

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4176845号  
(P4176845)

(45) 発行日 平成20年11月5日(2008.11.5)

(24) 登録日 平成20年8月29日(2008.8.29)

(51) Int. Cl. F 1  
**C 0 7 H 1 5 / 2 5 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** C O 7 H 1 5 / 2 5 2  
**A 6 1 K 3 1 / 7 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** A 6 1 K 3 1 / 7 0 4

請求項の数 1 (全 24 頁)

|              |                        |           |                     |
|--------------|------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号    | 特願平9-4946              | (73) 特許権者 | 591246034           |
| (22) 出願日     | 平成9年1月14日(1997.1.14)   |           | ファルマヘミー ベー. フェー.    |
| (65) 公開番号    | 特開平10-175991           |           | オランダ国、2031 ヘーアー ハーレ |
| (43) 公開日     | 平成10年6月30日(1998.6.30)  |           | ム、スベンスベク 5          |
| 審査請求日        | 平成16年1月13日(2004.1.13)  | (74) 代理人  | 100080791           |
| (31) 優先権主張番号 | 96203554 9             |           | 弁理士 高島 一            |
| (32) 優先日     | 平成8年12月16日(1996.12.16) | (72) 発明者  | マルセル バン デール ライスト    |
| (33) 優先権主張国  | オランダ(NL)               |           | オランダ国、6522 セーエー ナイメ |
|              |                        |           | ーゲン、ベルグ エン ダルセヴェグ 2 |
|              |                        |           | 24                  |
|              |                        | (72) 発明者  | ヨハン ビルヘルム シューレン     |
|              |                        |           | オランダ国、6581 セーエル マルデ |
|              |                        |           | ン、フィンケンラーン 26       |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エピルピシンまたはその酸付加塩のダウノルピシンからの製造方法

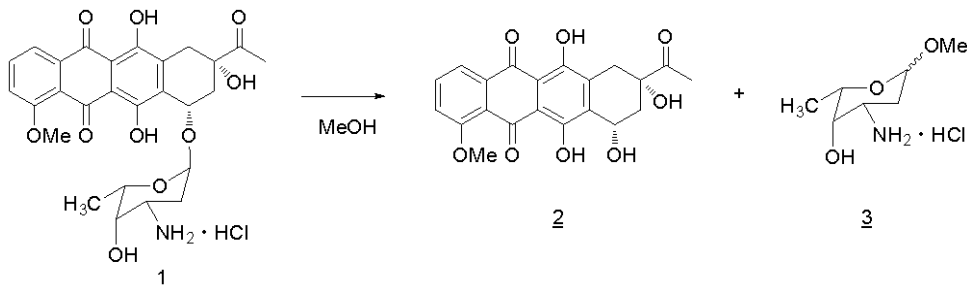
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の工程を含む、エピルピシンまたはその酸付加塩をダウノマイシン(ダウノルピシン)から製造する方法であって、

a) ダウノマイシン(ダウノルピシン)またはその酸付加塩(1)をメタノリシスに付して、ダウノマイシノン(2)およびダウノサミン メチル エーテルまたはその酸付加塩(3)とし、

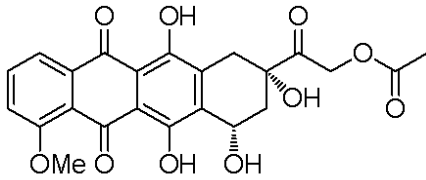
【化 1】



2および3を単離し、

b) 臭素化およびアセトキシル化によって2を1,4-アセトキシダウノマイシノン4に変換し、

## 【化2】

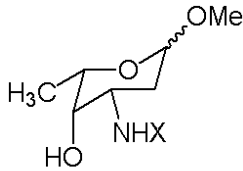


4

c) 3のアミノ基をトリフルオロアセチル基またはアリルオキシカルボニル基のいずれかで保護し、それぞれ化合物5 aまたは5 b〔式中、Xはトリフルオロアセチル(TFA) (5 a)またはアリルオキシカルボニル(Aloc) (5 b)である〕を得て、

10

## 【化3】

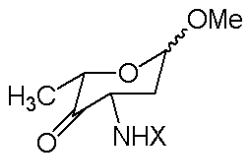


5a: X=TFA  
5b: X=Aloc

d) 化合物5 aまたは5 bを酸化して、それぞれ化合物6 aまたは6 bを得て、

## 【化4】

20



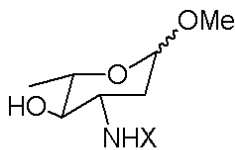
6a: X=TFA  
6b: X=Aloc

〔式中、XはTFA (6 a)またはAloc (6 b)である〕

e) 化合物6 aまたは6 bを還元して、それぞれ化合物7 aまたは7 bを得て、

## 【化5】

30



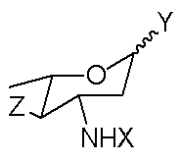
7a: X=TFA  
7b: X=Aloc

〔式中、XはTFA (7 a)またはAloc (7 b)である〕

f) 化合物7 aまたは7 bを保護された化合物9 a ~ dまたは9 e ~ hにそれぞれ変換して、

40

## 【化6】



9a ~ 9h

〔式中、XはTFA、YはOTFA、ZはOTFA (9 a)、

XはTFA、YはOTFA、Zはハロゲン原子 (9 b)、

XはTFA、YはOC(O)PhNO<sub>2</sub>、ZはOC(O)PhNO<sub>2</sub> (9 c)、

50

XはTFA、YはOC(O)PhNO<sub>2</sub>、Zはハロゲン原子(9d)、

XはAloc、YはOTFA、ZはOTFA(9e)、

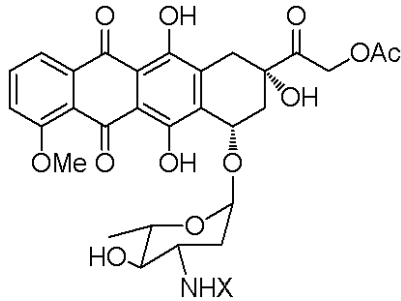
XはAloc、YはOTFA、Zはハロゲン原子(9f)、

XはAloc、YはOC(O)PhNO<sub>2</sub>、ZはOC(O)PhNO<sub>2</sub>(9g)、または

XはAloc、YはOC(O)PhNO<sub>2</sub>、Zはハロゲン原子(9h)である]

g) 化合物4を化合物9a~dまたは9e~hと反応させて、化合物10aまたは10bを得て、

【化7】



10

10a: X=TFA

10b: X=Aloc

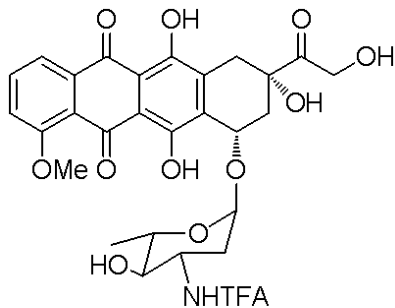
〔式中、XはTFA(10a)またはAloc(10b)である〕

その後、

20

h<sup>a</sup>) 化合物10aを温和な塩基性条件下で反応させて化合物11aを得て、

【化8】

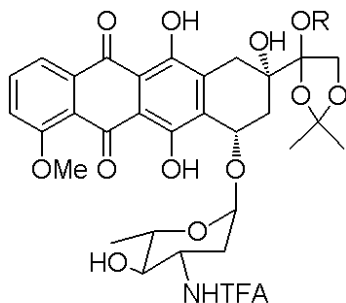


11a

30

i<sup>a</sup>) 化合物11aを保護して化合物12を得て、

【化9】



12

40

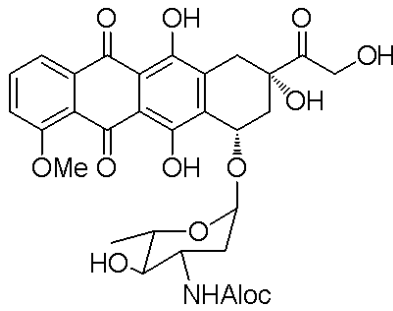
〔式中、RはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである〕

j<sup>a</sup>) 化合物12から強塩基性条件下でトリフルオロアセチル基を除去し、続いて酸性条件下でアセタール保護基を除去し、エピルピシンに中和して、任意に酸性化してエピルピシンの酸付加塩を製造するか、あるいは

h<sup>b</sup>) 化合物10bを塩基性条件下でC<sub>14</sub>-アセトキシ基の加水分解に付して、化合物11bを得て、

50

## 【化10】



11b

10

i<sup>b</sup>)パラジウム触媒を用いて触媒的にアリルオキシカルボニル保護基を除去してエピルピシンを得て、任意に得られたエピルピシンをその酸付加塩に変換する、ここで、工程 d ) において酸化をクロロクロム酸ピリジニウムを用いて行い、工程 e ) において還元を  $BH_3 \cdot THF$  を用いて行うことを特徴とする方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明はエピルピシン(epirubicin)またはその酸付加塩、特に塩酸塩をダウノルピシン(doxorubicin)から化学的に製造する新規な方法に関する。

