[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 227/06 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01110958.0

[45] 授权公告日 2009 年 4 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 100473654C

[22] 申请日 1997.10.30 [21] 申请号 01110958.0
分案原申请号 97122529.X
[30] 优先权
[32] 1996.10.30 [33] JP [31] 288074/96
[73] 专利权人 田边三菱制药株式会社
地址 日本大阪府
[72] 发明人 川口隆行 野村纯宏 辻原健二
[56] 参考文献
US4778891 1988.10.18
CN1060095A 1992.4.8
审查员 孙 燕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 杨九昌

权利要求书 3 页 说明书 49 页

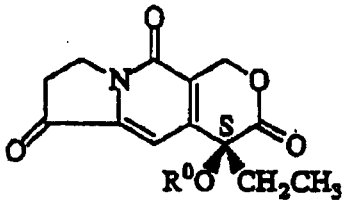
[54] 发明名称

S 型 4 – 取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物和其衍生物以及其制备方法

[57] 摘要

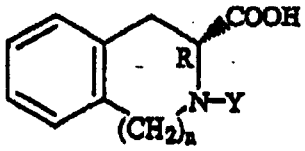
本发明涉及 S 型 4 – 取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物和其制备方法。 更准确地说，本发明涉及用作制备具有抗癌活性的喜树碱衍生物的中间体的 S 型 2 – 取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物和以高收率和高立体选择性制备该化合物的方法。

1. 用于制备式[VII] 的 S 型 4-取代羟基吡喃并中氮茚化合物的方法:



[VII]

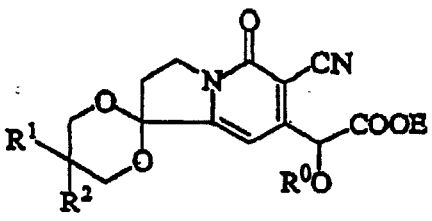
式中 R^0 为除去下式[XIX] 的 R 型含氮稠合杂环羧酸的羧基上的羟基而得到的残基:



[XIX]

式中 n 是 1，而 Y 选自苯磺酰基或联苯磺酰基，该基团可选择地被一个选自以下的基团所取代：硝基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、环己基、卤原子或噻酚基，或选自 C_1-C_6 烷基磺酰基，

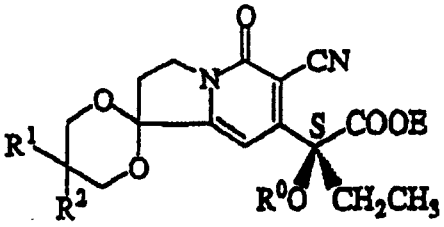
该方法包括在下式[I]表示的 2-取代羟基-2-中氮茚基乙酸酯化合物的 2-位上进行乙基化:



[I]

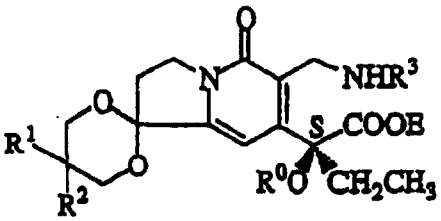
式中 R^1 和 R^2 各自为 C_1-C_6 烷基，及 E 是 C_1-C_6 烷基，而 R^0 的定义如上所述，

从而得到的式[II] 表示的 S 型 2-取代羟基-2-中氮茚基丁酸酯化合物，再对式[II]化合物进行催化还原，以便还原其氰基，然后使其经链烷酰基化，而得到以式[V] 表示的 S 型 2-取代羟基-2-（6-取代氨甲基中氮茚基）丁酸酯化合物，并使该化合物[V]经亚硝化反应和重排，而得到以式[VI] 表示的 S 型 2-取代羟基-2-（6-取代羟甲基中氮茚基）丁酸酯化合物，再使化合物[VI]经分子内环化反应，并在环化反应后或在反应的同时，使其缩醛基转变为酮基，其中式[II]、[V]和[VI]如下：



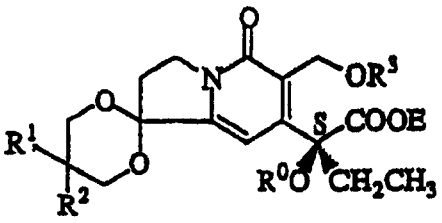
[II]

式中，R^0、R^1、R^2 和 E 如上所定义，



[V]

式中，R^3 是 C_1-C_7 链烷酰基，而其它符号如上所定义，



[VI]

式中的符号如上所定义。

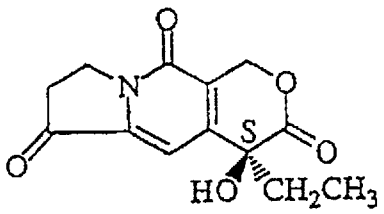
2. 根据权利要求1的方法，其中Y是4-联苯基磺酰基或4-硝基苯基磺酰基，n是1，R^1和R^2各为甲基，以及R^3是乙酰基。

S 型 4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物和其衍生物以及其制备方法

本专利申请是中国专利申请号为 97122529.X、申请日为 1997 年 10 月 30 日、发明名称为《S 型 2-取代羟基-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物和其制备方法》的中国专利申请的分案申请.

