

## 당부분에서 4'-플루오린 또는 4'-아자이드로 치환된 3'-히드록시다우노루비신과 3'-히드록시독소루비신 유도체의 합성과 항암활성

옥광대\* · 박정배 · 김문성 · 정동윤 · 양중익  
동아제약 (주) 연구소  
(Received October 20, 1995)

### Synthesis and Antitumor Activity of 3'-hydroxydaunorubicin and 3'-hydroxydoxorubicin Derivatives Substituted with 4'-fluorine or 4'-azide in Sugar Moiety

Kwang-Dae Ok\*, Jeong-Bae Park, Moon-Sung Kim, Dong-Yoon Jung and Junnick Yang  
Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Kyunggi 449-900, Korea

**Abstract**—3'-Deamino-3'-hydroxy-4'-fluoro- or 3'-deamino-3'-hydroxy-4'-azido- daunorubicin (**6**, **8**) and -doxorubicin (**7**, **9**) have been synthesized, respectively. Compounds **7**, **8** and **9** were more cytotoxic than daunorubicin(**1**) and doxorubicin(**2**) against L1210 murine leukemic cell *in vitro*. When administered intraperitoneally for 9 days starting 1 day after tumor inoculation, compounds **7** (T/C 605%) and **9** (T/C 488%) showed significant antitumor activity for ip-inoculated L1210 murine leukemia at wide range of doses.

**Keywords** □ Anthracycline, Antitumor activity, MTT assay.

현재 임상적으로 항암제로 사용하고 있는 대표적인 anthracycline 유도체로 daunorubicin (DNR, **1**)<sup>1,2)</sup>, doxorubicin (DXR, **2**)<sup>1,2)</sup> 그리고 idarubicin (**3**)<sup>3)</sup> 등이 있다(Fig. 1). 그러나, 이들 약물들은 넓은 항종양 활성을 가지고 있는 반면, 심근장해, 골수억제, 탈모 등의 부작용이 심각하고, 내성발현으로 인해 그 사용이 제한되고 있다.<sup>4,5)</sup>

그러므로, 독성은 경감시키고 항암활성을 증가시키기 위해 많은 연구가 진행되고 있는데, 특히 doxorubicin (**2**)의 3'-아미노기를 수산기로 치환시킨 3'-hydroxydoxorubicin (**4**)<sup>6)</sup>, 3'-hydroxyesorubicin (**5**)<sup>7)</sup> 등의 유도체가 독성이 경감되었을 뿐 아니라 좋은 항암 활성을 나타내었다. 그러므로 저자들은 3'-deam-

inoanthracycline 유도체가 세포독성과 부작용에 관련이 있는 것으로 생각하고, 3'-hydroxyanthracycline 유도체로서 4'-구조수식변화된 3'-hydroxy-4'-fluoro-daunorubicin (**6**)과 -doxorubicin (**7**) 그리고 3'-hydroxy-4'-azido-daunorubicin (**8**)과 -doxorubicin (**9**) 유도체를 각각 합성하였다. 즉, methyl-2-deoxy- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside (**10**)를 당량의 benzoyl chloride와 반응시켜 mono-benzoyl화 된 3-O-benzoyl화합물 **11**로 한 후, 이 화합물을 무수 trifluoro methanesulfon 산으로 반응시킨 다음, tetrabutylammonium fluoride로 반응하여 4-fluoro(ax) 화합물 **15**로 합성하였고, 계속해서 산 가수분해, acetyl화, Cl<sub>2</sub>화 순으로 반응하여 hexapyranosyl chloride 화합물 **21**로 얻었다(Scheme I). 화합물 **21**은 daunomycinone (**23**) 또는 14-O-silyl 보호된 adriamycinone (**24**)으로 Koenigs-Knorr 축합반응하여  $\alpha$ -anomeric glycoside 화

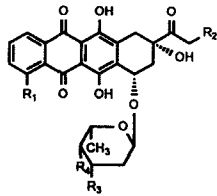
\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 0331-282-2516 (팩스) 0331-282-8564

합물 25와 27을 각각 합성하였다. 이 때 β-anomer 화합물은 검출되어지지 않았다. 계속해서 화합물 25와 27을 탈보호 반응 등을 하여 4'-fluoro-3'-hydroxydaunorubicin 유도체 6과 4'-fluoro-3'-hydroxydoxorubicin 유도체 7로 각각 합성하였다. 한편, azido 치환 유도체 8과 9도 앞서 서술한 반응공정을 이용하여 각각 합성하였다(Scheme II). 그리고, 이들 화합물의 활성을 검토하고자 L1210 마우스 백혈병 세포에 대한 *in vitro* 세포독성 시험과 *in vivo* 항종양 활성시험을 실시하였다.

**실험방법**

**재료 및 기기**

<sup>1</sup>H-NMR spectra는 Bruker AC200 spectrometer를 이용하여 tetramethylsilane을 internal standard로 사용하거나, CDCl<sub>3</sub>에 잔류해 있는



- 1 : R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>=OH
- 2 : R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=OH, R<sub>3</sub>=NH<sub>2</sub>
- 3 : R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>=OH
- 4 : R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=OH
- 5 : R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OH, R<sub>4</sub>=H
- 6 : R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OH, R<sub>4</sub>=F
- 7 : R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OH, R<sub>4</sub>=F
- 8 : R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OH, R<sub>4</sub>=N<sub>3</sub>
- 9 : R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OH, R<sub>4</sub>=N<sub>3</sub>

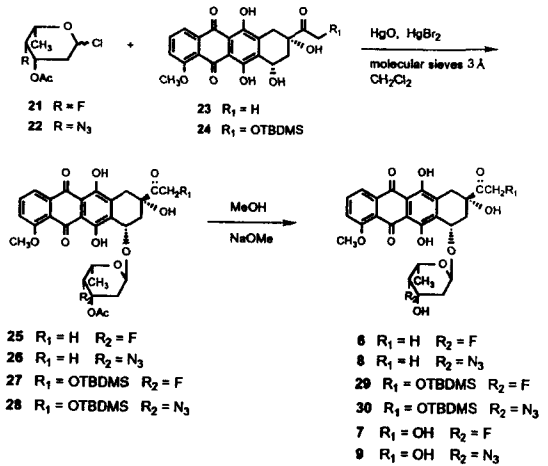
Fig. 1 — Chemical structures of anthracycline antibiotics.