20

## 【0002】

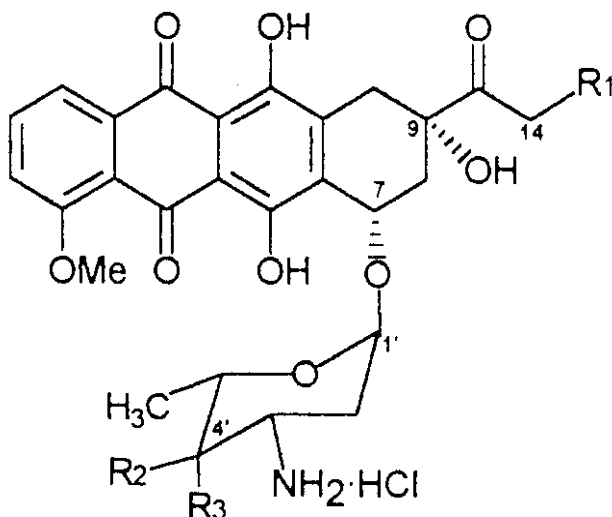
## 【従来の技術】

ドキソルピシン(doxorubicin) およびエピルピシンは、それぞれダウノルピシンおよび4'-エピダウノルピシン(4'-epidaunorubicin)からC-14位の官能基化(functionalization)により製造されている(S. Penco, Chim. In. (Milan), (1993), 369; 米国特許第3,803,124号明細書(1974年); F. Arcamone ら, Cancer Chemother. Rep., 6 (1975), 123)。この官能基化には、臭素化に続いて、直接またはカルボン酸エステル(ギ酸エステルまたは酢酸エステル)を経由する加水分解が含まれる。

## 【0003】

## 【化11】

30



40

## 【0004】

$R^1 = R^2 = H, R^3 = OH$    ダウノルピシン  
 $R^1 = R^3 = H, R^2 = OH$    エピダウノルピシン  
 $R^1 = R^3 = OH, R^2 = H$    ドキソルピシン

50

$R^1 = R^2 = OH$ ,  $R^3 = H$  エピルピシン

【0005】

臭素化をC - 13アセタールを経由して行うとき、より良好な結果が得られると言われている(J. Balint ら, ヨーロッパ特許 0 183 691 (1986年); Y. Kimura ら, Bull. Chem. Soc. Japan, 59, (1986), 423)。

【0006】

しかしながら、これらの製造方法には幾つかの不利な点がある。ケトンまたはアセタールのいずれかの臭素化は酸性条件下で行われるので、分子が糖とアンスラサイクリノンに部分的に分解することが避けられない。C - 14臭素原子をOH<sup>-</sup>でC - 13水酸基に直接変換すると、ドキシルピシンが塩基性条件下で不安定なために副生成物が形成される(J. Balint ら, ヨーロッパ特許 0 183 691, 1986年)。副生成物の形成は、まず臭素原子をギ酸エステルに変換し、続いて弱塩基性条件下で加水分解することにより少なくすることができる。

10

【0007】

さらにまた、ダウノマイシン(daunomycin)の糖部分の4'位の酸化および還元的変換は、アグリコンとの副反応、例えば、C - 13カルボニルの還元を引き起こすかもしれない(ヨーロッパ特許 0 253 654, 1987年)。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、これらの不利な点が解決された、エピルピシンまたはその酸付加塩、特に塩酸塩をダウノマイシンから製造する方法を提供する。

20

【0009】

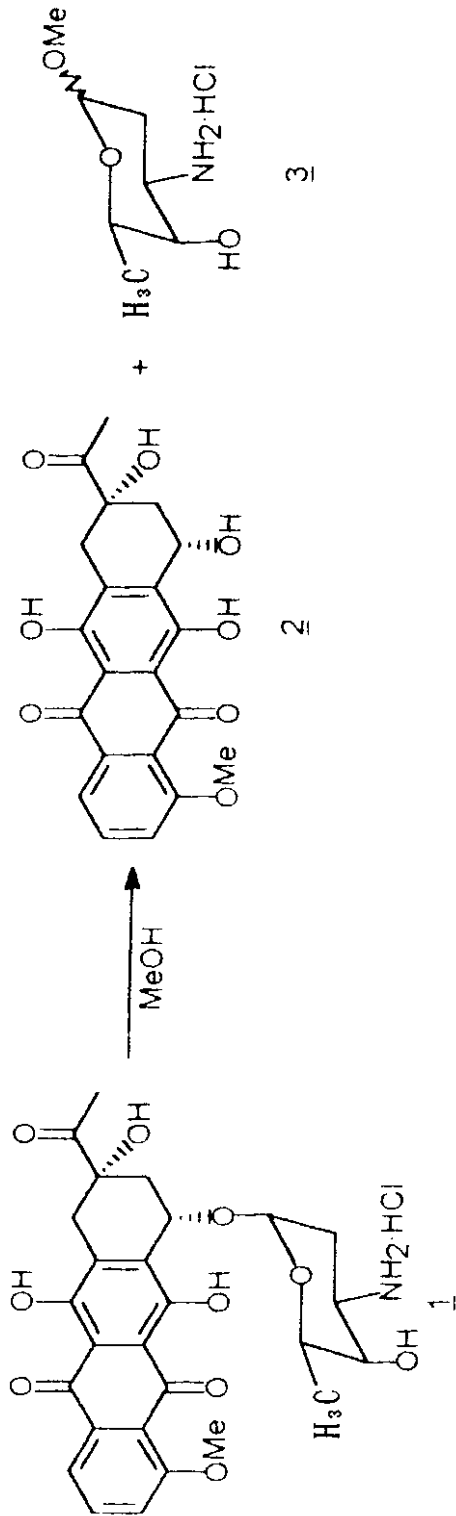
【課題を解決するための手段】

本発明の方法は次の工程を含む。

a) ダウノマイシン(ダウノルピシン)またはその酸付加塩(1)をメタノリシスに付して、ダウノマイシノン(2)およびダウノサミン メチル エーテルまたはその酸付加塩(3)とし、

【0010】

【化12】



10

20

30

40

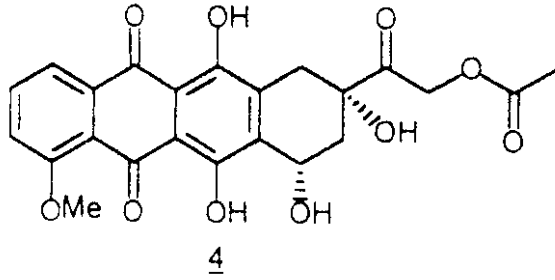
【 0 0 1 1 】

2 および 3 を単離し、

b) 臭素化およびアセトキシル化によって 2 を 1 4 - アセトキシダウノマイシノン 4 に変換し、

【 0 0 1 2 】

【 化 1 3 】



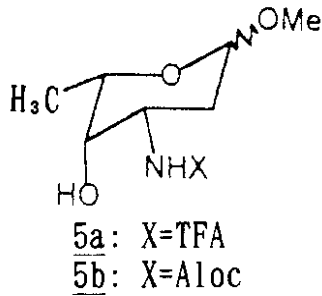
【 0 0 1 3 】

10

c) 3 のアミノ基をトリフルオロアセチル基またはアリルオキシカルボニル基のいずれかで保護し、それぞれ化合物 5 a または 5 b [ 式中、X はトリフルオロアセチル ( T F A ) ( 5 a ) またはアリルオキシカルボニル ( A l o c ) ( 5 b ) である ] を得て、

【 0 0 1 4 】

【 化 1 4 】



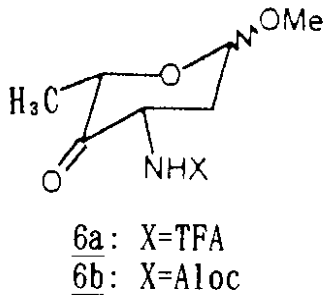
20

【 0 0 1 5 】

d) 化合物 5 a または 5 b を酸化して、それぞれ化合物 6 a または 6 b を得て、

【 0 0 1 6 】

【 化 1 5 】



30

【 0 0 1 7 】

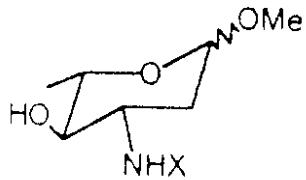
40

[ 式中、X は T F A ( 6 a ) または A l o c ( 6 b ) である ]

e) 化合物 6 a または 6 b を還元して、それぞれ化合物 7 a または 7 b を得て、

【 0 0 1 8 】

【 化 1 6 】



7a: X=TFA

7b: X=Aloc

【0019】

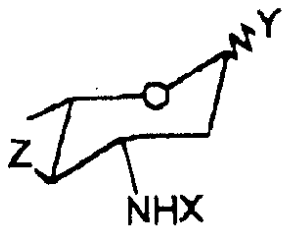
10

〔式中、XはTFA (7a) またはAloc (7b) である〕

f) 化合物 7a または 7b を保護された化合物 9a ~ d または 9e ~ h にそれぞれ変換して

【0020】

【化17】



9a ~ 9h

20

【0021】

〔式中、XはTFA、YはOTFA、ZはOTFA (9a)、

XはTFA、YはOTFA、Zはハロゲン原子 (9b)、

XはTFA、YはOC(O)PhNO<sub>2</sub>、ZはOC(O)PhNO<sub>2</sub> (9c)、

XはTFA、YはOC(O)PhNO<sub>2</sub>、Zはハロゲン原子 (9d)、

XはAloc、YはOTFA、ZはOTFA (9e)、

XはAloc、YはOTFA、Zはハロゲン原子 (9f)、

XはAloc、YはOC(O)PhNO<sub>2</sub>、ZはOC(O)PhNO<sub>2</sub> (9g)、または

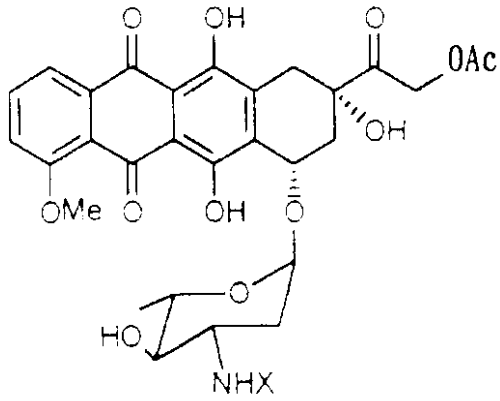
XはAloc、YはOC(O)PhNO<sub>2</sub>、Zはハロゲン原子 (9h) である〕

