

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 723**

51 Int. Cl.:

**C07H 15/252** (2006.01)

**C07H 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2016 PCT/JP2016/060409**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16159092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2016 E 16772973 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3279206**

54 Título: **Método para producir epirrubicina e intermedio de producción novedoso para la misma**

30 Prioridad:

**30.03.2015 JP 2015067957**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.02.2021**

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)  
4-16, Kyobashi 2-chome Chuo-ku  
Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**MORI KENICHIRO;  
UMEZU TAKUTO;  
MARUYAMA TAKAHISA y  
SHIOKAWA SOJIRO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 805 723 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Método para producir epirrubicina e intermedio de producción novedoso para la misma

**5 Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a un método de producir epirrubicina y una sal de la misma (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), así como un novedoso intermedio de producción de la misma y un método de producir el intermedio.

**Antecedentes técnicos**

15 La epirrubicina es un antibiótico de antraciclina, y se usa para el tratamiento de leucemia aguda, linfoma maligno, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer urotelial, y similares. La epirrubicina es más excelente en actividad antitumoral y tiene efectos secundarios reducidos en comparación con daunorrubicina y doxorubicina, que también son antibióticos de antraciclina, y es un fármaco que clínicamente es extremadamente útil.

20 Como un método de producción de epirrubicina, se divulga un método de producir epirrubicina a través de transformación química de daunorrubicina, un producto de fermentación microbiana, como material de partida. Por ejemplo, se divulga un método de producir epirrubicina dividiendo daunorrubicina en daunomicinona y daunosamina por metanolisis, introduciendo un grupo acetoxi en la posición 14 de la daunomicinona, invirtiendo un grupo hidroxilo en la posición 4' de la fracción aminoazúcar de la daunosamina para convertir la daunosamina en 4'-epidaunosamina, y convirtiendo el compuesto resultante en epirrubicina (Documento de patente 1).

25 El método anteriormente mencionado de producir epirrubicina tiene problemas en vista de un método de producción industrial, tal como la complejidad y el bajo rendimiento debido a que requiere un proceso de síntesis multietapa.

30 Mientras tanto, se divulga un método en donde se produce epirrubicina en una etapa corta usando 4'-epidaunorrubicina o una sal de la misma como material de partida (documento de patente 2).

35 Sin embargo, este documento de patente solo divulga un ejemplo en el que se usa clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina como material de partida, y no hay una afirmación concreta ni una ilustración sobre otras sales. Además, no hay afirmación sobre la pureza de la epirrubicina obtenida por este método, y no hay mención sobre la pureza del clorhidrato de epirrubicina obtenido al usar el clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina ilustrado como material de partida.

40 La epirrubicina ya se ha divulgado en estándares farmacéuticos de varios países, por ejemplo, la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea Europea, la Farmacopea de los Estados Unidos, y similares. Por tanto, la construcción de una técnica de producción de epirrubicina de alta pureza, es decir, el control de las impurezas en la producción también es un problema en vista de la producción.

45 El uso de un material de partida de alta pureza con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente permite la reducción en impurezas de epirrubicina, lo que lleva a la producción de epirrubicina de mayor pureza. En especial, si se puede preparar 4'-epidaunorrubicina de alta pureza o una sal de la misma, será posible producir de forma eficaz epirrubicina de alta pureza, haciendo posible de esta manera resolver el problema en vista de un método de producción industrial.

50 Por ejemplo, la 4'-epidaunorrubicina se produce por cultivo de fermentación de microorganismos, seguido por purificación (documento de patente 3 y documento no de patente 1). Se sabe que la 4'-epidaunorrubicina producida de un cultivo de fermentación como origen contiene, como impurezas típicas, 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina. Se divulga un método de convertir 4'-epidaunorrubicina a una sal clorhidrato (documento de patente 4, documento de patente 5, y documento no de patente 2) y un método de cristalizar clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina (documento de patente 6).

Documentos del estado de la técnica

[Documentos de patente]

60 Documento de patente 1: Patente en EE UU No. 5.874.550  
 Documento de patente 2: Publicación de la solicitud de patente japonesa sin examinar No. 2007-261976  
 Documento de patente 3: Publicación de la solicitud de patente japonesa sin examinar (traducción de la solicitud PCT) No. 2010-525828  
 65 Documento de patente 4: Patente en EE UU No. 4.112.076  
 Documento de patente 5: Patente en EE UU No. 4.345.068

Documento de patente 6: Publicación de la solicitud de patente japonesa sin examinar (traducción de la solicitud PCT)  
No. 2013-503826

[Documentos no de patente]

Documento no de patente 1: Nature Biotechnology, 16, 69-74, 1998  
Documento no de patente 2: Carbohydrate research, 79, 193-204, 1980

### Compendio de la invención

Los presentes inventores llevaron a cabo la purificación de 4'-epidaunorrubicina producida por cultivo de fermentación usando un método de purificación conocido por un experto en la materia, por ejemplo, el uso de una resina de intercambio iónico y adsorbente sintético, separación líquida, extracción, y similares, de modo que se prepara 4'-epidaunorrubicina de alta pureza. Sin embargo, podría no obtenerse 4'-epidaunorrubicina de alta pureza debido al bajo efecto de purificación.

Además, los presentes inventores prepararon clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina a partir de 4'-epidaunorrubicina producida por cultivo de fermentación según un método conocido, por ejemplo, un método de formar clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina divulgado en el documento de patente 4, documento de patente 5 y documento no de patente 2. Como resultado, podría no obtenerse clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina de alta pureza debido al bajo efecto de purificación.

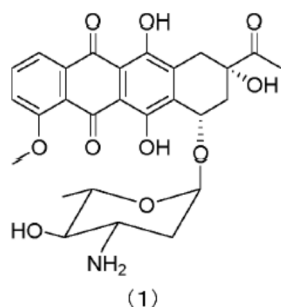
Mientras tanto, los presentes inventores hicieron estudios de confirmación sobre un método de cristalización de clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina divulgado en el documento de patente 6. Como resultado, se observó una reducción en 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina. Sin embargo, no se ejerce un efecto suficiente y por tanto hay una necesidad de repetir la cristalización de modo que se obtenga clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina de alta pureza. La repetición de la cristalización es inapropiada desde los puntos de vista (rendimiento, operabilidad, y coste de producción) de un método de producción industrial.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un intermedio de producción novedoso, del que 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina, impurezas típicas posiblemente contenidas en 4'-epidaunorrubicina, se han eliminado suficientemente, un método eficaz para producir este intermedio usando 4'-epidaunorrubicina como material de partida, y un método eficaz para producir epirubicina de alta pureza o una sal de la misma (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) usando este intermedio.