CHCl<sub>3</sub> (7.24 ppm)을 internal reference로 하여 측정하였으며, chemical shift는 δ unit로 나타내었다. Infrared spectra는 MIDAC FT-IR 분광 광도계로 측정하였으며, frequency는 cm<sup>-1</sup>로 표시하였다. 선광도는 PERKIN-ELMER 243 polarimeter를 사용하여 측정하였으며, 녹는점은 Mettler FP 5 융점측정기를 사용하고 보정은 하지 않았다.

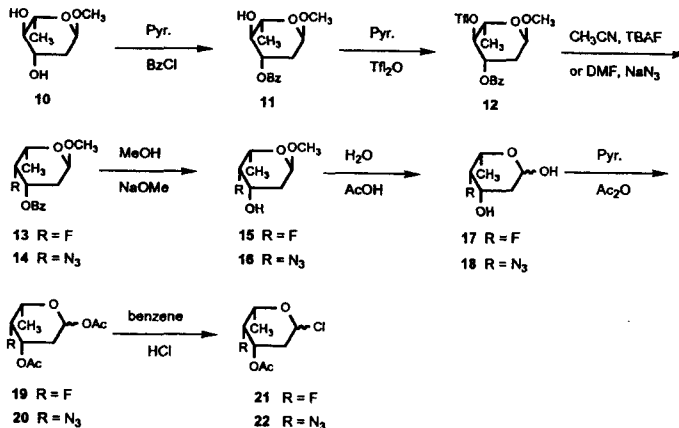
Column chromatography는 silicagel (Kieselgel 60, 70 ~ 230 mesh, Merck)을 사용하였고, 모든 무수 반응은 질소 또는 아르곤 기류하에서 시행되었고, 용매는 사용직전에 건조, 증류되었다.

**합성**

**Methyl-2,6-dideoxy-3-O-benzoyl-α-L-arabino-hex-**



Scheme II



Scheme I

**opyranoside (11)** - Methyl-2-deoxy- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside<sup>8)</sup> (**10**, 2.9 g, 17.9 mmol)을 pyridine (50 ml)에 용해시켜 -30°C까지 냉각시킨 다음 benzoyl chloride (2.52 g, 1 eq)를 점적가한 후 온도를 올려 -8°C에서 1시간, 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응 종결 후 반응액에 chloroform을 가해 두번 추출한 후 유기층을 10% KHSO<sub>4</sub> 용액, 포화중조수, 물로 씻은 다음 여과하고 여액을 감압 증류하였다. 얻은 잔사를 column chromatography (n-Hex : Ether=1 : 1)하여 무색 oil상의 **11** (4.05 g, 85.0%)을 얻었다.

mp : 83.5 ~ 85°C

$[\alpha]_D^{20}$  : -110° (c 0.956 in chloroform)

IR (nujol) : 3150 ~ 3600, 1700 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.4 ~ 8.0 (m, 5H), 5.3 ~ 5.4 (ddd, J=11Hz, 9 Hz, 5 Hz, 1H), 5.8 (d, 1H), 3.8 (qd, 1H), 3.3 ~ 3.4 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.8 (s, 1H), 1.9 (ddd, 1H), 1.3 (d, 3H)

**Methyl-2,6-dideoxy-3-O-benzoyl-4-O-trifluoromethanesulfonyl- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranoside (12)** - 화합물 **11** (1.46 g, 5.48 mmol)을 pyridine (16 ml) 및 dichloromethane (24 ml)에 녹이고 0°C로 냉각시킨 다음 trifluoromethanesulfonic anhydride (1.2 ml)를 천천히 가한 후 2시간 반응시켰다. 반응 종결 후 반응 혼합물에 dichloromethane (300 ml)을 가해 추출하고 물, 10% KHSO<sub>4</sub> 용액, 물 순으로 씻은 다음 여과, 감압 건조하였다. 얻어진 생성물 (**12**)은 불안정하므로 다음 반응에 바로 이용하였다. 수율은 정량적이었다.

**Methyl-2,4,6-trideoxy-3-O-benzoyl-4-fluoro- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranoside (13)** - 화합물 **12** (2.18 g, 5.48 mmol)를 무수 acetonitrile (60 ml)에 녹인 후 무수 tetrabutylammonium fluoride (5 g, 19.12 mmol)을 가해 1시간 동안 환류시켰다. 반응 종결 후 일반적인 방법으로 처리하여 무색 oil의 **13**(0.826 g, 56.2%)을 얻었다.

$[\alpha]_D^{20}$  : -153° (c 1.104 in chloroform)

IR (neat) : 1705 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.2 ~ 8.0 (m, 5H), 5.3 (dddd, J=2.2 Hz, 5.4 Hz, 12.2 Hz, 28.5 Hz, 1H), 4.7 (dd, 1H), 4.5 (br.d, J=51.3 Hz, 1H), 3.8 (qd, J=28.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.1 (ddd, 1H), 1.8 (ddd, 1H), 1.1 (d, J=6.5 Hz, 3H)

**Methyl-2,4,6-trideoxy-4-fluoro- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyr-**

**anoside (15)** - 화합물 **13** (400 mg, 1.49 mmol)을 methanol (6 ml)에 녹인 후 28% sodium methoxide (1 eq)를 가해 2시간 환류시켰다. 반응 종결 후 IRC 50 resin을 넣어 중화시킨 후 여과, 감압 건조하였다. 얻어진 잔사를 column chromatography (n-Hex : Acetone=3 : 1)를 하여 화합물 **15** (215 mg, 88.1%)를 얻었다.