g) 化合物 4 を化合物 9a ~ d または 9e ~ h と反応させて、化合物 10a または 10b を得て、

【0022】

【化18】

30



10a: X=TFA  
10b: X=Aloc

10

【0023】

〔式中、XはTFA（10a）またはAloc（10b）である〕

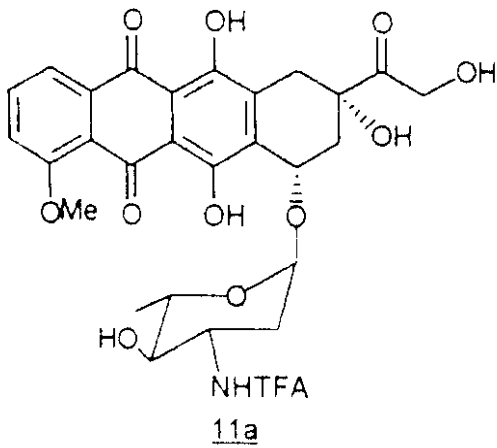
その後、

h<sup>a</sup>) 化合物10aを温和な塩基性条件下で反応させて化合物11aを得て、

【0024】

20

【化19】



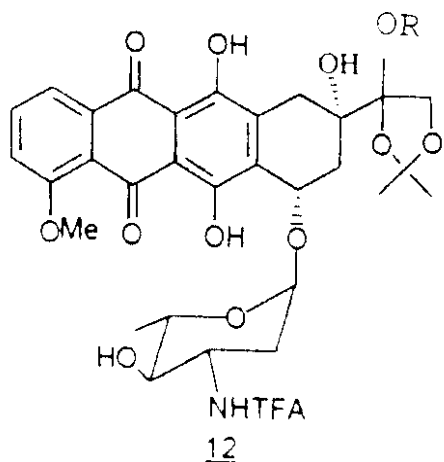
30

【0025】

i<sup>a</sup>) 化合物11aを保護して化合物12を得て、

【0026】

【化20】



10

【0027】

〔式中、RはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである〕

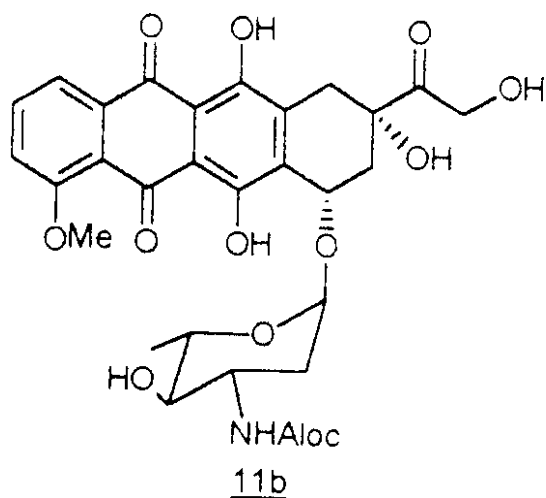
j<sup>a</sup>) 化合物12から強塩基性条件下でトリフルオロアセチル基を除去し、続いて酸性条件下でアセタール保護基を除去し、エピルピシンに中和して、任意に酸性化してエピルピシンの酸付加塩、特に塩酸塩を製造するか、あるいは

h<sup>b</sup>) 化合物10bを温和な塩基性条件下でC<sub>14</sub>-アセトキシ基の加水分解に付して、化合物11bを得て、

20

【0028】

【化21】



30

【0029】

i<sup>b</sup>) パラジウム触媒を用いて触媒的にアリルオキシカルボニル保護基を除去してエピルピシンを得て、任意に得られたエピルピシンをその酸付加塩、特に塩酸塩に変換する。