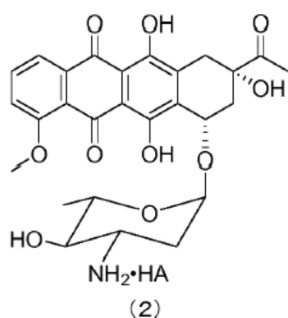
Como resultado de un estudio profundo, los presentes inventores han encontrado como un intermedio de producción novedoso, una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma, de la cual 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina, impurezas típicas posiblemente contenidas en 4'-epidaunorrubicina, se han eliminado suficientemente, y un método de producir de forma eficaz este intermedio usando 4'-epidaunorrubicina como material de partida, y también han encontrado un método de producir de forma eficaz epirubicina de alta pureza o una sal de la misma (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) usando este intermedio, completando así la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

[1] Un método de producir una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma, que comprende una etapa de mezclar 4'-epidaunorrubicina de la siguiente fórmula (1):



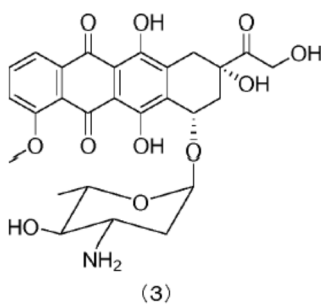
con un ácido orgánico, HA seleccionado de ácido oxálico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, en un solvente para formar una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina de la siguiente fórmula (2):



5 [2] El método según [1], en donde la etapa de formar una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorubicina o un hidrato o solvato de la misma comprende formar un precipitado de una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorubicina o un hidrato o solvato de la misma.

10 [3] El método según [1], en donde la etapa de formar una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorubicina o un hidrato o solvato de la misma comprende cristalizar una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorubicina seleccionada de oxalato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato o un hidrato o solvato de la misma.

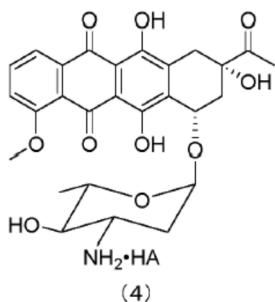
[4] Un método para producir epirrubicina o una sal de la misma, que comprende una etapa de producir epirrubicina de la siguiente fórmula (3):



15 o una sal de la misma usando, como un intermedio, una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorubicina o un hidrato o solvato de la misma, producido por el método según cualquiera de [1] a [4].

20 [5] El método según [4], en donde un producto final es clorhidrato de epirrubicina.

[6] Una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorubicina de fórmula 4:



25 en donde HA representa ácido oxálico, ácido bencenosulfónico, o ácido p-toluenosulfónico, o un hidrato o solvato de la misma.

30 [7] Una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorubicina o un hidrato o solvato de la misma, que tiene una pureza por HPLC del 90% o más.

Según el método de la presente invención, es posible usar 4'-epidaunorubicina representada por la fórmula (1) como material de partida para preparar una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorubicina, representada por la fórmula (2), o un hidrato o solvato de la misma como un intermedio de producción novedoso, en donde 13-dihidroepidaunorubicina y 4'-epifeudomicina, que son impurezas típicas posiblemente contenidas en la 4'-epidaunorubicina, se han eliminado



5 Como el solvente A, se pueden usar solventes orgánicos usados generalmente por un experto en la materia. El solvente orgánico utilizable como el solvente A es preferiblemente solventes halogenados, específicamente diclorometano, cloroformo, o similares, y más preferiblemente diclorometano. La cantidad de solvente A usado no está particularmente limitada siempre que permita la disolución de 4'-epidaunorrubicina, y está preferiblemente en un intervalo de 10 a 400 veces el volumen de 4'-epidaunorrubicina.

10 Como el solvente B, se pueden usar solventes orgánicos usados generalmente por un experto en la materia. Los ejemplos del solvente orgánico utilizable como el solvente B incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol tert-butílico, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y similares, y metanol es preferible. La cantidad del solvente B usada está, por ejemplo, en un intervalo de 0,1 a 1 veces, y preferiblemente de 0,2 a 0,5 veces, el volumen del solvente A. La cantidad usada de ácido oxálico o ácido oxálico dihidrato está, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 22 equivalentes, y preferiblemente de 2 a 12 equivalentes. La temperatura de precipitación es una temperatura usada en un proceso de producción convencional y está, por ejemplo, en un intervalo de 0 a 30°C, y preferiblemente de 15 a 25°C. Después de la precipitación, se realiza opcionalmente agitación durante un tiempo predeterminado. Es un tiempo aceptable en la fabricación, por ejemplo, 1 hora o más.

20 También es posible preparar oxalato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo por otro método de producción, por ejemplo, un método en el que se añade 4'-epidaunorrubicina a una solución acuosa de ácido oxálico o ácido oxálico dihidrato para de esta manera disolver 4'-epidaunorrubicina, y después se añade un solvente opcional a esta solución para de esta manera precipitar oxalato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo.

25 En este caso, se pueden usar los solventes orgánicos generalmente usados por un experto en la materia como el solvente opcional. Los ejemplos del solvente orgánico utilizable como el solvente opcional incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol tert-butílico, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y similares, y metanol y 2-propanol son preferibles. La cantidad de agua usada está, por ejemplo, en un intervalo de 5 a 50 veces, y preferiblemente de 10 a 20 veces, el volumen de 4'-epidaunorrubicina. La cantidad del solvente opcional usado está, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 10 veces, y preferiblemente de 1 a 5 veces, el volumen de agua. La cantidad de ácido oxálico o ácido oxálico dihidrato usado está, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 10 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes. La temperatura de precipitación del oxalato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo es una temperatura usada en un proceso de producción convencional y está, por ejemplo, en un intervalo de 0 a 60°C, y preferiblemente de 0 a 30°C. Después de la precipitación, opcionalmente se lleva a cabo agitación durante un tiempo predeterminado. Es un tiempo aceptable en la fabricación, por ejemplo, 1 hora o más.