mp : 112 ~ 112.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  : -156° (c 0.94 in chloroform)

IR (neat) : 3100 ~ 3450 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.8 (dd, J=3.4 Hz, 1H), 4.4 (dd, J=50.1 Hz, 1H), 3.8 ~ 4.2 (m, 1H), 3.8 (qd, 1H), 3.3 (s, 3H), 1.7 ~ 2.0 (m, 3H), 1.3 (d, J=6.8 Hz, 3H)

**1,3-di-O-acetyl-2,4,6-trideoxy-4-fluoro-L-lyxo-hexopyranose (19)** - 화합물 **15** (121 mg, 0.74 mmol)를 acetic acid (1 ml)와 물 (1.5 ml)의 혼합용매에 녹인 후 80°C에서 1시간 환류하였다. 반응 종결 후 감압 건조하여 화합물 **17**을 얻은 후, 이 화합물을 pyridine (2 ml) 및 acetic anhydride (1 ml)에 녹여 상온에서 철야 반응하였다. 반응 종결 후 얻어진 반응 혼합물에 소량의 물을 가해 교반시킨 후, chloroform으로 추출하고 포화중조수, 10% KHSO<sub>4</sub> 용액, 물의 순으로 씻고 여과한 다음 감압 건조하였다. 얻어진 잔사를 column chromatography (Toluene : EtOAc=9 : 1)하여 화합물 **19** ( $\alpha$  :  $\beta$ =3.4 : 1, 136 mg, 78.5%)를 얻었다.

IR (neat) : 1700 ~ 1730 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :  $\alpha$ -anomer : 6.2 (dd, J=2.2 Hz, 1H), 5.2 (dddd, J=28 Hz, 1H), 4.6 (d, J=51 Hz, 1H), 4.0 (qd, J=28.5 Hz, 1H), 1.9 ~ 2.0 (2s, 6H), 1.8 ~ 2.2 (m, 2H), 1.2 (d, J=6.7 Hz, 3H),  $\beta$ -anomer : 5.7 (ddd, J=6.0 Hz, 1H), 4.9 (dddd, 1H), 4.5 (dd, J=2.3 Hz, 50.5 Hz, 1H), 3.6 (qd, J=26 Hz, 1H), 1.8 ~ 2.2 (m, 2H), 1.9 ~ 2.0 (2s, 6H), 1.3 (d, J=6.5 Hz, 3H)

**2,4,6-trideoxy-3-O-acetyl-4-fluoro-L-lyxo-hexopyranosyl chloride (21)** - 화합물 **19** (110 mg, 0.47 mmol)를 benzene (5 ml)에 녹인 후 0 ~ 5°C로 냉각시키고 무수염산 가스를 30분간에 걸쳐 가하였다. 반응 종결 후 반응액을 감압 건조하여 화합물 **21** (99.0 mg, 100%)을 얻어 다음 반응에 바로 이용하였다.

**7-O-(2',4',6'-trideoxy-3'-O-acetyl-4'-fluoro- $\alpha$ -L-lyxo-**

**hexopyranosyl)daunomycinone (25)** - Daunomycinone **23** (380 mg, 0.95 mmol)을 무수 dichloromethane (30 ml)에 용해한 후 산화수은 (yellow, 1 g), 브롬화 수은 (100 mg), molecular sieves 3Å 분말 (2.5 g)을 가한 다음 30분간 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 화합물 **21** (430 mg, 2.04 mmol)의 무수 dichloromethane (20 ml)용액을 가하여, 차광하에서 30시간 교반하였다. 반응 종결 후 반응액을 여과한 후 dichloromethane 용매로 세척하고 여액을 30% KI 수용액, 포화중조수용액, 물의 순으로 세척하고 유기용매층을 감압 증류하였다. 얻어진 잔사를 column chromatography (Benzene : Acetone=10 : 1)를 하여 적색고체인 화합물 **25** (392 mg, 72%)를 얻었다.

mp : 126 ~ 128.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  : +221°(c 0.029 in chloroform)

IR (KBr) : 3400 ~ 3550, 3000 ~ 3050, 1690 ~ 1720  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.8 (s, 1H), 13.1 (s, 1H), 7.1 ~ 7.9 (m, 3H), 5.5 (dd,  $J=3.3$  Hz, 1H), 5.1 (dd, 1H), 4.8 (dddd, 1H), 4.5 (br.d,  $J=51.7$  Hz, 1H), 3.9 ~ 4.2 (qd, 1H), 4.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.1 (dd, 1H), 2.7 (d, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 1.8 ~ 2.3 (m, 4H), 1.2 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 211.7 (C-13) 187.0, 186.5 (C-5, C-12) 170.1 (CO) 161.0, 156.3, 155.7 (C-4, C-6, C-11) 135.6, 135.4, 134.3, 133.8 (C-2, C-6a, C-10a, C-12a) 120.8, 120.0, 118.4 (C-1, C-3, C-4a) 111.2, 111.3 (C-5a, C-11a) 101.0 (C-1') 87.9 ( $J=184.3$  Hz, C-4') 76.6 (C-9) 70.1 (C-7) 67.1, 66.0 ( $J=17.8$  Hz, 19.2 Hz, C-3', C-5') 56.6 (OMe) 35.0, 33.3 (C-8, C-10) 29.3 ( $J=2.6$  Hz, C-2') 24.8 (C-14) 20.9 (Me) 16.3 ( $J=4.7$  Hz, Me)

**7-O-(2',4',6'-trideoxy-4'-fluoro- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)daunomycinone (6)** - 화합물 **25** (250 mg, 0.44 mmol)를 무수메탄올 (18 ml)에 녹인 후 0°C로 냉각하고 28% sodium methoxide (0.9 ml)를 천천히 적하시킨 다음 4시간 반응하였다. 반응액에 dry ice를 가해 중화한 후 감압증류하고 얻어진 잔사를 dichloromethane 용매로 추출, 물로 세척하고 감압 증류하였다. 얻어진 잔사를 column chromatography