40

【0030】

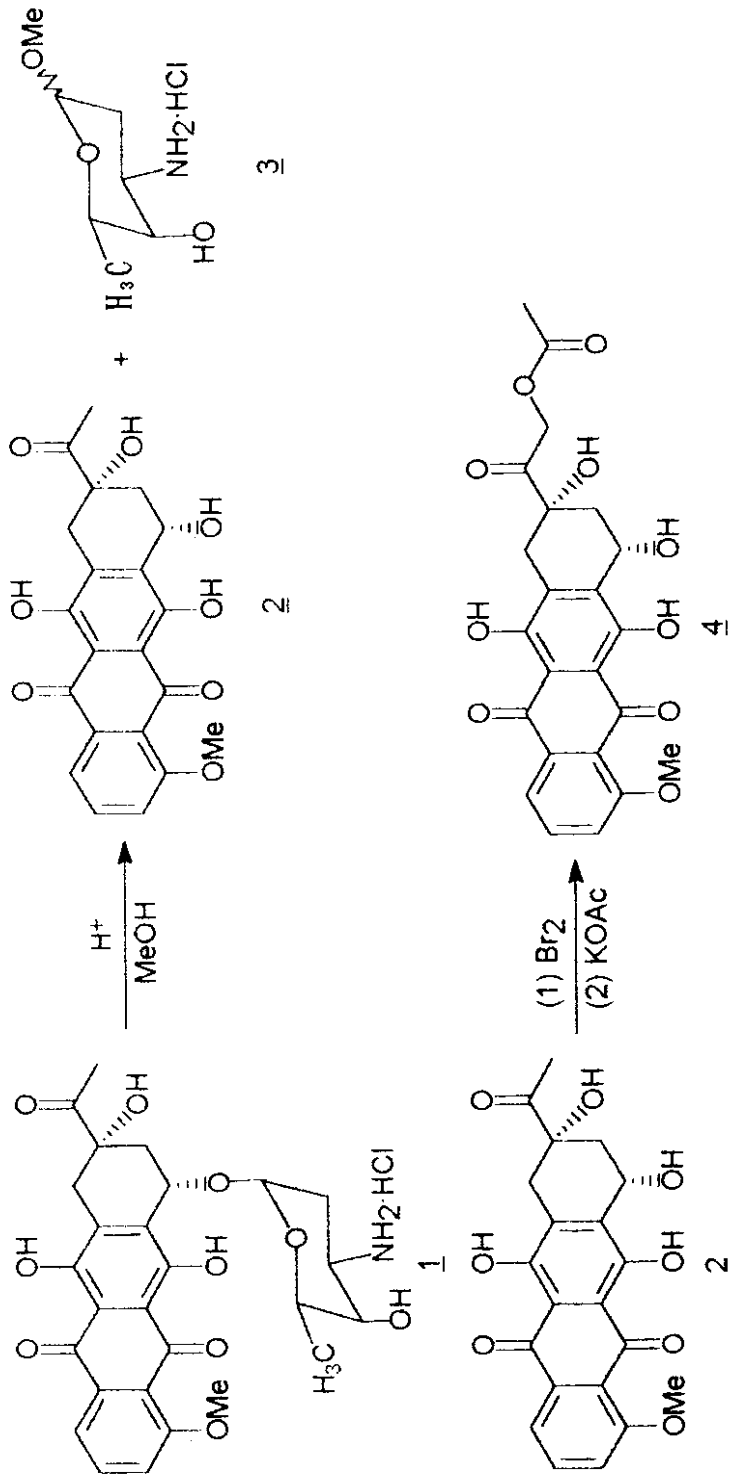
【発明の実施の形態】

本発明の方法を以下の工程図およびその説明によりさらに詳細に説明する。

【0031】

【化22】

工程図 1



10

20

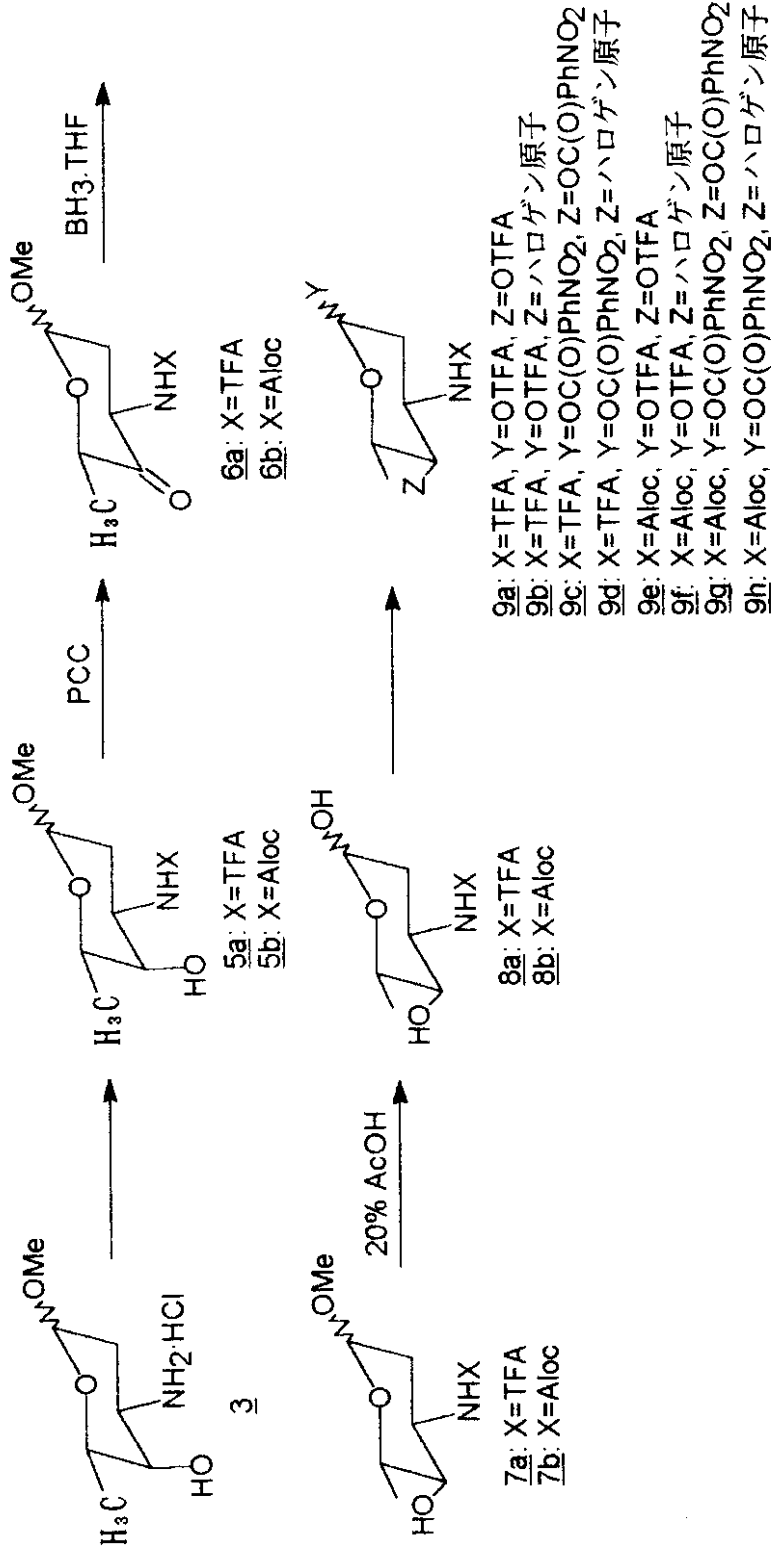
30

40

【 0 0 3 2 】

【 化 2 3 】

工程図 1 (続き)



10

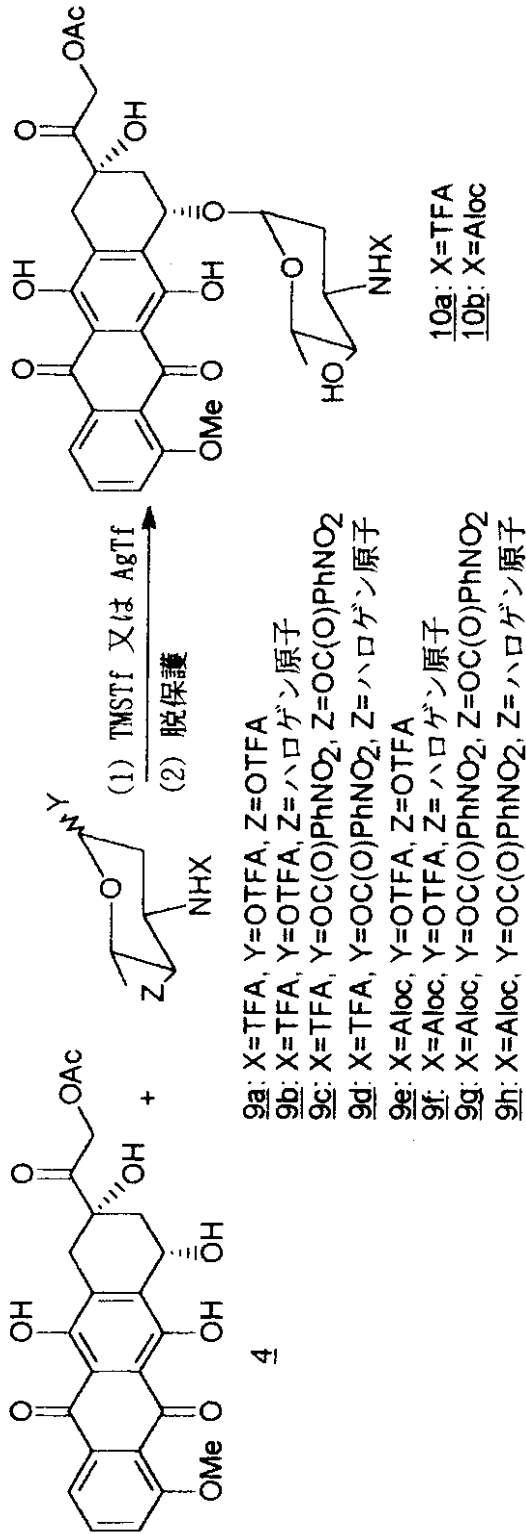
20

30

40

【 0 0 3 3 】  
【 化 2 4 】

工程図 1 (続き)



10

20

30

40

## 【0034】

この反応経路では、最初にダウノマイシン(1)をメタノリシスに付して、ダウノマイシノン(2)およびダウノサミンメチルエーテル(3)を非常に高い収率で得る。2と3は共にクロマトグラフィー工程を用いることなく容易に単離することができる。臭素化およびアセトキシル化によってダウノマイシノン(2)を14-アセトキシダウノマイシノン(4)にほぼ定量的収率で変換する。ダウノサミンメチルエーテル(3)を、反応経路3~9を経由してN-保護された4'-エピダウノサミンに変換する。まず3のアミノ基を保護する。この保護基は糖をアグリコンにカップリングした後、アグリコン部

50

分の副反応を生じさせることなく除去する必要があるので、その選択は重要である。2つの保護基が選択された。塩基性条件下で除去されるトリフルオロアセチル基、および中性条件下で除去することのできるアリルオキシカルボニル基である。保護された糖 5 a , b をクロロクロム酸ピリジニウムを用いて高収率でケト糖 6 a , b に酸化した。エピ糖 7 a , b の選択的還元には、従来技術の方法 (S. Penco, Chim. In. (Milan), (1993), 369) で用いられた水素化ホウ素ナトリウムよりもボラン / T H F が、より良好な収率とより良好な選択性をもたらすことを我々は見出した。

【 0 0 3 5 】

常法により化合物 7 a , b を保護された糖 9 a ~ h に変換した後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを触媒として用いる Y. Kimura らの方法により (Y. Kimura ら, Chem. Letters, (1984), 501)、またはトリフルオロメタンスルホン酸銀を用いる J.M. Broadhurst らの方法により (J.M. Broadhurst ら, J. Chem. Soc. Perkin I, (1982), 2249)、9 a ~ h を 1 4 - アセトキシダウノマイシノンにカップリングした。