35 Respecto al bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo, se disuelve 4'-epidaunorrubicina en un solvente C, y después se añade ácido bencenosulfónico monohidrato disuelto en un solvente D a esta solución para mediante ello precipitar bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo. Después de ello, el precipitado se recoge por filtración y después opcionalmente se seca a presión reducida.

40 Como el solvente C, se pueden usar solventes orgánicos usados generalmente por un experto en la materia. El solvente orgánico utilizable como el solvente C es preferiblemente solventes halogenados, específicamente diclorometano, cloroformo, o similares, y más preferiblemente diclorometano. La cantidad de solvente C usado no está particularmente limitada siempre que permita la disolución de 4'-epidaunorrubicina, y está preferiblemente en un intervalo de 10 a 400 veces el volumen de 4'-epidaunorrubicina.

50 Como el solvente D, se pueden usar solventes orgánicos usados generalmente por un experto en la materia. Los ejemplos del solvente orgánico utilizable como el solvente D incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol tert-butílico, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, acetonitrilo, y similares, y metanol es preferible. La cantidad del solvente D usada está, por ejemplo, en un intervalo de 0,02 a 0,2 veces, y preferiblemente de 0,05 a 0,1 veces, el volumen del solvente C. La cantidad de ácido bencenosulfónico monohidrato usado está, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 5 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 2 equivalentes. La temperatura de precipitación es una temperatura usada en un proceso de producción convencional y está, por ejemplo, en un intervalo de 0 a 30°C, y preferiblemente de 15 a 25°C. Después de la precipitación, se realiza opcionalmente agitación durante un tiempo predeterminado. Es un tiempo aceptable en la fabricación, por ejemplo, 1 hora o más.

60 También es posible preparar bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo por otro método de producción, por ejemplo, un método en el que se añade 4'-epidaunorrubicina a una solución acuosa de ácido bencenosulfonato monohidrato para de esta manera disolver 4'-epidaunorrubicina, y después se añade un solvente opcional a esta solución para de esta manera precipitar bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo.

65 En este caso, se pueden usar los solventes orgánicos generalmente usados por un experto en la materia como el solvente opcional. Los ejemplos del solvente orgánico utilizable como el solvente opcional incluyen metanol, etanol, 1-

propanol, 2-propanol, alcohol tert-butilico, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, y similares, y etanol y acetona son preferibles. La cantidad de agua usada está, por ejemplo, en un intervalo de 2,5 a 15 veces, y preferiblemente de 5 a 10 veces, el volumen de 4'-epidaunorrubicina. La temperatura de disolución de 4'-epidaunorrubicina es una temperatura usada en un proceso de producción convencional y está, por ejemplo, en un intervalo de 20 a 60°C. La cantidad del solvente opcional usado está, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 10 veces, y preferiblemente de 1 a 5 veces, el volumen de agua. La cantidad de bencenosulfonato monohidrato usado está, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 5 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 2 equivalentes.

Respecto al p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo, se disuelve 4'-epidaunorrubicina en un solvente E, y después se añade ácido p-toluenosulfónico monohidrato disuelto en un solvente F a esta solución para mediante ello precipitar p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo. Después de ello, el precipitado se recoge por filtración y después opcionalmente se seca a presión reducida.

Como el solvente E, se pueden usar solventes orgánicos usados generalmente por un experto en la materia. El solvente orgánico utilizable como el solvente E es preferiblemente solventes halogenados, un solvente basado en amida, o un solvente basado en sulfóxido, específicamente diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, o similares, y más preferiblemente diclorometano. La cantidad de solvente E usado no está particularmente limitada siempre que permita la disolución de 4'-epidaunorrubicina, y está preferiblemente en un intervalo de 10 a 400 veces el volumen de 4'-epidaunorrubicina.

Como el solvente F, se pueden usar solventes orgánicos usados generalmente por un experto en la materia. Los ejemplos del solvente orgánico utilizable como el solvente F incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol tert-butilico, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, acetonitrilo, y similares, y metanol es preferible. La cantidad del solvente F usada está, por ejemplo, en un intervalo de 0,02 a 10 veces, y preferiblemente de 0,05 a 10 veces, el volumen del solvente E. La cantidad de ácido p-toluenosulfónico monohidrato usado está preferiblemente en un intervalo de 1 a 2 equivalentes, y más preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes. La temperatura de precipitación es una temperatura usada en un proceso de producción convencional y está, por ejemplo, en un intervalo de 0 a 30°C, y preferiblemente de 15 a 25°C. Después de la precipitación, se realiza opcionalmente agitación durante un tiempo predeterminado. Es un tiempo aceptable en la fabricación, por ejemplo, 1 hora o más.

Es posible además cristalizar el precipitado de la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o el hidrato o solvato de la misma, producida como se ha mencionado anteriormente.

Específicamente, el oxalato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo se suspende en agua, y después se disuelve a una temperatura usada en un proceso de producción convencional, por ejemplo, de 20 a 60°C. Posteriormente, esta solución se enfría gradualmente, después de completar la adición de un solvente opcional. Aunque la temperatura es opcional, se prefiere enfriar gradualmente la solución a 0 a 30°C. Después de ello, el cristal se recoge por filtración y después opcionalmente se seca a presión reducida.

Como el solvente opcional, se pueden usar solventes orgánicos usados generalmente por un experto en la materia. Los ejemplos del solvente utilizable como el solvente opcional incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol tert-butilico, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, y similares, y metanol y 2-propanol son preferibles. La cantidad de agua usada está, por ejemplo, en un intervalo de 5 a 20 veces, y preferiblemente de 10 a 15 veces, el volumen de 4'-epidaunorrubicina. La cantidad de solvente opcional usado está, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 10 veces, y preferiblemente de 1 a 5 veces, el volumen de agua.

El bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo se suspende en un solvente G, y después se disuelve a una temperatura usada en un proceso de producción convencional, por ejemplo, de 20 a 60°C. Posteriormente, esta solución se enfría gradualmente, después de completar la adición de un solvente H. Aunque la temperatura es opcional, se prefiere enfriar gradualmente la solución a 0 a 30°C. Después de ello, el cristal se recoge por filtración y después opcionalmente se seca a presión reducida.

