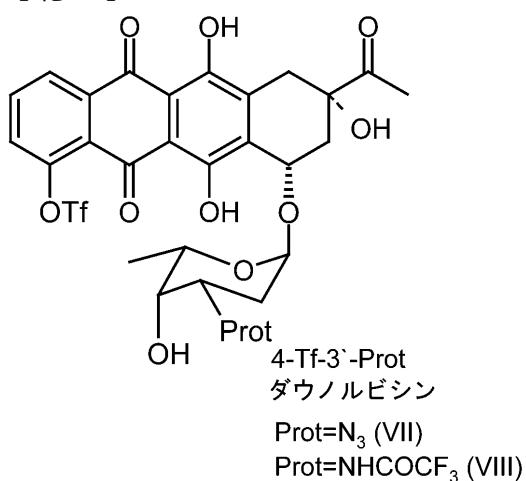
(b) 無水溶媒中でK I（無水）の存在下でMgCl₂（無水）と接触させることにより式（I I I）または（I V）の3'-Prot-ダウノルビシンを脱メチル化することで、それぞれ式（V）および（V I）の化学構造を有する化合物からなる群より選択される4-デメチル-3'-Prot-ダウノルビシンを得る工程であって、（I I I）の脱メチル化が（V）の形成を生じさせ、かつ（I V）の脱メチル化が（V I）の形成を生じせる、工程、ここで10～80の範囲、特に40～60の範囲の反応温度で反応を行い、無水溶媒がアルカン類、シクロアルカン類、ハロゲンアルカン類、アレーン類、アルキルオキシド類、エーテル類、C₄～C₆アルコール類および二硫化炭素からなる群より選択される；

【化5】



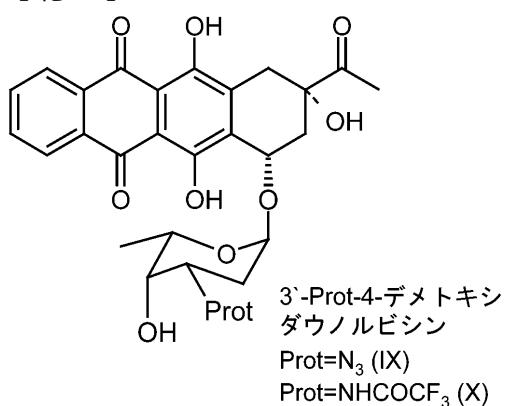
(c) トリフルオロメタンスルホン化試薬と接触させることにより式(V)または(VI)の4-デメチル-3'-Prot-ダウノルビシンをトリフルオロメタンスルホン化することで、それぞれ式(VII)および(VIII)の化学構造を有する化合物からなる群より選択される4-O-トリフルオロメタンスルホニル-3'-Prot-ダウノルビシンを得る工程であって、(V)のトリフルオロメタンスルホン化が(VII)の形成を生じさせ、かつ(VI)のトリフルオロメタンスルホン化が(VIII)の形成を生じさせる、工程；

【化6】



(d) 還元剤と接触させることにより式(VII)または(VIII)の4-O-トリフルオロメタンスルホニル-3'-Prot-ダウノルビシンを還元することで、それぞれ式(X)および(X')の化学構造を有する化合物からなる群より選択される4-デメトキシ-3'-Prot-ダウノルビシンを得る工程であって、(VII)の還元が(X)の形成を生じさせ、かつ(VIII)の還元が(X')の形成を生じさせる、工程；

【化7】



ならびに

(e) 式(I X)の化合物をアジド還元試薬と接触させるか、または式(X)の化合物をアルカリ溶液と接触させることにより、式(I X)の化合物および式(X)の化合物からなる群より選択される4'-デメトキシ-3'-Prot-ダウノルビシンから3'-Prot保護基を除去し、結果として3'-アミノ基を形成することにより、4'-デメトキシ-ダウノルビシンを得て、そして4'-デメトキシダウノルビシンを式H⁺A⁻の酸と任意で接触させることで式(I)の4'-デメトキシダウノルビシン塩を得る、工程。

【請求項2】

ダウノルビシン塩酸塩をトリフルオロメタンスルホニルアジドおよび無水トリフルオロ酢酸からなる群より選択される化合物と反応させることにより工程(a)を行うことで、それぞれ式(II I)の化合物または式(IV)の化合物を得る、請求項1記載の方法。

【請求項3】

式(V)または(VI)の4'-デメチル-3'-Prot-ダウノルビシンをトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることにより工程(c)を行うことで、それぞれ式(VII)または(VIII)のトリフルオロメタンスルホン化化合物を得る、請求項1記載の方法であって、

好ましくはピリジン中、第三級アミンの存在下で工程(c)を行う、方法。

【請求項4】

一般式PdL_nL'_m(式中、LおよびL'はホスファイト類およびホスフィン類からなる群より独立して選択され、かつnおよびmは独立して0~4で変動しうる)を有する触媒量の化合物の存在下で、式(VII)または(VIII)の4'-トリフルオロメタンスルホニル-3'-Prot-ダウノルビシンを、ギ酸およびギ酸塩からなる群より選択される還元剤と反応させることにより、工程(d)を行うことで、それぞれ式(I X)または式(X)の化合物を得る、請求項1記載の方法。

【請求項5】

極性非プロトン性溶媒中、30~100の範囲の反応温度で工程(d)を行う、請求項4記載の方法。

【請求項6】

工程(e)のアジド還元試薬がトリフェニルホスフィンを含む、請求項1記載の方法。

【請求項7】

工程(e)のアルカリ溶液が水酸化ナトリウム水溶液を含む、請求項1記載の方法。

【請求項8】

工程(b)で得られた式(V)または(VI)の4'-デメチル-3'-Prot-ダウノルビシンを、pH2.5±1.0の強酸での処理および引き続いての抽出により単離する工程をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項9】

請求項1の工程(a)および(b)を行うことで式(V)または(VI)の化合物を得る工程、次に請求項1の工程(e)に定義されるように3'-保護基を除去してカルミノマイシンまたはその塩を得る工程を含む、ダウノルビシン塩からカルミノマイシンを生成するための方法。

【請求項10】

ダウノルビシン塩酸塩をトリフルオロメタンスルホニルアジドおよび無水トリフルオロ酢酸からなる群より選択される化合物と反応させることにより工程(a)を行う、請求項9記載の方法。

【請求項11】

工程(b)で得られた式(V)または(VI)の4'-デメチル-3'-Prot-ダウノルビシンを、pH2.5±1.0の強酸での処理および引き続いての抽出により単離する工程をさらに含む、請求項9記載の方法。