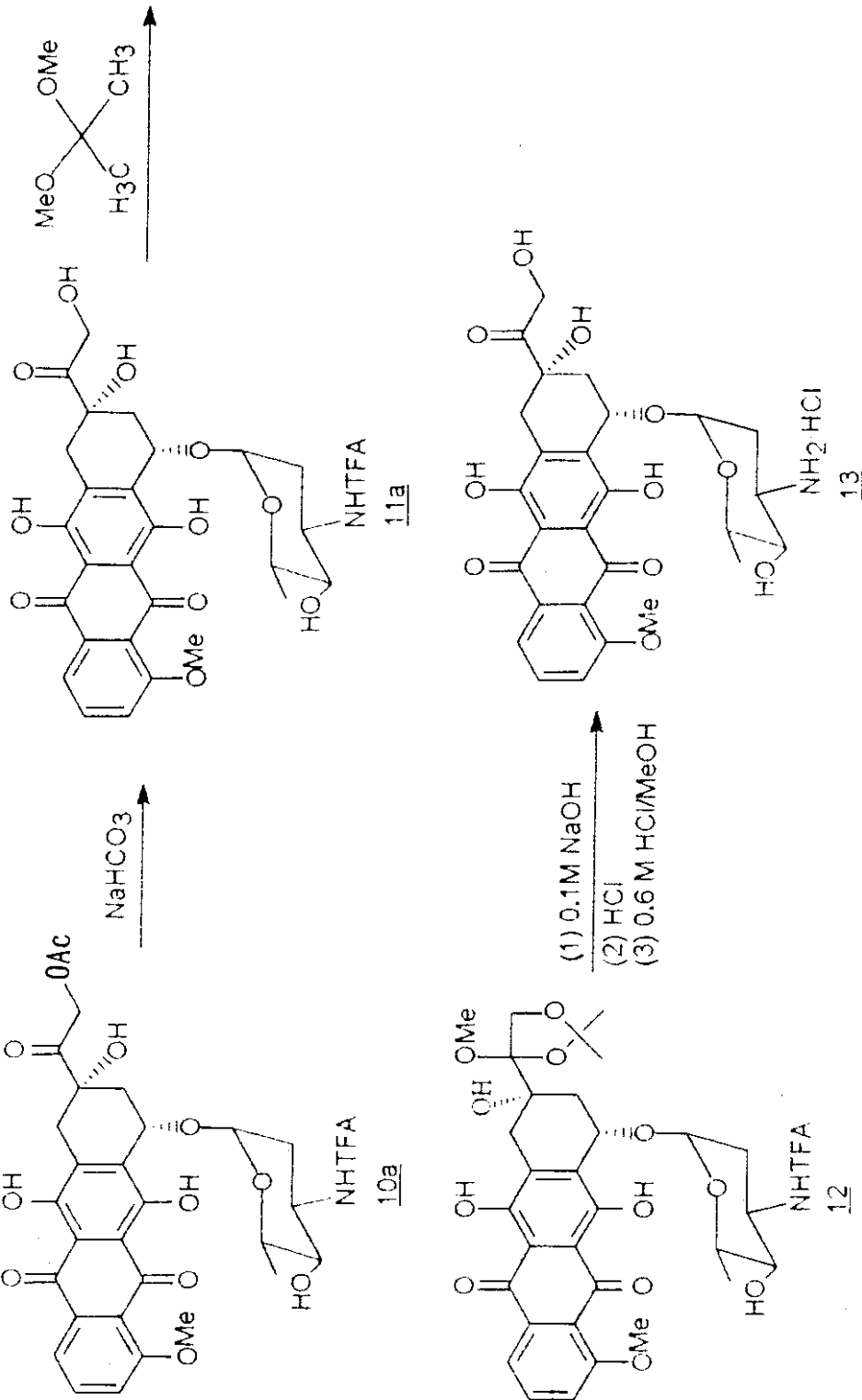
【 0 0 3 6 】

その後の 1 0 a , b のエピルピシンへの変換はアミノ保護基により変わる。化合物 1 0 a の場合、工程図 2 に記載した反応経路を以下に示す。

【 0 0 3 7 】

【 化 2 5 】

工程図 2



10

20

30

40

## 【0038】

温和な塩基性条件下で（例えば、炭酸水素ナトリウムを用いる）化合物 10a を処理することにより、11a を良好な収率で得る。トリフルオロアセチル基の除去は強塩基性条件を必要とするが、このような条件はアグリコン部分の部分的分解を生じさせる（G. Turci, V. Carlo, ヨーロッパ特許 0,253,654, 1987年）。そのため、アグリコンの場合に報告された類似の方法（F. Arcamone ら, オランダ特許出願7502934, 1974年）に従って、まず塩基に不安定な位置をアセトニドとして、例えば、2,2-ジメトキシプロパン〔一般に、2,2-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ)プロパン〕で保護して化合物 12 を得る。こう

50

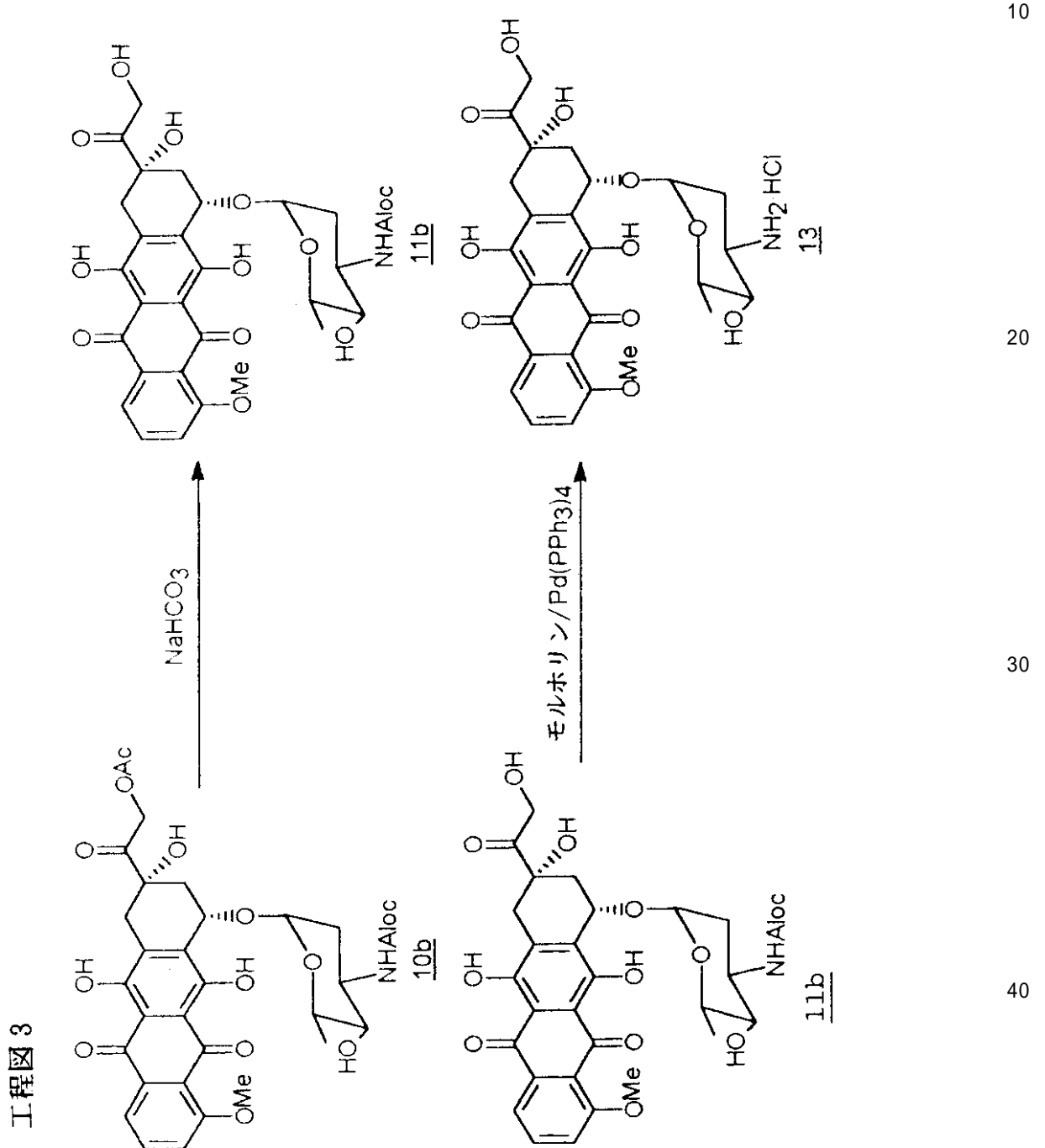
して、より強い塩基性条件下（ $\text{NaOH}$ ）でのトリフルオロアセタート基の除去が可能となる。アセトニドの加水分解、および塩酸を用いる酸性化の後、エピルピシン塩酸塩（13）を単離する。

【0039】

化合物10bの場合、工程図3に略述するように、エピルピシン（13）へのより短いルートが開発された。

【0040】

【化26】



【0041】

塩基性条件下（例えば、炭酸水素ナトリウムを用いる）でのC14-アセトキシ基の加水分解の後、弱塩基性条件下でパラジウム触媒、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフ

イン)パラジウム(0)を用い、アリルオキシカルボニル基を除去する。

【0042】

【実施例】

#### 実施例 1

3'-アミノ基保護にトリフルオロアセチル基を用いるダウノルピシン-HCl 1の4'-エピドキシソルピシン-HCl 13への変換

#### メタノリシス

ダウノルピシン-HCl 1 (8 g, 14 mmol) の乾燥 MeOH (500 ml) 溶液に塩化アセチル (5.9 ml, 79 mmol, 5.6 当量) を添加した。1時間還流した後、溶媒を減圧留去した。残渣に CHCl<sub>3</sub> を添加すると、ダウノサミン3の沈殿が生じた。アミノ糖を濾取した後、濾液から溶媒を減圧留去した。残った固体にジイソプロピルエーテルを添加し、混合物を15分間超音波処理してダウノマイシノン2を得た。総計で、ダウノサミン3を2.55 g (91%) およびダウノマイシノン2を5.5 g (99%) 得た。融点: 209 ~ 233 (分解)

10

【0043】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.17 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, H<sub>8</sub>); 2.35 (d, 1H, J = 14.6 Hz, H<sub>8</sub>); 2.43 (s, 3H, H<sub>14</sub>); 3.09 (AB, 2H, J<sub>AB</sub> = 18.6 Hz, H<sub>10</sub>); 3.75 (brs, 1H, 7-OH); 4.09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.57 (s, 1H, 9-OH); 5.32 (brs, 1H, H<sub>7</sub>); 7.40 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H<sub>3</sub>); 7.79 (t, 1H, J = 8.2 Hz, H<sub>2</sub>); 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H<sub>1</sub>); 13.26 (s, 1H, ArOH); 13.96 (s, 1H, ArOH).

20

【0044】

#### アグリコンの改変

アルゴン雰囲気下、Br<sub>2</sub> (1.24 ml, 2.5 当量) の CHCl<sub>3</sub> (72.8 ml) 溶液を、ダウノマイシノン2 (3.90 g, 9.8 mmol) の CHCl<sub>3</sub> (390 ml) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌すると、純粋な臭化物4が沈殿したので、これを濾取した。収量 4.1 g (88%)。臭化物4をアセトン (1.17 L) に溶解し、この混合物に酢酸カリウム (KOAc) (16.7 g) を添加し、これを5分間還流した。その後、溶媒を減圧留去した。残渣を CHCl<sub>3</sub> に溶解し、水および食塩水で洗浄した。合わせた有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。ジイソプロピルエーテルを添加し、混合物を超音波処理し、濾過してドキシソルピシノン アセタート 4 (3.8 g, 97%) を得た。融点: 226 ~ 229 (分解)

30

【0045】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.10 (dd, 1H, J = 4.5 Hz, H<sub>8</sub>); 2.21 (s, 3H, Ac); 2.50 (d, 1H, J = 14.8 Hz, H<sub>8</sub>); 3.06 (AB, 2H, J<sub>AB</sub> = 18.8 Hz, H<sub>10</sub>); 3.46 (s, 1H, 7-OH); 4.09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.74 (s, 1H, 9-OH); 5.24 (AB, 2H, J<sub>AB</sub> = 18.3 Hz, H<sub>14</sub>); 5.34 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 7.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H<sub>3</sub>); 7.79 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H<sub>2</sub>); 8.00 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H<sub>1</sub>); 13.14 (s, 1H, ArOH); 13.88 (s, 1H, ArOH).