El solvente G es, por ejemplo, agua, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, o similares, y preferiblemente agua. Como el solvente H, se pueden usar solventes orgánicos generalmente usados por un experto en la materia. Los ejemplos del solvente orgánico utilizable como el solvente H incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol tert-butilico, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, y similares, y etanol y acetona son preferibles. La cantidad del solvente G usado está, por ejemplo, en un intervalo de 2,5 a 15 veces, y preferiblemente de 5 a 10 veces, el volumen de 4'-epidaunorrubicina. La cantidad del solvente H usado está, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 10 veces, y preferiblemente de 1 a 5 veces, el volumen del solvente G.

El p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo se suspende en una solución mezcla de un solvente orgánico y agua, y después se disuelve a una temperatura usada en un proceso de producción convencional, por ejemplo, de 20 a 60°C. Posteriormente, esta solución se enfría gradualmente. Aunque la temperatura es opcional, se prefiere enfriar gradualmente la solución de 0 a 30°C. Después de ello, el cristal se recoge por filtración y después opcionalmente se seca a presión reducida.

5 Como el solvente orgánico, se pueden usar solventes orgánicos usados generalmente por un experto en la materia. Los ejemplos del solvente orgánico incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol tert-butilico, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, y similares, y acetona es preferible. Una proporción del solvente orgánico respecto a agua está, por ejemplo, en un intervalo de 1:1 a 5:1, y preferiblemente de 1:1 a 2:1. La cantidad de la solución mezcla usada está, por ejemplo, en un intervalo de 10 a 30 veces, y preferiblemente de 10 a 20 veces, el volumen de 4'-epidaunorrubicina.

10 También es posible cristalizar p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo de la siguiente manera.

15 El p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato del mismo se suspende en un solvente I, y después se disuelve a una temperatura usada en un proceso de producción convencional, por ejemplo, de 20 a 60°C. Se añade un solvente J a esta solución para mediante ello cristalizar, seguido por enfriamiento gradual, opcionalmente. Después de ello, el cristal se recoge por filtración y después opcionalmente se seca a presión reducida.

20 El solvente I es, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, o similares, y preferiblemente N,N-dimetilformamida. Como el solvente J, se pueden usar agua o solventes orgánicos usados generalmente por un experto en la materia. Los ejemplos del solvente orgánico utilizable como el solvente J incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol tert-butilico, acetona, acetato de etilo, tolueno, y similares. y etanol es preferible. La cantidad del solvente I usado está, por ejemplo, en un intervalo de 2,5 a 15 veces, y preferiblemente de 5 a 10 veces, el volumen de 4'-epidaunorrubicina. La cantidad del solvente J usado está, por ejemplo, en un intervalo de 1 a 5 veces, y preferiblemente de 2 a 2,5 veces, el volumen del solvente I.

25 En el proceso de producir una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma a partir de 4'-epidaunorrubicina, una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina al realizar una única precipitación son respectivamente el 25% o más y el 37% o más basado en la cantidad contenida en 4'-epidaunorrubicina representada por la fórmula (1) que es un material de partida. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina al realizar una única cristalización de una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma obtenida como el precipitado son respectivamente el 77% o más y el 63% o más basado en la cantidad contenida en la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma obtenida como el precipitado.

35 La cantidad de impurezas contenidas en el precipitado de la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina representada por la fórmula (2) o un hidrato o solvato de la misma producida por la presente invención (porcentaje de un área de pico de impurezas basado en la suma de áreas de pico excluyendo un pico de un ácido orgánico en un análisis de HPLC) no es fija ya que varía dependiendo de la cantidad de impurezas contenidas en la 4'-epidaunorrubicina usada como material de partida. Como resultado una única precipitación, la cantidad de 13-dihidroepidaunorrubicina puede llegar a ser el 2,6% o menos, y la cantidad de 4'-epifeudomicina puede llegar a ser el 3,5% o menos. Como resultado de llevar a cabo además una única cristalización, la cantidad de 13-dihidroepidaunorrubicina en un cristal de una sal orgánica de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma puede llegar a ser el 1,6% o menos, y la cantidad de 4'-epifeudomicina puede llegar a ser el 0,9% o menos. El uso de un material de partida de alta pureza permite más disminución en la cantidad de estas impurezas.

45 La pureza por HPLC del precipitado de la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina representada por la fórmula (2) o un hidrato o solvato de la misma producida por la presente invención es del 90% o más. Es posible mejorar la pureza por HPLC hasta el 95% o más por cristalización adicional de la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma obtenida como el precipitado.

50 Al usar la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina representada por la fórmula (2) o un hidrato o solvato de la misma, producida por la presente invención, se puede producir epirubicina de alta pureza o una sal de la misma (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), por ejemplo, mediante el método divulgado en el documento de patente 2. Para producir clorhidrato de epirubicina, primero una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma se hace reaccionar con un agente de bromación en presencia de un agente cetral para obtener un cuerpo bromocetal. A continuación, el cuerpo bromocetal se trata con solventes basados en cetona en condiciones ácidas para obtener un cuerpo bromocetona. Además, el cuerpo bromocetona se hidroliza en presencia de una sal metálica de ácido carboxílico para dar una solución que contiene epirubicina como componente principal. La solución que contiene epirubicina como un componente principal se pasa a través de una resina de intercambio iónico (de tipo ion cloruro) para dar una solución acuosa de clorhidrato de epirubicina, que se purifica después mediante una resina adsorbente. Una fracción principal del clorhidrato de epirubicina se concentra para obtener clorhidrato de epirubicina.

65 Más específicamente, se añade un solvente orgánico a una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma. No hay limitación particular sobre el tipo de solvente orgánico siempre que la reacción proceda, y estos solventes se pueden usar solos, o se pueden mezclar varios tipos de solventes. Una proporción de mezcla de solventes puede ser una proporción opcional. Alcoholes, éteres y solventes mezclados opcionales compuestos de



ellos son preferibles. Un solvente mezcla de metanol y 1,4-dioxano es más preferible. A continuación, la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma se hace reaccionar con un agente cetil y un agente de bromación para dar un cuerpo bromocetal. El agente cetil usado es, por ejemplo, un ortoformiato de alquilo. Es posible usar, como el ortoformiato de alquilo, por ejemplo, ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoformiato de tripropilo, ortoformiato de tributilo, y similares. El agente cetil es preferiblemente ortoformiato de trimetilo. Un agente de bromación es adecuadamente bromo. Después de la terminación de la reacción, se añade un secuestrante de ácido, por ejemplo, óxido de propileno, a la solución con el fin de eliminar el exceso de ácido existente en la solución de reacción. Después de la adición del secuestrante de ácido, la solución se concentra y se añade un mal solvente a la solución concentrada para aislar de esta manera el cuerpo bromocetal como el precipitado. Es posible usar, como el mal solvente, éteres. El mal solvente es preferiblemente éter diisopropílico.