( $\text{CHCl}_3$  : MeOH=20 : 1)하여 적색고체인 화합물 **6** (163 mg, 70.0%)을 얻었다.

mp : 140 ~ 143°C

$[\alpha]_D^{20}$  : +164°(c 0.025 in chloroform)

IR (KBr) : 3200 ~ 3550, 3000 ~ 3050, 1690  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.8 (s, 1H), 13.1 (s, 1H), 7.2 ~ 7.9 (m, 3H), 5.5 (dd, 1H), 5.2 (dd, 1H), 4.4 (br.d,  $J=51.0$  Hz, 1H), 4.4 (s, 1H), 3.8 ~ 4.2 (qd, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.1 (dd, 1H), 2.8 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.8 ~ 2.3 (m, 5H), 1.3 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 211.6 (C-13) 186.7, 186.4 (C-5, C-12) 160.9, 156.2, 155.5 (C-4, C-6, C-11) 135.6, 135.3, 134.2, 133.9 (C-2, C-6a, C-10a, C-12a) 120.1, 119.7, 118.3 (C-1, C-3, C-4a) 113.3, 111.1 (C-5a, C-11a) 101.2 (C-1') 91.0 ( $J=180.6$  Hz, C-4') 76.7 (C-9) 69.8 (C-7) 66.2, 64.6 ( $J=18.9$  Hz, 19.8 Hz, C-3', C-5') 56.5 (OMe) 34.8, 33.2 (C-8, C-10) 33.0 (C-2') 24.7 (C-14) 16.3 ( $J=5.1$  Hz, Me)

**14-tert-butyltrimethylsilyl-7-O-(2',4',6'-trideoxy-3'-O-acetyl-4'-fluoro- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)adriamycinone (27)** - 14-tert-butyltrimethylsilyladriamycinone **24** (160 mg, 0.30 mmol), 산화수은 (yellow, 250 mg), 브롬화수은 (25 mg), molecular sieves 3Å 분말 (500 mg)의 dichloromethane (15 ml) 반응 혼합물에 화합물 **21** (100 mg, 0.47 mmol)을 가해 차광하에서 반응하였다. 반응 종결 후 화합물 **6**의 제조 방법과 동일하게 처리하여 적색고체인 화합물 **27** (158 mg, 75.1%)을 얻었다.

mp : 113 ~ 115°C

$[\alpha]_D^{20}$  : +173°(c 0.022 in chloroform)

IR (KBr) : 3400 ~ 3550, 3000 ~ 3050, 1710 ~ 1730  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.9 (s, 1H), 13.1 (s, 1H), 7.4 ~ 8.0 (m, 3H), 5.6 (br.d, 1H), 5.2 (br. s, 1H), 4.8 ~ 5.1 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (br.d,  $J=51$  Hz, 1H), 4.3 (s, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.0 ~ 4.2 (m, 1H), 3.1 ~ 2.8 (2d, 2H), 1.8 ~ 2.3 (m, 4H), 2.0 (m, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.0 (s, 9H), 0.2 (s, 6H)

**14-tert-butyltrimethylsilyl-7-O-(2',4',6'-trideoxy-4'-fluoro- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)adriamycinone (29)** -

화합물 **27** (97 mg, 0.14 mmol)을 무수 메탄올에 녹인 후 0°C로 냉각시키고, 1M-sodium methoxide-methanol 용액 (300  $\mu$ l)을 점적가해 3시간 반응하였다. 반응 종결 후 화합물 **6**의 제조 방법과 동일하게 처리하여 적색고체인 화합물 **29** (60 mg, 65.3%)를 얻었다.

mp : 229 ~ 231°C

$[\alpha]_D^{20}$  : +150°(c 0.022 in chloroform)

IR (KBr) : 3300 ~ 3550, 3000 ~ 3050, 1710  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.9 (s, 1H), 13.1 (s, 1H), 7.2 ~ 7.9 (m, 3H), 5.5 (br.d, 1H), 4.9 (br. s, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.5 (br.d, 1H), 4.3 (s, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.8 ~ 4.3 (m, 2H), 3.1, 2.8 (2d, 2H), 1.8 ~ 2.3 (m, 5H), 0.9 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

**7-O-(2',4',6'-trideoxy-4'-fluoro- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl) adriamycinone (7)** - 화합물 **29** (53 mg, 0.08 mmol)를 무수 THF (5 ml) 및 dichloromethane (2.5 ml)의 용매에 녹인 후 무수 pyridine (45  $\mu$ l)을 가하고, 1.1M-tetrabutylammonium fluoride-THF 용액 (200  $\mu$ l)을 가해 상온에서 1시간 반응하였다. 반응 종결 후 반응 혼합물에 chloroform (150 ml)를 가한 후 10% 염산수용액, 물, 10% 중조수용액, 물순으로 세척한 다음 감압 농축하여 적색고체인 화합물 **7** (35 mg, 80%)을 얻었다.

mp : 159 ~ 162°C

IR (KBr) : 3300 ~ 3550, 3000 ~ 3050, 1710  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.9 (s, 1H), 13.2 (s, 1H), 7.2 ~ 8.0 (m, 3H), 5.5 (br.s, 1H), 5.2 (br. s, 1H), 4.7 (s, 2H), 4.5 (br.d, 1H), 4.4 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.8 ~ 4.3 (m, 2H), 3.2, 2.9 (2d, 2H), 1.4 ~ 2.3 (m, 6H), 1.3 (d, 3H)

**Methyl-2,4,6-trideoxy-3-O-benzoyl-4-azido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranoside (14)** - 화합물 **12**를 DMF 용액에서  $\text{NaN}_3$ 와 실온에서 반응하여시켜 목적으로 하는 화합물 **14**를 70% 수율로 얻었다.