40

【0046】

#### アミノ糖の改変

アルゴン雰囲気下、3 (2.55 g, 12.9 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (64 ml) 溶液にピリジン (5 ml, 4.8 当量) を添加した。反応混合物を -20 °C まで冷却し、トリフルオロ酢酸無水物 (3.63 ml) を添加した。室温で一晩攪拌した後、混合物を濾過し、濾液をジエチルエーテルで洗浄した。続いて濾液を10%クエン酸溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および食塩水で洗浄した。合わせた有機抽出液を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [5% MeO

50

H (CHCl<sub>3</sub> 溶液) により精製して化合物 5 a (2.69 g, 81%) を得た。融点: 137 ~ 152

## 【0047】

<sup>1</sup>H NMR (100 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): 1.22 (d, 3H, J = 6.5 Hz, 5-CH<sub>3</sub>); 1.72 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, H<sub>2ax</sub>); 2.80 - 3.20 (brs, 1H, 4-OH); 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.68 (brd, 1H, H<sub>4</sub>); 3.94 (q, 1H, J = 5.4 Hz, H<sub>3</sub>); 4.19 - 4.52 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 4.75 (d, 1H, J = 5.7 Hz, H<sub>1</sub>); 7.94 - 8.27 (brs, 1H, NH).

## 【0048】

5 a (2.5 g, 9.7 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) 溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) (2.45 g, 11.4 mmol) を添加した。還流2時間後および4時間後、PCC (1.08 g, 5.0 mmol) を添加した。再び反応混合物を8時間還流した後、PCC (1.5 g, 7.0 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物をジエチルエーテル (436 ml) に注ぎ、ハイフロー (hyflo) で濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔2%アセトン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液)〕により精製して化合物 6 a (2.10 g, 85%) を得た。融点: 74 ~ 98

## 【0049】

<sup>1</sup>H NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.34 - 1.51 (m, 3H, 5-CH<sub>3</sub>); 1.61 - 2.08 (m, 1H, H<sub>2ax</sub>); 2.81 - 3.07 (m, 1H, H<sub>2eq</sub>); 3.47 および 3.49 (ds, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.25 (q, 1H, J = 6.8 Hz, H<sub>5</sub>); 4.57 - 4.86 (m, 1H, H<sub>1</sub>); 4.95 - 5.06 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 6.94 - 7.24 (brs, 1H, NH).

## 【0050】

ケトン 6 a (2.6 g, 10 mmol) を乾燥 THF (200 ml) と乾燥 MeOH (125 ml) の混合物に溶解した溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で 1M BH<sub>3</sub> · THF (10 ml) を滴下した。10分間攪拌した後、H<sub>2</sub>O (1 ml) を添加し、溶媒を減圧留去した。残った油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔3% MeOH (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液)〕により精製して4'-エピダウノサミン誘導体 7 a (2.08 g, 80%) を白色固体として得た。融点: 165 ~ 167

## 【0051】

<sup>1</sup>H NMR (100 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): 1.24 (d, 3H, J = 6.3 Hz, 5-CH<sub>3</sub>); 1.65 - 2.00 (m, 1H, H<sub>2ax</sub>); 2.69 (brs, 1H, 4-OH); 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.11 - 3.38 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.53 - 3.81 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 4.00 - 4.36 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 4.70 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H<sub>1</sub>); 8.11 - 8.43 (brs, 1H, NH).

## 【0052】

エピ糖 7 a (2.08 g, 8.1 mmol) を 20% 酢酸 (AcOH) に溶解した溶液を 90 で 3時間還流した。この溶液を凍結乾燥し、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔10% MeOH (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液)〕により精製してヘミアセタール 8 a (1.38 g, 70%) を得た。融点: 180 ~ 185

## 【0053】

<sup>1</sup>H NMR (100 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): 1.17 (d, 3H, J = 6.4 Hz, 5-CH<sub>3</sub>); 1.55 - 1.84 (m, 1H, H<sub>2ax</sub>); 3.06 - 3.40 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.78 - 4.10 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 4.17 - 4.44 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 5.14 - 5.32 (d, 1H, H<sub>1</sub>); 8.15 - 8.42 (brs, 1H, NH).

## 【0054】

10

20

30

40

50

4'-エピダウノサミン誘導体 9a のドキソルピシノン誘導体 4 とのカップリング  
8a (272 mg, 1.12 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (10 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、0 で攪拌しているところへ、トリフルオロ酢酸無水物 (3.3 ml, 23.5 mmol) を添加した。懸濁液が透明になった後、さらに室温で1時間攪拌し、その後、溶媒を慎重に減圧下除去した。この残渣に、アルゴン雰囲気下、0 にて乾燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml)、4 モレキュラーシーブ (10 g) およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.27 ml, 1.39 mmol) を添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、ドキソルピシノン誘導体 4 (0.50 g, 1.11 mmol) の乾燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 溶液を添加した。室温で2時間攪拌した後、赤色懸濁液を激しく攪拌している飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液に注ぎ入れ、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去した。残った赤色固体をアルゴン雰囲気下、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) と  $\text{MeOH}$  (175 ml) との混合物中で一晩攪拌し、溶媒を減圧留去した。残った赤色固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー [4%  $\text{MeOH}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液)] により精製して4'-エピドキソルピシノン誘導体 10a (345 mg, 47%) を得た [未反応アグリコン 4 (122 mg, 24%) も得た]。融点: 114 ~ 126

10

【0055】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.39 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, 5'- $\text{CH}_3$ ); 1.84 (dt, 1H,  $J = 12.8$  Hz,  $\text{H}_{2'_{ax}}$ ); 2.14 (dd, 1H,  $J = 4.2$  Hz,  $\text{H}_{2'_{eq}}$ ); 2.21 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2.21 - 2.25 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ); 2.50 (d, 1H,  $J = 15$  Hz,  $\text{H}_8$ ); 2.98 (d, 1H,  $J = 19$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ); 3.25 - 3.30 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$  および  $\text{H}_{4'}$ ); 3.90 - 4.00 (m, 2H,  $\text{H}_3$  および  $\text{H}_5$ ); 4.07 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.53 (s, 1H, 9-OH); 5.23 (AB, 2H,  $J_{AB} = 18$  Hz,  $\text{H}_{14}$ ); 5.26 (s, 1H,  $\text{H}_7$ ); 6.46 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, NH); 7.38 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_3$ ); 7.73 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 8.01 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{H}_1$ ); 13.19 (s, 1H, ArOH); 13.96 (s, 1H, ArOH).

20

【0056】

10a (784 mg, 1.15 mmol) をアセトン (150 ml) とメタノール (75 ml) との混合物に溶解した溶液に、アルゴン雰囲気下、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (225 ml) を添加した。室温で3時間攪拌した後、この紫色懸濁液を  $\text{H}_2\text{O}$  (600 ml) に注ぎ入れ、 $\text{CHCl}_3$  で3回抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下乾固させて化合物 11a (526 mg, 72%) を得た。融点: 147 ~ 162 (分解)

30

【0057】

11a (107 mg, 0.17 mmol) をジオキサン (1 ml) と  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) との混合物に溶解した溶液に、アルゴン雰囲気下、2,2-ジメトキシプロパン (5.1 ml, 42 mmol) および *p*-トルエンスルホン酸 (1 mg) を添加した。室温で24時間攪拌した後、 $\text{NaHCO}_3$  (10 mg) を添加し、この溶液を5分間攪拌した。赤色反応混合物を中性 pH になるまで水で洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去した。残った赤色固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー [5%  $\text{MeOH}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液)] により精製して化合物 12 (ジアステレオマーの混合物, 86 mg, 72%) を得た。融点: 146 ~ 164

40

【0058】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 - 1.64 (m, 11H,  $\text{H}_{14}$  および  $2 \times 15$ - $\text{CH}_3$  および 5'- $\text{CH}_3$ ); 2.15 - 2.38 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ); 3.02 (t, 1H,  $J = 18.8$  Hz,  $\text{H}_{2'_{ax}}$ ); 3.19 - 3.30 (m, 1H,  $\text{H}_{2'_{eq}}$ ); 3.42 および 3.44 (2s, 1H, 13-O $\text{CH}_3$ ); 3.98 - 4.12 (m, 2H,  $\text{H}_3$  および  $\text{H}_5$ ); 4.08 (s, 3H, 4-O $\text{CH}_3$ ); 5.11 - 5

50

. 18 (m, 1H, H<sub>7</sub>) ; 5.40 および 5.47 (2d, 1H, J = 3.4 Hz, H<sub>1</sub>) ; 6.21 (br d, 1H, J = 7.4 Hz, NH) ; 7.38 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H<sub>1</sub>) ; 7.77 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H<sub>2</sub>) ; 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H<sub>3</sub>) ; 13.34 および 13.36 (2s, 1H, 6-OH) ; 13.96 および 14.02 (2s, 1H, 11-OH) .