El precipitado del cuerpo bromocetal se puede usar para la etapa posterior sin secado. El cuerpo bromocetal húmedo o seco se hace reaccionar por disolución en una solución acuosa de ácido bromhídrico y solventes basados en cetona. Es posible usar, como solventes basados en cetona, acetona, metil etil cetona, y similares. El solvente basado en cetona es preferiblemente acetona. Después de la reacción, el cuerpo bromocetona se puede convertir en epirubicina sin aislamiento. Es decir, la solución del cuerpo bromocetona se mezcla con una sal de metal alcalino de ácido carboxílico y después el pH se ajusta con una base para obtener una solución que contiene epirubicina como un componente principal. Es posible usar, como la sal de metal alcalino de ácido carboxílico, formiato de sodio, acetato de sodio, formiato de potasio, acetato de potasio, y similares. La sal de metal alcalino de ácido carboxílico es preferiblemente formiato de sodio. Es posible usar como la base, un hidróxido de metal alcalino. La base es preferiblemente hidróxido de sodio. El pH preferiblemente se ajusta en un intervalo de 4,0 a 6,0, y más preferiblemente de 4,5 a 5,5.

Para aislar epirubicina como un clorhidrato de la solución que contiene epirubicina como un componente principal, la solución se diluye con agua y después el pH se ajusta por adición de ácido clorhídrico. El pH preferiblemente se ajusta en un intervalo de 2,0 a 4,0, y más preferiblemente de 2,5 a 3,5. A continuación, la solución así ajustada se pasa a través de una resina de intercambio iónico (de tipo ion cloruro) para obtener una solución acuosa de clorhidrato de epirubicina. Además, esta solución acuosa se adsorbe a la resina de adsorción y después se purifica pasando agua, y una solución mezcla de un solvente orgánico y agua en este orden a través de la resina de adsorción. Es posible usar, como el solvente orgánico, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetona, y similares. El solvente orgánico es preferiblemente metanol. La fracción principal de clorhidrato de epirubicina se concentra y se concentra adicionalmente añadiendo etanol a esta solución concentrada, seguido por concentración y secado para obtener clorhidrato de epirubicina.

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona un intermedio de producción novedoso, en donde 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina, que son impurezas típicas posiblemente contenidas en 4'-epidaunorrubicina, se han eliminado suficientemente, un método de producir de forma eficaz este intermedio usando 4'-epidaunorrubicina como material de partida, y un método de producir de forma eficaz epirubicina de alta pureza o una sal de la misma (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) usando este intermedio.

## Ejemplos

Los ejemplos y ejemplos comparativos de la presente invención se ilustrarán a continuación, pero la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

La pureza por HPLC de cada uno de 4'-epidaunorrubicina, oxalato de 4'-epidaunorrubicina, bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina, p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina, y clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina es una proporción de área de pico de 4'-epidaunorrubicina cuando se realiza análisis de HPLC en las siguientes condiciones. Se calculó una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeusomicina de la siguiente manera. Es decir, cuando se realiza análisis de HPLC de 4'-epidaunorrubicina o una sal de 4'-epidaunorrubicina en las siguientes condiciones, los valores obtenidos al dividir un área de pico de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina por un área de pico de 4'-epidaunorrubicina se consideraron como el contenido de 13-dihidroepidaunorrubicina y esa de 4'-epifeudomicina, respectivamente.

### Condiciones de HPLC

Columna: Kinetex 2.6u C18 100 A, 2,6 µm, 3,0 × 150 mm (fabricada por Phenomenex Inc.)

Fase móvil A: laurilsulfato de sodio 5 mmol/l + tampón fosfato de sodio 10 mm/l (pH 2,2)

Fase móvil B: acetonitrilo

Velocidad de flujo: 0,5 ml/min

Temperatura: 40°C

Longitud de onda de medida: 254 nm

Tiempo de análisis: 13 minutos

Tiempo de recogida de datos: de 2,0 a 13,0 minutos

Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	% de fase móvil A	% de fase móvil B
0	75,0%	25,0%
10,00	35,0%	65,0%
10,01	75,0%	25,0%
13,00	75,0%	25,0%

5 En las condiciones de medida anteriormente mencionadas, se confirman los picos de 4'-epidaunorrubicina, 13-dihidroepidaunorrubicina, y 4'-epifeudomicina a aproximadamente 8,7, aproximadamente 8,1 y aproximadamente 8,5 minutos, respectivamente.

La pureza por HPLC de clorhidrato de epirubicina es una proporción de área de pico cuando se realiza análisis de HPLC en las siguientes condiciones.

10 Columna: Senshu Pak ODS-1301S 4,6 × 300 mm (fabricada por Senshu Scientific Co., Ltd.)  
 Fase móvil: (laurilsulfato de sodio al 0,3% (p/v) + tampón fosfato al 0,14% (v/v))/solución de acetonitrilo = 1/1  
 Velocidad de flujo: 1,1 ml/min  
 Temperatura: 25°C  
 Longitud de onda de medida: 254 nm  
 15 Tiempo de análisis: 30 minutos

En las condiciones de medida mencionadas anteriormente, se confirma un pico de epirubicina a aproximadamente 11 minutos.

