

【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 0 7 H 15/252 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 15/252

C 0 7 B 61/00 3 0 0

A 6 1 K 31/704

A 6 1 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

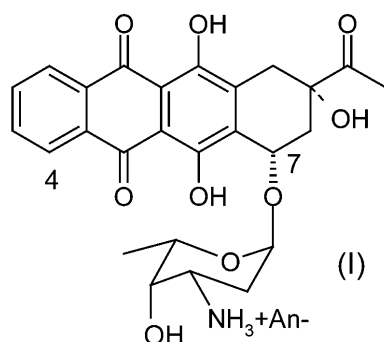
【補正の内容】

【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】

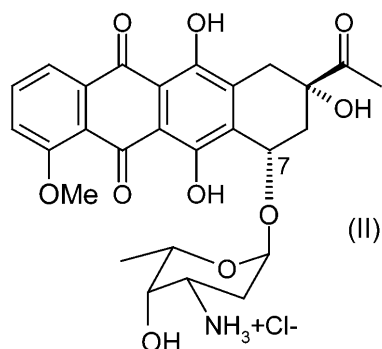


(式中、An⁻ はアニオンを表す)

以下の工程を含む、方法：

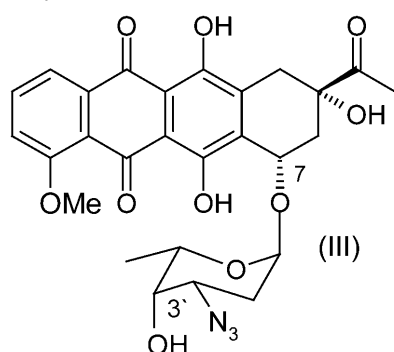
(a) 式 (I I) の化学構造を有するダウノルビシン塩酸塩

【化 2】

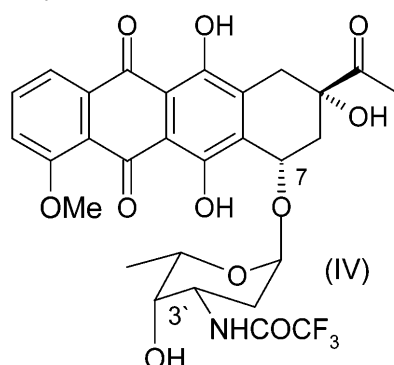


を、式 (I I I) および (I V) の化学構造を有する化合物からなる群より選択される 3' - 保護ダウノルピシン (3' - Prot - ダウノルピシン) に変換する工程であって、アジド形成試薬と接触させることによる 3' - アミノ基塩の 3' - アジドへの変換が (I I I) の形成を生じさせ、かつトリフルオロアセチル化試薬と接触させることによる 3' - アミノ基塩の 3' - トリフルオロアセトアミドへの変換が (I V) の形成を生じさせる、工程；

【化 3】

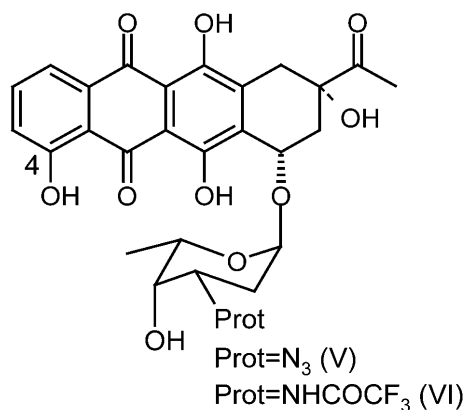


【化 4】



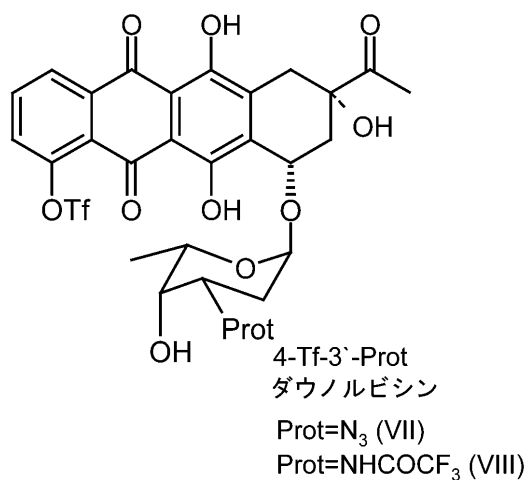
(b) 無水溶媒中で K I (無水) の存在下で M g C l ₂ (無水) と接触させることにより
 式 (I I I) または (I V) の 3' - Prot - ダウノルピシンを脱メチル化することで、
 それぞれ式 (V) および (V I) の化学構造を有する化合物からなる群より選択される
 4 - デメチル - 3' - Prot - ダウノルピシンを得る工程であって、(I I I) の脱メ
 チル化が (V) の形成を生じさせ、かつ (I V) の脱メチル化が (V I) の形成を生じさ
 せる、工程、ここで 1 0 ~ 8 0 の範囲、特に 4 0 ~ 6 0 の範囲の反応温度で反応を行
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】



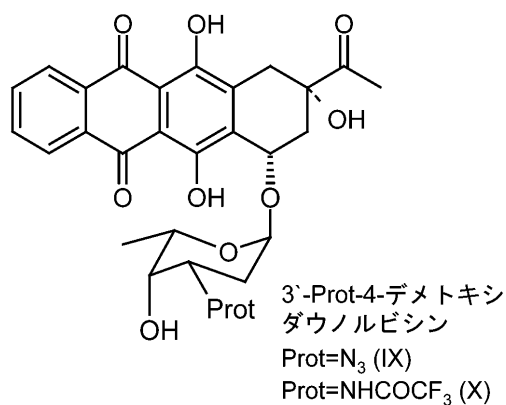
(c) トリフルオロメタンスルホン化試薬と接触させることにより式(V)または(VI)の4-デメチル-3'-Prot-ダウノルピシンをトリフルオロメタンスルホン化することで、それぞれ式(VII)および(VIII)の化学構造を有する化合物からなる群より選択される4-O-トリフルオロメタンスルホニル-3'-Prot-ダウノルピシンを得る工程であって、(V)のトリフルオロメタンスルホン化が(VII)の形成を生じさせ、かつ(VI)のトリフルオロメタンスルホン化が(VIII)の形成を生じさせる、工程；

【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-ダウノルピシンを還元することで、それぞれ式(IX)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-ダウノルピシンを得る工程であって、(VII)の還元が(IX)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 (IX) 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 (IX) 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 - ダウノルピシンから 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 - ダウノルピシンを得て、そして 4 - デメトキシダウノルピシンを式 $H^+ A n^-$ 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ピシン塩を得る、工程。

【請求項 2】

ダウノルピ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 (III) 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 - ダウノルピ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 - ダウノルピシンを、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 (IX) 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 - ダウノルピシンを、 $pH 2.5 \pm 1.0$ 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、ダウノルピ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】

ダウノルピ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 - ダウノルピシンを、 $pH 2.5 \pm 1.0$ 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。