【0059】

12 (325 mg, 0.46 mmol) を 0.1 M NaOH (50 ml) とアセトン (10 ml) との混合物に溶解した溶液をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。反応混合物のpHを0.1 M HCl 溶液で8.4に調整し、有機層が無色になるまでCHCl<sub>3</sub> で抽出した。合わせた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0.1 M HCl (20 ml) に溶解し、室温で39時間攪拌し、この溶液をCHCl<sub>3</sub> で洗浄した(アグリコンを抽出するため)。合わせた水層のpHを0.1 M NaOHで8.5に調整し、有機抽出液が無色になるまでCHCl<sub>3</sub> で抽出した。合わせた有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、この溶液を濃縮した。ジエチルエーテルおよび0.6 M HCl (MeOH溶液) (0.76 ml) を添加すると、4'-エピドキシソルピシン-HCl 13 が沈殿し、これを濾取して118 mg (45%) を得た。融点: 176 ~ 185 (分解)

10

【0060】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 5'-CH<sub>3</sub>) ; 1.70 (br t, 1H, H<sub>2ax</sub>) ; 2.02 (br d, 1H, J = 11.5 Hz, H<sub>2eq</sub>) ; 2.16 (br s, 2H, H<sub>8</sub>) ; 3.04 (br s, 2H, H<sub>10</sub>) ; 3.40 (t, 1H, J = 5.0 Hz, H<sub>3</sub>) ; 3.49 (br d, 1H, J = 4.2 Hz, H<sub>4</sub>) ; 3.91 (t, 1H, J = 7.9 Hz, H<sub>5</sub>) ; 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 4.56 (br s, 2H, H<sub>14</sub>) ; 4.96 (t, 1H, J = 4.6 Hz, H<sub>7</sub>) ; 5.26 (d, 1H, J = 3.2 Hz, H<sub>1</sub>) ; 5.45 (s, 1H, 9-OH) ; 5.65 (br s, 1H, 4'-OH) ; 7.66 (t, 1H, J = 4.8 Hz, H<sub>2</sub>) ; 7.92 (s, 2H, J = 4.8 Hz, H<sub>1</sub> および H<sub>3</sub>) .

20

【0061】

実施例 2

3'-アミノ基保護にアリルオキシカルボニル基を用いるダウノルピシン-HCl 1 の 4'-エピドキシソルピシン-HCl 13 への変換

30

メタノリシス

実施例 1 で略述したようにダウノルピシン-HCl 1 を分割する。

【0062】

アグリコンの改変

実施例 1 で略述したようにダウノルピシノンを変換する。

【0063】

アミノ糖の改変

アルゴン雰囲気下、アリル N-スクシンイミジル カーボネート (1.47 g, 7.3 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.9 ml, 16.6 mmol) を、3 (1.31 g, 6.7 mmol) の乾燥アセトニトリル (100 ml) 溶液に添加した。室温で30分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残った油状物をカラムクロマトグラフィー (Si-60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NEt<sub>3</sub> = 98 / 2 / 1, v / v / v) により精製して化合物 5b (1.61 g, > 99%) を白色固体として得た。融点: 57 ~ 63

40

【0064】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.23 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 5-CH<sub>3</sub>) ; 1.72 (dt, 1H, J = 13.0 Hz, H<sub>2ax</sub>) ; 1.86 (dd, 1H, J = 13.2 Hz, H<sub>2eq</sub>) ; 2.10 (br s, 1H, 4-OH) ; 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.54 - 3.67 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 3.94 - 4.10 (

50

m, 2H, H<sub>3</sub> および H<sub>4</sub>); 4.55 (d, 2H, J = 5.3 Hz, AllocのCH<sub>2</sub>); 4.74 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H<sub>1</sub>); 4.79 (d, 1H, J = 6.0 Hz, NH); 5.19 - 5.34 (m, 2H, Allocの=CH<sub>2</sub>); 5.80 - 6.00 (m, 1H, AllocのCH=).

## 【0065】

5b (1.0 g, 4.1 mmol) の乾燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) 溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) (2.0 g, 9.2 mmol) を添加した。2時間還流後、PCC (1.0 g, 4.7 mmol) を添加した。3.5時間還流した後、この溶液を減圧濃縮し、ジエチルエーテルに注いだ。反応混合物を濾過し、濾液から溶媒を減圧留去した。残った固体をカラムクロマトグラフィー (Si-60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / アセトン / NEt<sub>3</sub> = 98 / 2 / 1, v / v / v) により精製して化合物 6b (0.87 g, 88%) (ジアステレオマーの混合物 (A = ax - OCH<sub>3</sub> : B = eq - OCH<sub>3</sub>, 1 : 1)) を得た。融点: 44 ~ 72

10

## 【0066】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (d, 1 1/2H, J = 6.5 Hz, 5-CH<sub>3</sub> (A)); 1.31 (d, 1 1/2H, J = 7.0 Hz, 5-CH<sub>3</sub> (B)); 1.55 - 1.70 (m, 1/2H, H<sub>2ax</sub> (A)); 1.77 (dt, 1/2H, J = 12.7 Hz, H<sub>2ax</sub> (B)); 2.81 (dd, 1/2H, J = 6.7 Hz, H<sub>2eq</sub> (A)); 2.95 - 3.21 (m, 1/2H, H<sub>2eq</sub> (B)); 3.40 (s, 1 1/2H, OCH<sub>3</sub> (A)); 3.47 (s, 1 1/2H, OCH<sub>3</sub> (B)); 4.33 - 4.42 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 4.58 (d, 2H, J = 4.3 Hz, AllocのCH<sub>2</sub>); 4.75 - 4.85 (m, 1/2H, H<sub>3</sub> (B)); 4.86 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H<sub>1</sub>); 5.03 (t, 1/2H, H<sub>3</sub> (A)); 5.21 - 5.34 (m, 2H, Allocの=CH<sub>2</sub>); 5.49 (brs, 1H, NH); 5.86 - 5.98 (m, 1H, AllocのCH=)

20

## 【0067】

6b (26 mg, 0.11 mmol) を乾燥 THF (5 ml) と乾燥 MeOH (2.5 ml) との混合物に溶解した溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で 1M BH<sub>3</sub> · THF の THF 溶液 (0.11 ml) を滴下した。15分間攪拌した後、H<sub>2</sub>O (0.05 ml) を添加し、溶媒を減圧留去した。残った固体をカラムクロマトグラフィー (Si-60, EtOAc / n-ヘキサン / NEt<sub>3</sub> = 7 / 3 / 0.01, v / v / v) により精製して化合物 7b (18 mg, 69%) を得た。融点: 56 ~ 87

30

## 【0068】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (d, 3H, J = 6.5 Hz, 5-CH<sub>3</sub>); 1.63 (dt, 1H, J = 12.7 Hz, H<sub>2ax</sub>); 1.80 - 2.18 (m, 2H, H<sub>2eq</sub> および 4-OH); 3.07 (t, 1H, J = 9.4 Hz, H<sub>5</sub>); 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.58 - 3.70 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 3.85 - 3.97 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 4.58 (d, 2H, J = 5.5 Hz, AllocのCH<sub>2</sub>); 4.73 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H<sub>1</sub>); 4.72 - 4.80 (m, 1H, NH); 5.21 - 5.34 (m, 2H, Allocの=CH<sub>2</sub>); 5.85 - 5.96 (m, 1H, AllocのCH=)

40

## 【0069】

7b (346 mg, 1.4 mmol) を 20% 酢酸 (HOAc) に溶解した溶液を約 90 で 2時間還流した。この溶液を凍結乾燥して化合物 8b (318 mg, 97%) を得た。融点: 147 ~ 154

## 【0070】

<sup>1</sup>H NMR (100 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): 1.17 (d, 3H, J = 6.0 Hz, 5-CH<sub>3</sub>); 1.41 - 1.79 (m, 1H, H<sub>2ax</sub>); 2.73 - 3.11 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 3.72 - 4.14 (m, 2H, H<sub>5</sub> および H<sub>4</sub>); 4.49 (d, 2H, J = 5.0 Hz, AllocのCH<sub>2</sub>); 5.05 - 5.20 (m, 2H, Allocの

50

= CH<sub>2</sub> ) ; 5 . 3 5 ( d , 1 H , H<sub>1</sub> ) ; 5 . 7 4 - 6 . 1 2 ( m , 1 H , A l o c の C H = ) ; 6 . 2 4 ( b r s , 1 H , N H ) .