20 Ejemplo 1:

Se disolvieron 150 mg de 4'-epidaunorrubicina (pureza por HPLC del 79,9%) en 60 ml de diclorometano. A esta solución se añadió una solución de 299 mg de ácido oxálico en 15 ml metanol, y la mezcla se agitó durante 22 horas de 15 a 25°C. El precipitado se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 150 mg de oxalato de 4'-epidaunorrubicina (129 mg como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 85,5% y la pureza por HPLC fue del 94,8%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 52% y el 51%. Como resultado del análisis de HPLC, el pico de ácido oxálico en el oxalato de 4'-epidaunorrubicina coincidió completamente con el tiempo de retención de ácido oxálico (sustancia química de calidad especial).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D2O) δ (ppm) 7,55(1H, dd), 7,35(1H, d), 7,27(1H, d), 5,30(1H, d), 4,68(1H, m), 3,86(1H, m), 3,78(3H, s), 3,26(2H, m), 2,76(1H, d), 2,56(1H, d), 2,31(3H, d), 2,14(2H, m), 1,98(1H, dd), 1,81(1H, ddd), 1,22(3H, d)  
 MS (ESI, positivo); m/z 528[M+H]<sup>+</sup>

35 Ejemplo 2:

Se disolvieron 5,0 g de 4'-epidaunorrubicina (pureza por HPLC del 76,8%) en 2.000 ml de diclorometano. A esta solución se añadió una solución de 10 g de ácido oxálico en 400 ml metanol, y la mezcla se agitó durante 22 horas de 15 a 25°C. El precipitado se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 5,1 g de oxalato de 4'-epidaunorrubicina (4,4 g como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 88,3% y la pureza por HPLC fue del 94,4%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 48% y el 48%.

45 Ejemplo 3:

Se disolvieron 150 mg de 4'-epidaunorrubicina (pureza por HPLC del 79,9%) en 60 ml de diclorometano. A esta solución se añadió una solución de 419 mg de ácido oxálico dihidrato en 12 ml metanol, y la mezcla se agitó durante 20 horas de 15 a 25°C. El precipitado se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 153 mg de oxalato de 4'-epidaunorrubicina (132 mg como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 88,1% y la pureza por HPLC fue del 95,3%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 56% y el 58%.

Ejemplo 4:

55 Se disolvieron 150 mg de 4'-epidaunorrubicina (pureza por HPLC del 79,9%) en una solución de 51 mg de ácido oxálico en 1,5 ml agua. A esta solución se añadieron 1,5 ml de metanol, y la mezcla se agitó durante 22 horas de 15 a 25°C. El precipitado se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 135 mg de oxalato de 4'-epidaunorrubicina (109 mg como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 72,8% y la pureza por HPLC fue del 95,9%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 76% y el 61%.

## Ejemplo 5:

Se disolvió 1,0 g de 4'-epidaunorrubicina (pureza por HPLC del 75,8%) en 100 ml de diclorometano. A esta solución se añadió una solución de 334 mg de ácido benzenosulfónico monohidrato en 5 ml metanol, y la mezcla se agitó durante 19 horas de 15 a 25°C. El precipitado se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 1,12 g de benzenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (0,88 g como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 87,7% y la pureza por HPLC fue del 91,6%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 25% y el 37%.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (ppm); 7,74(2H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H), 7,64(1H, dd), 7,50(3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H), 7,43(1H,d), 7,36(1H, d), 5,39(1H, d), 4,76(1H, m), 3,99(1H, m), 3,88(3H, s), 3,36(2H, m), 2,86(1H, d), 2,65(1H, d), 2,40(3H, s), 2,22(2H, m), 2,06(1H, dd), 1,90(1H, ddd), 1,31(3H, d)  
MS (ESI, positivo); m/z 528[M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 6:

Se disolvió 1,0 g de 4'-epidaunorrubicina (pureza por HPLC del 75,8%) en 100 ml de diclorometano. A esta solución se añadió una solución de 361 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato en 5 ml metanol, y la mezcla se agitó durante 22 horas de 15 a 25°C. El precipitado se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 1,08 g de p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (0,84 g como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 83,8% y la pureza por HPLC fue del 92,8%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 37% y el 47%.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (ppm); 7,59(1H, d, p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H), 7,58(1H, dd), 7,34(1H,d), 7,30(1H,d), 7,26(1H, d, p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H), 5,38(1H, d), 4,74(1H, m), 3,98(1H, m), 3,83(3H, s), 3,36(2H, m), 2,82(1H, d), 2,62(1H, d), 2,40(3H, s), 2,30(3H, s, p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H), 2,23(2H, m), 2,03(1H, dd), 1,91(1H, ddd), 1,32(3H, d)  
MS (ESI, positivo); m/z 528[M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo comparativo 1:

Usando 150 mg de 4'-epidaunorrubicina (pureza por HPLC del 79,9%), se obtuvo clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina según el método para la conversión a una sal clorhidrato del ejemplo 2 del documento de patente 5. El rendimiento fue del 77,0% y la pureza por HPLC fue del 84,3%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente del 0% y el 6%.

## Ejemplo comparativo 2:

Usando 150 mg de 4'-epidaunorrubicina (pureza por HPLC del 79,9%), se obtuvo clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina según el método para la conversión a una sal clorhidrato del documento no de patente 2. El rendimiento fue del 80,8% y la pureza por HPLC fue del 77,0%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente del 3% y el 9%.

## Ejemplo comparativo 3:

Usando 150 mg de 4'-epidaunorrubicina (pureza por HPLC del 79,9%), se obtuvo clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina según el ejemplo 9 del documento de patente 4. El rendimiento fue del 92,1% y la pureza por HPLC fue del 80,2%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente del 0% y el 4%.

Se muestran las proporciones de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina, purezas por HPLC, y rendimientos en la tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

	Proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina	Proporción de eliminación de 4'-epifeudomicina	Pureza por HPLC	Rendimiento
Ejemplo 1	52%	51%	94,8%	85,5%
Ejemplo 2	48%	48%	94,4%	88,3%
Ejemplo 3	56%	58%	95,3%	88,1%
Ejemplo 4	76%	61%	95,9%	72,8%
Ejemplo 5	25%	37%	91,6%	87,7%
Ejemplo 6	37%	47%	92,8%	83,8%
Ejemplo comparativo 1	0%	6%	84,3%	77,0%

Ejemplo comparativo 2	3%	9%	77,0%	80,8%
Ejemplo comparativo 3	0%	4%	80,2%	92,1%

Como resultado de una comparación entre una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina de una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina representada por la fórmula (2) obtenida en los ejemplos 1 a 6, y la de clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina obtenida en los ejemplos comparativos 1 a 3, las impurezas se eliminaron de forma eficaz en la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina representada por la fórmula (2).