$[\alpha]_D^{20}$  : -17° (c 0.327 in chloroform)

IR (neat) : 3000 ~ 3050, 2080, 1700  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.4 ~ 8.1 (m, 5H), 5.6 (ddd, 1H), 4.8 (dd, 1H), 4.0 (qd, 1H), 3.8 (dd, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.0 ~ 2.3 (m, 2H), 1.3 (d, J=6.5 Hz, 3H)

**Methyl-2,4,6-trideoxy-4-azido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranoside (16)** - 화합물 **14**를 화합물 **15**의 제조 방법과

동일하게 처리하여 화합물 **16**을 83% 수율로 얻었다.

mp : 108.5 ~ 109.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  : -167°(c 0.26 in chloroform)

IR (neat) : 3000 ~ 3550, 2100  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.8 (dd, 1H), 4.2 (dddd, 1H), 4.0 (qd, 1H), 3.6 (dd, 1H), 3.3(s, 3H), 1.7 ~ 1.9 (m, 3H), 1.3 (d, J=6.5 Hz, 3H)

**1,3-di-O-acetyl-2,4,6-trideoxy-4-azido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranose (20)** - 화합물 **16**을 화합물 **19**의 제조방법과 동일하게 처리하여 화합물 **20** ( $\alpha$  :  $\beta$  = 1.8 : 1)을 84% 수율로 얻었다.

IR (neat) : 2080, 1710 ~ 1730  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :  $\alpha$ -anomer : 6.2 (d, 1H), 5.3 (ddd, 1H), 4.0 (qd, 1H), 3.8 (dd, 1H), 1.8 ~ 2.2 (m, 2H), 2.1, 2.0 (2s, 6H), 1.2 (d, J=6.4, 3H)  $\beta$ -anomer : 5.6 (m, 1H), 5.0 (ddd, 1H), 3.6 (br.s, 1H), 3.6 (qd, 1H), 1.8 ~ 2.2 (m, 2H), 2.2, 2.0 (2s, 6H), 1.3 (d, J=6.3 Hz, 3H)

**2,4,6-trideoxy-3-O-acetyl-4-azido-L-lyxo-hexopyranosyl chloride (22)** - 화합물 **20**을 화합물 **21**의 제조방법과 동일하게 처리하여 화합물 **22**를 정량적으로 얻었다.

**7-O-(2',4',6'-trideoxy-3'-O-acetyl-4'-azido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)daunomycinone (26)** - 화합물 **22**를 화합물 **25**의 제조방법과 동일하게 처리하여 화합물 **26**을 81% 수율로 얻었다.

mp : 115.5 ~ 120°C

$[\delta]_D^{20}$  : +267°(c 0.021 in chloroform)

IR (KBr) : 3000 ~ 3550, 2080, 1680 ~ 1730  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.9 (s, 1H), 13.1 (s, 1H), 7.3 ~ 8.0 (m, 3H), 5.5 (dd, J=3.6 Hz, 1H), 5.2 (dd, 1H), 5.1 (ddd, 1H), 4.3 (s, 1H), 4.2 (qd, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.8 (dd, 1H), 3.1, 2.8 (2d, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.8 ~ 2.4 (m, 4H), 1.3 (d, J=6.5 Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 211.6 (C-13) 186.8, 186.7 (C-5, C-12) 170.0(CO) 160.9, 156.3, 155.6 (C-4, C-6, C-11), 135.6, 135.4, 134.2, 133.7 (C-2, C-6a, C-10a, C-12a) 120.7, 119.7, 118.4 (C-3, C-1, C-4a) 101.0 (C-1') 76.6 (C-9) 70.2, 68.9, 65.7, 62.7 (C-7, C-3', C-4', C-5'), 56.6 (OMe), 35.0, 33.2, 29.8 (C-2', C-10, C-8), 24.7 (C-14), 20.7 (Me), 17.7 (Me)

**7-O-(2',4',6'-trideoxy-4'-azido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)daunomycinone (8)** - 화합물 26을 화합물 6의 제조방법과 동일하게 처리하여 적색 고체 화합물 8을 68% 수율로 얻었다.

mp : 134.5 ~ 137.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  : +176°(c 0.25 in chloroform)

IR (KBr) : 3000 ~ 3600, 2090, 1695  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.7 (s, 1H), 13.0 (s, 1H), 7.2 ~ 7.8 (m, 3H), 5.4 (br.s, 1H), 5.0 (br.s, 1H), 4.4 (s, 1H), 4.0 ~ 4.2 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.6 (br.d, 1H), 3.1, 2.7 (2d, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.8 ~ 2.4 (m, 5H), 1.3 (d, J=6.4 Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 211.6 (C-13) 186.4, 186.1 (C-5, C-12) 160.8, 156.1, 155.4 (C-4, C-6, C-11) 135.6, 135.1, 134.0, 133.9 (C-2, C-6a, C-10a, C-12a), 120.4, 119.5, 118.3 (C-1, C-3, C-4a) 111.1, 110.9 (C-5a, C-11a) 101.2 (C-1') 76.6 (C-9) 69.7 (C-7) 66.5, 66.2, 66.0 (C-3', C-4', C-5') 56.4 (OMe) 34.8, 33.2, 33.1 (C-2', C-8, C-10) 24.7 (C-14) 17.8 (Me)

**14-tert-Butyldimethylsilyl-7-O-(2',4',6'-trideoxy-3'-O-acetyl-4'-azido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl) adriamycinone (28)** - 화합물 22를 화합물 27의 제조방법과 동일하게 처리하여 적색고체 화합물 28을 68% 수율로 얻었다.

mp : 100 ~ 103.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  : +209°(c 0.022 in chloroform)

IR (KBr) : 3000 ~ 3500, 2080, 1710 ~ 1720  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.8 (s, 1H), 13.0 (s, 1H), 7.3 ~ 7.9 (m, 3H), 5.5 (dd, 1H), 5.1 (ddd, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 1H), 4.1 (qd, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.8 (dd, 1H), 3.0, 2.7 (2d, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.8 ~ 2.2 (m, 4H), 1.3 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