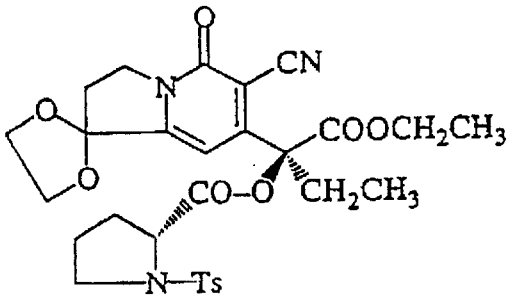
本发明涉及 S 型 4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶(indolidine)化合物或其盐或其衍生物以及其制备方法。更准确地说，本发明涉及用作制备具有抗癌活性的喜树碱衍生物的中间体的 S 型 4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物和以高收率和高立体选择性制备该化合物的方法。

已知通过 Friedlaneder 反应(参见 EP-A-540099, EP-A-296597, JP-A-6-87746, WO 90/0169, EP-A-418099)制备具有抗癌活性的喜树碱衍生物的方法，其中已经研究发现用于制备作为重要的中间体的式[VIII] S 型 4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物的方法:

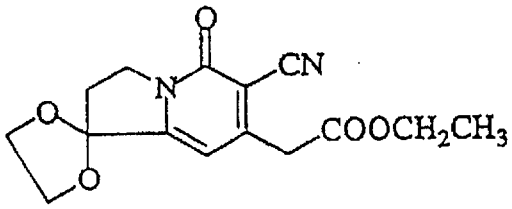


[VIII]

此外，据例如 EP-A-220601 中报道通过式[XX]2-吲哚哩啶基乙酸酯化合 2 位上的溴化和使该反应产物与(R)-N-甲苯磺酰基脯氨酸反应可以制备式[XXI]S 型 2-[(R)-N-甲苯磺酰基-脯氨酰氧基]-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物，及还报道由该化合物经式[VIII]S 型 4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物制备喜树碱的衍生物，其中式[XXI]和式[XX]如下:



[XXI]

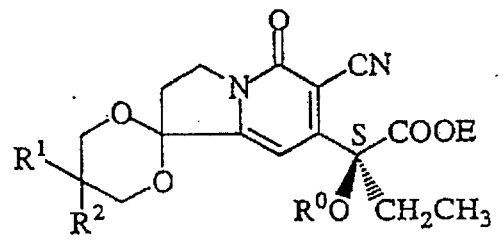


[XX]

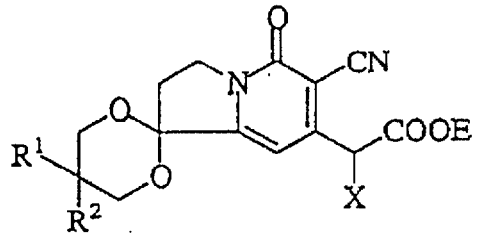
但是，按照该方法，只能得到比同时制备的具有 2 位上“R”绝对构型的非对映体产量高 2.6-4.6 倍(44-64% d.e.)的目的式[XXI] S 型 2-[(R)-N-甲苯磺酰基-脯氨酰氧基]-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物，由此，经分级结晶(参见 Organic Synthetic Chemistry,49 卷， 11 期，1013-1020 页， 1991 年)分离的所述 S 型化合物的收率更低，只有 56%.

本发明以高收率和高立体选择性提供用作制备喜树碱衍生物的中间体的 S 型 2-取代羟基-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物。

根据本发明，通过式[III] 2-卤代-2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物与式[IV] R 型含氮稠合杂环羧酸化合物或它的盐反应，产生式[I] 2-取代羟基-2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物，然后使式[I] 生成物的 2 位上乙基化可以制备目的式[II] S 型 2-取代羟基-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物，其中式[II]、[III]、[IV]和[I]如下:



[II]

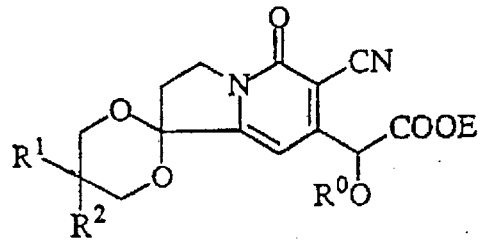


[III]

其中，X为卤原子，R^1和R^2为低级烷基，及E为酯残基，

$$R^0OH \qquad [IV]$$

其中R^0为具有绝对构型“R”的含氮稠合杂环羧酸的残基，它是由该羧酸化合物的羧基上除去羟基后得到的(其中，在所述残基中的氮原子被保护)，



[I]