Ejemplo 7:

Se suspendieron 2,65 g de oxalato de 4'-epidaunorrubicina (2,00 g como 4'-epidaunorrubicina, pureza por HPLC del 92,9%) en 20 ml de agua. La suspensión se calentó a 60°C y se disolvió. A esta solución se añadieron 20 ml de metanol, y se enfrió a 25°C gradualmente. El cristal se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 1,83 g del oxalato de 4'-epidaunorrubicina (1,70 g como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 85,1% y la pureza por HPLC fue del 99,2%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 92% y el 89%. Se observó polarización para el oxalato de 4'-epidaunorrubicina obtenido de esta manera.

Ejemplo 8:

Se suspendieron 262 mg de oxalato de 4'-epidaunorrubicina (200 mg como 4'-epidaunorrubicina, pureza por HPLC del 92,9%) en 2,0 ml de agua. La suspensión se calentó a 60°C y se disolvió. A esta solución se añadieron 2,0 ml de 2-propanol, y se enfrió a 25°C gradualmente. El cristal se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 197 mg del oxalato de 4'-epidaunorrubicina (178 mg como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 89,1% y la pureza por HPLC fue del 98,6%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 90% y el 89%. Se observó polarización para el oxalato de 4'-epidaunorrubicina obtenido de esta manera.

Ejemplo 9:

Se suspendieron 64 mg de bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (50 mg como 4'-epidaunorrubicina, pureza por HPLC del 91,6%) en 250 µl de agua. La suspensión se calentó a 45°C y se disolvió. A esta solución se añadieron 250 µl de etanol, y se enfrió a 25°C gradualmente. El cristal se recogió por filtración para obtener 31 mg del bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (27 mg como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 53,3% y la pureza por HPLC fue del 98,7%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 91% y el 80%. Se observó polarización para el bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina obtenido de esta manera.

Ejemplo 10:

Se suspendieron 64 mg de bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (50 mg como 4'-epidaunorrubicina, pureza por HPLC del 91,6%) en 250 µl de agua. La suspensión se calentó a 45°C y se disolvió. A esta solución se añadieron 250 µl de acetona, y se enfrió a 25°C gradualmente. El cristal se recogió por filtración para obtener 41 mg del bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (35 mg como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 69,2% y la pureza por HPLC fue del 98,1%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 83% y el 77%. Se observó polarización para el bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina obtenido de esta manera.

Ejemplo 11:

Se suspendieron 61 mg de p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (50 mg como 4'-epidaunorrubicina, pureza por HPLC del 92,8%) en una solución mezcla de 250 µl de agua y 375 µl de acetona. La suspensión se calentó a 45°C y se disolvió. Posteriormente, esta solución se enfrió gradualmente a una temperatura en el intervalo de 0 a 5°C. El cristal se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 31 mg del p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (27 mg como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 53,6% y la pureza por HPLC fue del 98,4%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y la de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 83% y el 63%. Se observó polarización para el p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina obtenido de esta manera.

Ejemplo 12:

Se añadieron 658 mg de p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (500 mg como 4'-epidaunorrubicina, pureza por HPLC del 91,0%) a 5 ml de N,N-dimetilformamida, y se disolvió a 30°C. A esta solución se añadieron 12,5 ml de etanol, y se agitó. El cristal se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener 447 mg de p-

toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina (365 mg como 4'-epidaunorrubicina). El rendimiento fue del 73,0% y la pureza por HPLC fue del 97,4%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y esa de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente el 77% y el 68%. Se observó polarización para el p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina obtenido de esta manera.

5

Ejemplo comparativo 4:

Usando 8,7 g (pureza por HPLC del 84,3%) de clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina obtenido por el método del ejemplo comparativo 3, se obtuvo un clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina cristalino según el ejemplo 2 del documento de patente 6. El rendimiento fue del 76,6% y la pureza por HPLC fue del 94,0%. Una proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y esa de 4'-epifeudomicina fueron respectivamente del 75% y el 55%.

10

Se muestran las proporciones de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina, purezas por HPLC, y rendimientos en la tabla 2 a continuación.

15

[Tabla 2]

	Proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina	Proporción de eliminación de 4'-epifeudomicina	Pureza por HPLC	Rendimiento
Ejemplo 7	92%	89%	99,2%	85,1%
Ejemplo 8	90%	89%	98,6%	89,1%
Ejemplo 9	91%	80%	98,7%	53,3%
Ejemplo 10	83%	77%	98,1%	69,2%
Ejemplo 11	83%	63%	98,4%	53,6%
Ejemplo 12	77%	68%	97,4%	73,0%
Ejemplo comparativo 4	75%	55%	94,0%	76,6%

20

Se hizo una comparación entre cada proporción de eliminación de 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina de una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina representada por la fórmula (2) obtenida en los ejemplos 7 a 12 y la de un clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina cristalino obtenido en el ejemplo comparativo 4. Como resultado, la cristalización de clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina también mostró un efecto de purificación sobre 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina. Sin embargo, se ha encontrado que el efecto no es suficiente en comparación con una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina y hay una necesidad para repetir la cristalización de modo que se obtenga clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina de alta pureza. La repetición de la cristalización es inapropiada desde los puntos de vista (rendimiento, operabilidad, y coste de producción) de un método de producción industrial.

25

Ejemplo 13:

30

Se combinaron oxalato de 4'-epidaunorrubicina (6,27 g como 4'-epidaunorrubicina, pureza por HPLC del 99,2%) producido por el método del ejemplo 7, 67 ml de metanol, 67 ml de 1,4-dioxano y 12 ml de ortoformiato de trimetilo, y después se añadieron 1,1 ml de bromo a la mezcla. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se añadieron 3,2 ml de óxido de propileno, y se agitó durante 0,5 horas más. La mezcla se concentró a 60 ml, y el concentrado se añadió a 740 ml de éter diisopropílico para formar el precipitado de bromocetal. El precipitado resultante se filtró, y esta torta húmeda se añadió a la mezcla de 142 ml de agua y 146 ml de acetona. A esta mezcla se añadieron 4,2 ml de ácido bromhídrico, y la mezcla se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, una mezcla previamente preparada de 10 g de formiato de sodio y 42 ml de agua se añadió a esta mezcla de reacción. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 5 con hidróxido de sodio acuoso, seguido por agitación durante 24 horas. Esta solución se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico, y después se concentró. El concentrado resultante se diluyó con agua para ajustar su volumen a 2.000 ml. La solución se pasó a través de una resina de intercambio iónico (de tipo ion cloruro), y después se obtuvo una solución que contenía clorhidrato de epirubicina al pasar agua a través de la resina de intercambio iónico. Además, esta solución se adsorbió sobre una resina de adsorción, y la solución de clorhidrato de epirubicina se eluyó con agua, agua/metanol (= 80/20 (v/v)), y agua/metanol (= 70/30 (v/v)) en este orden. Una fracción principal se concentró y se añadió etanol al concentrado, seguido por concentración adicional. El residuo resultante se secó al vacío para dar 3,29 g de clorhidrato de epirubicina (2,99 g como epirubicina). El rendimiento fue del 46,6% y la pureza por HPLC fue del 99,2%.