**14-tert-butyldimethylsilyl-7-O-(2',4',6'-trideoxy-4'-azido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)adriamycinone (3)** - 화합물 28을 화합물 29의 제조방법과 동일하게 처리하여 적색 고체인 화합물 30을 68% 수율로 얻었다.

mp : 155 ~ 163°C

$[\alpha]_D^{20}$  : +165°(c 0.023 in chloroform)

IR (KBr) : 3000 ~ 3550, 2090, 1730  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.9 (s, 1H), 13.2

(s, 1H), 7.2 ~ 8.0 (m, 3H), 5.5 (br.s, 1H), 5.2 (br.s, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (s, 1H), 4.0 (s, 1H), 4.0 ~ 4.2 (m, 2H), 3.6 (dd, 1H), 3.2, 2.9 (2d, 2H), 1.9 ~ 2.3 (m, 3H), 1.3 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

**7-O-(2',4',6'-trideoxy-4'-azido- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)adriamycinone (9)** - 화합물 30을 화합물 7의 제조방법과 동일하게 처리하여 적색 고체인 화합물 9를 82% 수율로 얻었다.

mp : 151 ~ 153.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  : +195°(c 0.022 in chloroform)

IR (KBr) : 3000 ~ 3550, 2090, 1700 ~ 1720  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.9 (s, 1H), 13.1 (s, 1H), 7.3 ~ 8.0 (m, 3H), 5.5 (br.s, 1H), 5.2 (br.s, 1H), 4.7 (d, 2H), 4.5 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.8 ~ 4.1 (m, 2H), 3.6 (dd, 1H), 2.9 ~ 3.3 (m, 3H), 1.6 ~ 2.2 (m, 5H), 1.3 (d, J=6.4 Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 213.4 (C-13) 186.8, 186.6 (C-5, C-12) 161.0, 156.1, 155.4 (C-4, C-6, C-11) 135.8, 135.3, 133.4, 133.3 (C-2, C-6a, C-10a, C-12a) 120.5, 119.8, 118.4 (C-1, C-3, C-4a) 112.1, 111.5 (C-5a, C-11a) 101.1 (C-1') 76.7 (C-9) 69.5, 66.7, 66.1, 66.0, 65.4 (C-7, C-14, C-3', C-4', C-5') 56.6 (OMe) 35.5, 34.0, 33.2 (C-8, C-10, C-2') 17.9 (Me)

### 생물학적 활성

**시약 및 재료** - 세포배양에 사용한 Fetal Bovine Serum(FBS), RPMI 1640 media, Streptomycin-Penicillin 용액, Sodium bicarbonate, L-glutamine용액, Phosphate-Buffered Saline(PBS)등은 Life Technologies사(New York, U.S.A)로부터 구입하여 사용하였으며, DXR과 DNR은 일본 명치제과(주)로부터 입수하여 사용하였다. MTT(3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) 및 기타기약은 Sigma사(St. Louis, U.S.A)로부터 구입하여 사용하였다.

**암세포주 및 세포배양** - *In vitro* 세포독성 측정 및 *in vivo* 항암효력시험에 사용된 L1210 마우스 백혈병 암세포주(ATCC CCL219, mouse lymphoid leukemia)는 ATCC(American Type Culture Collection)사(Rockville, U.S.A)로부터 분양받아 사용하

였다. 암세포주의 배양은 10%(v/v) heat-inactivated(56°C, 30분) FBS, 2 mM L-glutamine, 50 units/ml penicillin sodium, 50 µg/ml streptomycin sulfate가 첨가된 RPMI 1640 media(이하 R10배지라 약칭)로 37°C, 5% CO<sub>2</sub>의 CO<sub>2</sub>배양기 (Precision Scientific Inc., Napco Model 5430, Chicago, U.S.A)에서 실시하였다.

**실험동물** - *In vivo* 항암효과 시험에 사용된 동물은 6주령 암컷 CD2F1 마우스(암컷 DBA/2 마우스와 수컷 BALB/c 마우스의 F1)로서 일본 Charles River사 (Atzuki, Japan)로부터 특이 질병원 부재 (SPF, Specific Pathogen Free) 상태로 구입하여, 본 연구소 SPF 동물 사육시설내에서 사육시키면서 사용하였다. 5주령의 동물을 구입하여 1주일간 순화후 사용하였으며, 실험개시시의 체중범위는 18 ~ 22 g이었다. 마우스 백혈병세포의 *in vivo* 계대에 사용한 동물은 DBA/2 마우스로서 최초 일본 Charles River사로부터 분양받은 마우스를 본 연구소 사육실에서 번식시켜 사용하였다. 실험기간 중 물과 먹이는 자유로이 섭취토록 하였으며, 물은 자외선 멸균수를, 사료는 방사선 멸균 마우스/랫드용 고형사료(Oriental Yeast Co., Japan)를 사용하였다.

***In vitro* 세포독성** - 6, 7, 8, 9, DXR 및 DNR의 *in vitro* 세포독성은 MTT assay법<sup>9)</sup>을 다소 변형하여 측정하였다. 즉, 지수기에 성장하고 있는 L1210암세포 현탁액을 원심분리(2,000 rpm, 5분)하여 상등액을 버리고, cell pellet를 얻었다. 이 pellet을 R10배지로 회석하여 암세포현탁액(약 1×10<sup>5</sup> cells/ml)을 만들고, 이 암세포 현탁액 0.18 ml을 96-well microplate의 각 well에 분주하였다. 각 농도의 약물용액 및 R10배지(대조 well에 분주) 0.02 ml을 넣고 37°C, 5% CO<sub>2</sub>의 CO<sub>2</sub>배양기에서 48시간 약물을 노출시켰다. 48시간 배양 후 각 well에 MTT용액(2 mg/ml in PBS) 0.05 ml씩 첨가하고 다시 4시간 동안 배양하였다. 배양후 원심분리(2,000 rpm, 5분)한 후(한일산업사, HA-1000-3 microplate centrifuge) 상등액 0.2 ml을 제거하고, 생성된 MTT formazan결정을 0.2 ml의 dimethyl sulfoxide(DMSO)용액을 첨가한 후 혼합하여, 용해하였다. 각 well의 흡광도(OD, Optical Density)를 96-well microplate reader(ELISA reader, Bio-Tek Instruments Inc., EL309, Winooski, U.S.A)를 사용하여 540 nm(OD<sub>540</sub>)에서 측정하였다. 각 well의