【 0 0 7 1 】

4' - エピ ダウノサミン誘導体 9 b のドキシソルピシノン誘導体 4 とのカップリング 8 b ( 7 7 m g , 0 . 3 3 m m o l ) の乾燥エーテル ( 5 m l ) 懸濁液を 0 で攪拌しているところへ、アルゴン雰囲気下、トリフルオロ酢酸無水物 ( 0 . 9 6 m l , 6 . 8 m m o l ) を添加した。懸濁液が透明になった後、さらに室温で 4 5 分間攪拌した。その後、溶媒を慎重に減圧下除去した。残渣に乾燥ジエチルエーテル ( 1 0 m l ) を添加し、この溶液中に 0 で 3 0 分間、H C l を通気した。溶媒を慎重に減圧下除去した。残った油状物と 4 ( 5 0 m g , 0 . 1 1 m m o l ) を乾燥 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2 5 m l ) に溶解した溶液に、アルゴン雰囲気下、乾燥ジエチルエーテル ( 2 m l ) に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸銀 ( 9 3 m g , 0 . 3 6 m m o l ) を添加した。2 時間攪拌した後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸銀 ( 9 3 m g , 0 . 3 6 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。赤色反応混合物を激しく攪拌している飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液に注ぎ入れ、水層を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去した。残った赤色固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー [ E t O A c / ヘキサン = 2 / 1 , v / v および 2 % M e O H ( C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 溶液 ) ] により精製して化合物 1 0 b ( 1 6 m g , 2 3 % ) を得た [ 未反応アグリコン 4 ( 2 4 m g , 5 0 % ) も得た ] 。化合物 1 0 b 融点 : 1 1 5 ~ 1 2 2

10

【 0 0 7 2 】

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 1 . 3 8 ( d , 3 H , J = 6 . 2 H z , 5' - C H<sub>3</sub> ) ; 1 . 6 9 ( d t , 1 H , J = 1 2 . 8 H z , H<sub>2'</sub>ax ) ; 2 . 0 7 - 2 . 1 5 ( m , 2 H , H<sub>2'</sub>eq および H<sub>8</sub> ) ; 2 . 2 1 ( s , 3 H , C O C H<sub>3</sub> ) ; 2 . 5 2 ( d , 1 H , J = 1 4 . 9 H z , H<sub>8</sub> ) ; 3 . 1 4 ( b r t , 1 H , J = 8 . 8 H z , H<sub>4'</sub> ) ; 3 . 1 8 ( A B , 2 H , J<sub>AB</sub> = 1 9 . 0 H z , H<sub>10</sub> ) ; 3 . 5 3 ( b r s , 1 H , 4' - O H ) ; 3 . 6 5 - 3 . 7 7 ( m , 1 H , H<sub>5'</sub> ) ; 3 . 8 4 - 3 . 9 0 ( m , 1 H , H<sub>3'</sub> ) ; 4 . 0 9 ( s , 3 H , O C H<sub>3</sub> ) ; 4 . 5 3 ( d , 2 H , J = 5 . 6 H z , A l o c の C H<sub>2</sub> ) ; 4 . 6 5 ( s , 1 H , 9 - O H ) ; 4 . 6 8 ( d , 1 H , J = 7 . 2 H z , N H ) ; 5 . 1 8 - 5 . 3 0 ( m , 3 H , H 7 および A l o c の = C H<sub>2</sub> ) ; 5 . 2 4 ( A B , 2 H , J<sub>AB</sub> = 1 8 . 2 H z , H<sub>14</sub> ) ; 5 . 5 0 ( d , 1 H , J = 3 . 5 H z , H<sub>1'</sub> ) ; 5 . 8 4 - 5 . 9 0 ( m , 1 H , A l o c の C H = ) ; 7 . 4 0 ( d , 1 H , J = 8 . 4 H z , H<sub>3</sub> ) ; 7 . 7 9 ( t , 1 H , J = 8 . 0 H z , H<sub>2</sub> ) ; 8 . 0 5 ( d , 1 H , J = 7 . 7 H z , H<sub>1</sub> ) ; 1 3 . 2 5 ( s , 1 H , A r O H ) ; 1 4 . 0 0 ( s , 1 H , A r O H ) .

20

30

【 0 0 7 3 】

1 0 b ( 5 0 m g , 0 . 0 8 m m o l ) をアセトン ( 1 0 m l ) とメタノール ( 5 m l ) との混合物に溶解した溶液に、アルゴン雰囲気下、飽和 N a H C O<sub>3</sub> ( 1 5 m l ) を添加した。室温で 4 時間攪拌した後、この紫色懸濁液を H<sub>2</sub> O ( 2 5 m l ) に注ぎ入れ、C H C l<sub>3</sub> で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧濃縮した。n - ヘキサンを添加すると、純粋な化合物 1 1 b が沈殿し、化合物 1 1 b ( 4 0 m g , 8 5 % ) を得た。融点 : 1 1 7 ~ 1 3 1

40

【 0 0 7 4 】

<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 1 . 3 6 ( d , 3 H , J = 6 . 1 H z , 5' - C H<sub>3</sub> ) ; 2 . 0 4 - 2 . 1 2 ( m , 2 H , H<sub>2'</sub>eq および H<sub>8</sub> ) ; 2 . 4 0 ( b r d , 1 H , J = 1 4 . 7 H z , H<sub>8</sub> ) ; 2 . 9 9 - 3 . 3 2 ( m , 3 H , H<sub>10</sub> および H<sub>4'</sub> ) ; 3 . 6 2 - 3 . 7 5 ( m , 1 H , H<sub>5'</sub> ) ; 3 . 7 5 - 3 . 8 4 ( m , 1 H , H<sub>3'</sub> ) ; 4 . 0 8 ( s , 3 H , O C H<sub>3</sub> ) ; 4 . 5 3 ( d , 2 H , J = 5 . 6 H z , A l o c の C H<sub>2</sub> ) ; 4 . 7 1 - 4 . 7 9 ( m , 3 H , H<sub>14</sub> および 9 - O H ) ; 5 . 1 7 - 5 . 3 0 ( m , 3 H , A l o c の = C H<sub>2</sub> および H<sub>7</sub> ) ; 5 . 5 0 ( d , 1 H , H<sub>1'</sub> ) ; 5 . 8 0 - 5 . 9 5 ( m , 1 H , A l o c の C H = ) ; 7 . 3 9 ( d , 1 H , J = 8 . 0 H z , H<sub>3</sub>

50

); 7.78 (t, 1H, J = 8.3 Hz, H<sub>2</sub>); 8.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H<sub>1</sub>); 13.24 (s, 1H, ArOH); 13.99 (s, 1H, ArOH).

【0075】

アルゴン雰囲気下、5当量のモルホリンおよび少量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を、11b (100 mg, 0.16 mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml)溶液に添加した。室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残った溶液に0.6 M HCl (ジエチルエーテル溶液)および乾燥ジエチルエーテルを添加すると、純粋な化合物13が沈殿し、化合物13 (83 mg, 90%)を得た。融点: 176 ~ 185 (分解)

【0076】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 5'-CH<sub>3</sub>); 1.70 (br t, 1H, H<sub>2'</sub>,ax); 2.02 (br d, 1H, J = 11.5 Hz, H<sub>2'</sub>,eq); 2.16 (br s, 2H, H<sub>8</sub>); 3.04 (br s, 2H, H<sub>10</sub>); 3.40 (t, 1H, J = 5.0 Hz, H<sub>3'</sub>); 3.49 (br d, 1H, J = 4.2 Hz, H<sub>4'</sub>); 3.91 (t, 1H, J = 7.9 Hz, H<sub>5'</sub>); 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.56 (br s, 2H, H<sub>14</sub>); 4.96 (t, 1H, J = 4.6 Hz, H<sub>7</sub>); 5.26 (d, 1H, J = 3.2 Hz, H<sub>1'</sub>); 5.45 (s, 1H, 9-OH); 5.65 (br s, 1H, 4'-OH); 7.66 (t, 1H, J = 4.8 Hz, H<sub>2</sub>); 7.92 (s, 2H, J = 4.8 Hz, H<sub>1</sub> および H<sub>3</sub>).

【0077】

4'-エピ ダウノサミン誘導体9gのドキソルピシノン誘導体4とのカップリング8b (4.9 g, 21.4 mmol)のピリジン(125 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で塩化p-ニトロベンゾイル(10.5 g, 52 mmol)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した後、H<sub>2</sub>O (13 ml)を添加し、さらに1/2時間攪拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O (375 ml)に注ぎ入れ、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた有機抽出液を3 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、水および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去した。結晶化(アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/10, v/vおよびn-ヘキサン)して化合物9g (10.1 g, 93%)を得た。

【0078】

9g (58 mg, 0.12 mmol)の乾燥ジエチルエーテル(15 ml)溶液中に0 で3分間、HClを通気した。沈殿物を濾取した後、濾液から溶媒を減圧留去した。

【0079】

乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml)に溶解した残渣を、アルゴン雰囲気下、4 (50 mg, 0.11 mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml)溶液に添加した。トリフルオロメタンスルホン酸銀(34 mg, 0.13 mmol)の乾燥ジエチルエーテル(2 ml)溶液を添加し、2時間攪拌した後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸銀(34 mg, 0.13 mmol)を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。赤色反応混合物を激しく攪拌している飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液に注ぎ入れ、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去した。残った赤色固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔2% MeOH (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液)〕により精製して化合物10b (44 mg, 60%)を得た。融点: 115 ~ 122

NMRデータは前記(化合物10bのNMRデータ)を参照。

化合物10bから4'-エピ ドキソルピシン-HCl 13への脱保護は実施例2に記載した通りである。

10

20

30

40

---

フロントページの続き

(72)発明者 デイルク デ フォス  
オランダ国、2341 エルペー ウーストギースト、ホフプロウケルラン 36

審査官 淵野 留香

(56)参考文献 特開平03-209343(JP,A)  
特開昭50-126656(JP,A)  
特公昭47-046597(JP,B1)  
英国特許出願公開第01457560(GB,A)  
Organic Synthesis reaction guide, John Wiley & Sons, Inc., p261, 表紙(1991)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 15/252

A61K 31/704

CA(STN)

REGISTRY(STN)