35

40

45

Ejemplo 14:

50

Usando bencenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina de fórmula (2) (6,27 g como 4'-epiduanorrubicina, pureza por HPLC del 98,7%) producido por el método del ejemplo 9, se obtuvieron 2,48 g de clorhidrato de epirubicina (2,22 g como epirubicina) de la misma manera que en el ejemplo 13. El rendimiento fue del 34,3% y la pureza por HPLC fue del 97,9%.

55

## Ejemplo 15:

5 Usando p-toluenosulfonato de 4'-epidaunorrubicina de fórmula (2) (6,27 g como 4'-epidaunorrubicina, pureza por HPLC del 98,7%) producido por el método del ejemplo 11, se obtuvieron 2,50 g de clorhidrato de epirubicina (2,26 g como epirubicina) de la misma manera que en el ejemplo 13. El rendimiento fue del 35,0% y la pureza por HPLC fue del 98,1%.

## Ejemplo comparativo 5:

10 Usando clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina (6,27 g como 4'-epidaunorrubicina, pureza por HPLC del 93,1%) producido por el método del ejemplo comparativo 4, se obtuvieron 4,02 g de clorhidrato de epirubicina (3,41 g como epirubicina) de la misma manera que en el ejemplo 13. El rendimiento fue del 52,8% y la pureza por HPLC fue del 93,7%.

15 Se hizo una comparación entre la pureza por HPLC del clorhidrato de epirubicina obtenido en los ejemplos 13 a 15 y la pureza por HPLC del clorhidrato de epirubicina obtenido en el ejemplo comparativo 5. Como resultado, la pureza por HPLC del clorhidrato de epirubicina producido usando una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina de la fórmula (2) fue mayor que la del clorhidrato de epirubicina producido usando clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina.

## [Aplicabilidad industrial]

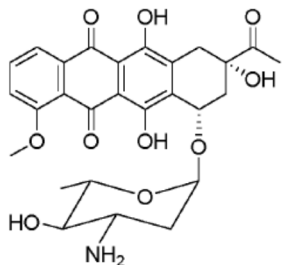
20 Según el método de la presente invención, es posible producir epirubicina de alta pureza o una sal de la misma mediante el uso de una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina de alta pureza representada por la fórmula (2), o un hidrato o solvato de la misma, como un intermedio de producción novedoso. Según el método de la presente invención, a diferencia de un método en el que se usa clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina, 13-dihidroepidaunorrubicina y 4'-epifeudomicina, que son impurezas típicas posiblemente contenidas en 4'-epidaunorrubicina, se pueden eliminar de forma eficaz al realizar una única precipitación en el proceso para producir una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma. También es posible eliminar adicionalmente estas impurezas al realizar una única cristalización del precipitado de la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina obtenida de esta manera, o el hidrato o solvato de la misma.

30 Por tanto, es posible obtener un compuesto de la fórmula (2) que se usa para producir de forma eficaz epirubicina de alta pureza o una sal de la misma al tiempo que se mantiene un pequeño número de veces de purificación (proceso de producción corto) en comparación con clorhidrato de 4'-epidaunorrubicina convencional, y por tanto el método de la presente invención es significativamente útil en el campo de la producción industrial de epirubicina.

35

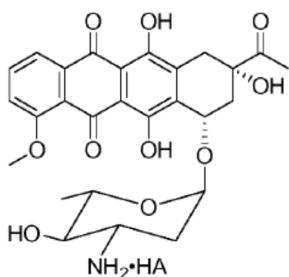
## REIVINDICACIONES

1. Un método de producir una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma, que comprende una etapa de mezclar 4'-epidaunorrubicina de la siguiente fórmula (1):



(1)

con un ácido orgánico en un solvente para formar una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina de la siguiente fórmula (2):



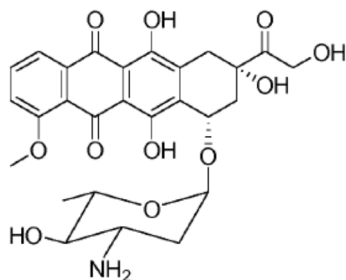
(2)

en donde HA representa un ácido orgánico,

o un hidrato o solvato de la misma,

en donde la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina se selecciona de un oxalato, un bencenosulfonato, y un p-toluenosulfonato.

2. El método según la reivindicación 1, en donde la etapa de formar la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma comprende formar un precipitado de la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma.
3. El método según la reivindicación 1, en donde la etapa de formar la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma comprende cristalizar la sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma.
4. Un método de producir epirrubicina o una sal de la misma, que comprende una etapa de producir epirrubicina de la siguiente fórmula (3):

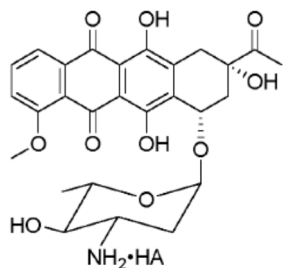


(3)

o una sal de la misma usando, como intermedio, una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma, producida por el método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. El método según la reivindicación 4, en donde un producto final es clorhidrato de epirubicina.

6. Una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina de la siguiente fórmula (4):



(4)

10 en donde HA representa ácido oxálico, ácido bencenosulfónico, o ácido p-toluenosulfónico,  
o un hidrato o solvato de la misma.

15 7. Una sal de ácido orgánico de 4'-epidaunorrubicina o un hidrato o solvato de la misma según la reivindicación 6,  
que tiene una pureza por HPLC del 90% o más.