OD<sub>540</sub>에 세포가 첨가되지 않고 R10배지만을 넣은 blank well의 OD<sub>540</sub>를 감하여 각 well의 OD<sub>540</sub>값을 보정하였다. 약물이 첨가되지 않은 대조 well의 OD<sub>540</sub> 값의 50%를 나타내는 약물농도를 log dose-response로부터 선형 회귀분석법으로 계산하여 IC<sub>50</sub>으로 나타내었다. 1회 시험시 3 well의 평균 OD<sub>540</sub>를 계산에 이용하였으며, 각 약물당 4회 이상 실시하여 평균 IC<sub>50</sub>과 S.D를 구하였다. 각 약물은 1 mg/ml의 농도로 R10배지 혹은 DMSO용액에 용해한 후 R10배지로 희석하고, 0.45 µm filter로 멸균여과하여 사용하였다.

***In vivo* 항암효과** - L1210 마우스 백혈병세포에 대한 각 약물의 항암효과 시험은 Geran등의 방법<sup>10)</sup>을 다소 변형하여 실시하였다. L1210 마우스 백혈병세포는 DBA/2 마우스의 복강에 10<sup>5</sup>개/마우스를 1주일마다 주사하여 *in vivo*계대를 실시하였으며, *in vivo* 항암효과 시험에서는 적어도 3회 이상의 *in vivo* 계대를 마친 암세포주를 사용하였다. L1210 암세포를 계대중이던 DBA/2 마우스의 복강으로부터 얻어 멸균생리식염수로 회석하여 ml당 약 10<sup>6</sup>개가 되도록 암세포현탁액을 만들고 이 현탁액 0.1 ml을 CD2F1마우스의 복강에 이식하였다. 약물의 조제는 투여당일날 용시조제하였다. DXR, DNR, 9는 생리식염수에 용해하여 사용하였으며, 6, 7, 8은 10%(v/v) Tween 80에 현탁하여 사용하였다. 약물은 암이식 1일 후부터 연속적으로 9일 동안 복강주사하였다. 대조군에는 동일용량의 생리식염수를 투여하였으며, 투여액량은 10 ml/kg체중이었다. 대조군 및 각 약물투여군의 개체의 생사를 매일 2회 60일 동안 관찰하였으며, 60일 이후 생존동물의 생존일수는 60일로 하였다. 각 동물의 체중은 암세포이식시, 약물

**Table I**— *In vitro* cytotoxicity of Compound 6, 7, 8, 9, DXR, and DNR against L1210 murine lymphoid leukemia cell line.

Drugs <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> (ng/ml) <sup>b</sup>
6	34.0±2.8 <sup>c</sup>
7	4.1±0.4
8	3.1±0.8
9	2.6±0.7
DXR	29.4±5.8
DNR	8.1±0.7

<sup>a</sup> : Tumor cells were continuously exposed for 48 hours to various concentrations of drugs.

<sup>b</sup> : The concentration of drugs inhibiting 50% of OD<sub>540</sub> value of control well were calculated by linear regression methods.

<sup>c</sup> : Mean±S.D for at least 4 determinations.

투여전, 약물투여 9일동안 매일 측정하였다. 각 약물투여군의 항암효과는 약물투여군의 평균생존일(T)을 대조군의 평균생존일(C)과 비교하여, 아래의 계산식에 의하여 T/C(%)를 구하였다.

$$T/C(\%) = T/C \times 100(\%)$$

### 결과 및 고찰

**In vitro 세포독성** - 신규 안트라사이클린 유도체 **6**, **7**, **8**, **9**의 마우스 백혈병에 대한 *in vitro* 세포독성을,

**Table II**— *In vivo* antitumor activity of Compound **6**, **7**, **8**, **9**, DXR, and DNR for ip-inoculated L1210 murine lymphoid leukemia

Drugs	Dose(mg/kg/day) <sup>a</sup>	T/C(%)	Body Weight Changes(g) <sup>b</sup>	
Saline		100(0/10) <sup>c</sup>	+1.01	
DNR	2.500	115(0/8)	-1.25	
	1.250	242(0/8)	-0.63	
	0.625	271(0/8)	+1.00	
	0.313	186(0/8)	+0.98	
	0.157	180(0/8)	+1.12	
<b>6</b>	10.000	211(0/8)	+0.25	
	5.000	196(0/8)	+0.52	
	2.500	183(0/8)	+0.43	
	1.250	127(0/8)	+1.11	
	0.625	108(0/8)	+1.20	
<b>8</b>	10.000	87(0/8)	-1.24	
	5.000	119(0/8)	-1.30	
	2.500	276(0/8)	+0.87	
	1.250	156(0/8)	+0.94	
	DXR	5.000	111(0/8)	-1.87
2.500		309(0/8)	-0.50	
1.250		>422(3/8)	+0.06	
0.635		>371(2/8)	+0.55	
0.313		285(0/8)	+0.97	
<b>7</b>		10.000	>605(8/8)	-0.87
		5.000	>293(1/8)	+0.01
		2.500	>268(1/8)	+0.37
		1.250	>260(1/8)	+0.15
		0.625	179(0/8)	+0.80
<b>9</b>		0.313	140(0/8)	+1.10
		10.000	92(0/8)	-2.00
		5.000	>488(5/8)	-0.37
		2.500	>317(2/8)	+0.25
		1.250	200(0/8)	+0.55
0.625	171(0/8)	+0.60		

<sup>a</sup>: Drugs were intraperitoneally administered for 9 days once a day starting 1 day after tumor cell inoculation.

<sup>b</sup>: Body weight differences between day 5 and day 1.

<sup>c</sup>: Numbers of animal survived 60 days tumor cell inoculation.

DXR과 DNR을 양성대조물질로 사용해 MTT법으로 측정하였다(Table I).

시험결과, DNR(IC<sub>50</sub>=8.1 ng/ml)유도체인 **6**(IC<sub>50</sub>=34.0 ng/ml)은 DNR보다 약 4배 약한 세포독성을 보였지만, **8**(IC<sub>50</sub>=3.1 ng/ml)의 세포독성은 DNR에 비해 약 2배 강한 것으로 나타났다. DXR(IC<sub>50</sub>=29.4 ng/ml) 유도체인 **7**과 **9**는 DXR에 비해 각각 7배, 11배 강한 세포독성을 보였다.

**In vivo 항암효과** - 신규 유도체들의 *in vivo* 항암효과를 복강이식된 L1210 마우스 백혈병에 대하여 검토하였다(Table II). 약물은 암 이식 1일 후부터 1일 1회 9일 동안 복강으로 연일투여하였다.

DNR은 2.50 mg/kg/day의 용량에서 독성증상을 보였으며, 최대항암효과는 0.63 mg/kg/day의 투여용량에서 관찰되었다(T/C(%)=271). **6**은 실험최고용량인 10.00 mg/kg/day의 용량에서도 특별한 독성증상 없이 좋은 항암활성을 보였다(T/C(%)=211). **8**은 10.00, 5.00 mg/kg/day의 용량에서 강한 체중감소 현상을 보였지만, DNR이 독성증상을 나타내는 2.50 mg/kg/day의 용량에서 DNR보다 우수한 항암효과를 보였다(T/C(%)=276).

DXR은 5.00 mg/kg/day의 용량에서 독성증상을 보였으며, 1.25 mg/kg/day의 용량에서 가장 우수한 항암효과를 나타냈다(T/C(%)=422). 또한 이 용량에서 L1210 백혈병을 가진 마우스 8마리중 3마리에서 암이 치유되어 60일 이후까지 생존하였다. **7**은 실험최고농도인 10.00 mg/kg/day의 투여용량에서 투여 5일째 다소의 체중감소를 유발하였지만, 이후 점차회복하여 전동물이 60일 이후까지 생존하는 우수한 항암효과를 보였다.

**9**는 10.00 mg/kg/day의 용량에서 독성증상을 보였지만, 5.00 mg/kg/day의 용량에서는 8마리중 5마리가 60일 이후까지 생존하는 우수한 항암효과를 보였다(T/C(%)=488).

상기의 실험결과는 Horton<sup>6)</sup>등, Priebe<sup>7)</sup>등이 제시한 대로 DXR의 3'-amino기를 3'-hydroxyl기로 치환하면 독성은 감소되고 항암활성은 개선된다는 사실과 일치하고 있다.

이상의 실험결과로 3'-amino기를 3'-hydroxyl기로 치환하고, daunosamine의 4'번 위치에 새로운 관능기인 azide기나 fluorine기를 도입한 신규 anthracycline 유도체 **6**, **7**, **8**, **9**등은 DNR과 DXR에 비교하여



독성이 경감되고 항암효과가 우수한 것으로 사려된다. 특히 doxorubicin 유도체인 7은 일시적인 체중감소의 특별한 독성증상이 관찰되지 않고, 전 동물이 생존하는 우수한 항암활성을 보이므로, 심장독성, 조혈기독성 등의 독성평가를 포함한 더 많은 전임상 연구를 실시한 만 할 가치가 있는 후보물질로 평가된다.

### 감사의 글

본 연구는 과학기술처의 특정연구과제 기금으로 수행되었기에 이에 감사하는 바입니다.

### 문헌

- 1) Arcamone, F. : *Topics in Antibiotic Chemistry* Ed., Sammes, P. G., Vol. 2, Ellis Horwood, Chichester, England (1978).
- 2) Arcamone, F. : Doxorubicin. *Medicinal Chemistry Series*. Vol. 17, Academic Press, New York (1981) and reference cited therein.
- 3) Penco, S., Casazza, A. M., Franchi, G., Barbieri, B., Bellini, O., Podesta, A., Savi, G., Pratesi, G., Geroni, C., Di Marco, A. and Arcamone, F. : Synthesis, antitumor activity and cardiac toxicity of new 4-demethoxyanthracyclines. *Cancer Treat. Rep.* **67**, 665 (1983).
- 4) *Anthracycline and Anthracenedione-Based Anticancer Agents* Lown, J. W. Ed., Elsevier, Amsterdam (1988).
- 5) Arcamone, F. : *Doxorubicin Anticancer Antibiotics*, Academic Press, New York (1981).
- 6) Horton, D., Priebe, W. and Verela, O. : Synthesis and antitumor activity of 3'-deamino-3'-hydroxydoxorubicin: A facile procedure for the preparation of doxorubicin analogs. *J. Antibiotics* **37**, 853 (1984).
- 7) Priebe, W., Neamati, N. and Perez-soler, R. : 3'-Hydroxyesorubicin. Synthesis and antitumor activity. *J. Antibiotics* **43**, 838 (1990).
- 8) *Method in Carbohydrate Chemistry*, Academic press, Whistler, R. L. **2**, p. 407 and **8**, p. 207 (1963).
- 9) Carmichael, J., DeGraff, W. G., Gazdar, A. F., Minna, J. D. and Mitchell, J. B. : Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity testing. *Cancer Res.* **47**, 936 (1987).
- 10) Geran, R. I., Greenberg, N. H., Macdonald, M. M., Schumacher, A.M. and Abbott, B. J. : Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems(Third Edition). *Cancer Chemother. Rep. Pt 3*, **3**, 1 (1972).