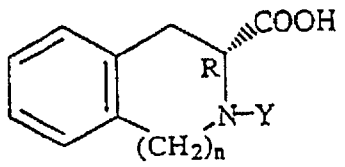
其中的符号如上所定义。

本发明方法的特征在于式[I] 2-取代羟基-2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物在其缩醛部分立体障碍大，并且在其2位上具有包含光学活性的含氮稠合杂环的立体障碍大的取代基，因此在2位上的乙基化具有高收率和高立体选择性，从而，以高选择性例如比具有2位上“R”绝对构型的非对映体高9倍或9倍以上(80% d.e.或以上)，得到目的式[II]

S 型 2-取代羟基-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物．尤其当在化合物[I]中的取代基 R°中的取代基“ Y ”是 4-硝基苯基磺酰基或 4-联苯基磺酰基时，以分别为高于 20 倍(90% d.e.)或 15.2 倍(88% d.e.)的高得多的立体选择性及分别为 75%或 76%的高得多的分离收率得到所述目的化合物。

本发明的式[IV] R 型含氮稠合杂环羧酸化合物指的是具有连接含氮稠合杂环的羧基的化合物(在该化合物中所含的氮原子被保护)，及连接所述羧基的碳原子具有“ R ”绝对构型，所述含氮稠合杂环包括苯并稠合含氮杂环例如四氢异喹啉环、四氢喹啉环、二氢喹啉环或二氢吲哚环。

具有“ R ”绝对构型的含氮稠合杂环羧酸化合物的适合实例为式[XIX]化合物:



[XIX]

其中， n 是 0 或 1 ，及 Y 是取代或未取代的芳基磺酰基或低级的烷基磺酰基。

以上 n 是 1 的化合物[XIX]指的是 N-取代-1,2,3,4-四氢-3-基喹啉羧酸及 n 是 0 的化合物[XIX]指的是 N-取代 2-二氢吲哚羧酸．在上述化合物[XIX]的氮原子上的取代基“ Y ”包括苯磺酰基，萘磺酰基和联苯磺酰基(它们可选被硝基、低级烷基、低级烷氧基、环烷基、卤原子或噻酚基取代)或低级烷基磺酰基例如苯磺酰基、甲苯磺酰基、 2,4,6-三甲基苯磺酰基、 4-硝基苯磺酰基、 4-氯苯磺酰基、 4-甲氧基苯磺酰基、 4-环己基苯磺酰基、 4-(3-噻酚基)苯磺酰基、 2-萘基磺酰基、 4-联苯基磺酰基、甲基磺酰基和乙基磺酰基。

在上述化合物中，优选的化合物是其中所述氮原子上的取代基

“Y”是甲苯磺酰基、2-萘基磺酰基、2,4,6-三甲基苯磺酰基、4-联苯基磺酰基或4-硝基苯磺酰基及n是1的化合物[XIX]和其中所述氮原子上的取代基“Y”是甲苯磺酰基及n是0的化合物[XIX]. 特别优选的化合物是其中所述氮原子上的取代基“Y”是4-联苯基磺酰基或4-硝基苯磺酰基及n是1的化合物[XIX].

所述R^1和R^2为低级烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基; X是卤原子例如氯、溴、碘. E包括任何常规酯残基,例如低级烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或异丁基. 其中,优选的取代基是R^1和R^2为甲基, X是氯原子或溴原子, 及E是甲基或乙基.

2-卤代-2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物[III]与R型含氮稠合杂环羧酸化合物[IV]或其盐的反应在合适的溶剂中进行.

R型含氮稠合杂环羧酸化合物[IV]的盐包括碱金属盐(例如钾盐、钠盐)、碱土金属盐(例如镁盐、钙盐).

2-卤代-2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物[III]与R型含氮稠合杂环羧酸化合物[IV]或其盐的反应优选在酸的清除剂存在或不存在下进行. 所述酸的清除剂的合适的实例包括无机碱例如碱金属氢化物(例如氢化锂、氢化钠、氢化钾)、碱金属氨化物(例如氨化锂、氨化钠、氨化钾)、碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠、碳酸氢钾)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂)和有机碱例如碱金属醇盐(例如乙醇钠、叔丁醇钾)、碱金属烷基氨化物(例如二异丙基氨化锂)、三烷基胺(例如三乙胺、(三甲胺)、N,N-二烷基苯胺(例如N,N-二甲基苯胺)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯.

在所述反应中所用的溶剂包括任何对所述反应无影响的常规溶剂, 合适的实例为酰胺类溶剂(例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺)、醚类溶剂(例如四氢呋喃、二甲醚、二噁烷). 所述反应一般在20-100℃, 优选50-70℃下进行.

其后的2-取代羟基-2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物[I]的2-乙基化在

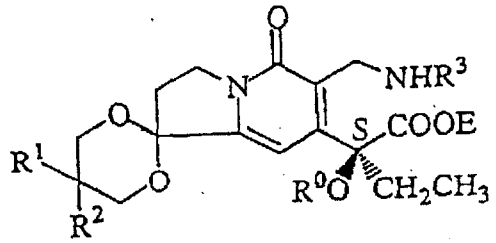
酸的清除剂存在下，在合适的溶剂中进行.

所述乙基化剂优选为卤乙烷(例如碘乙烷、溴乙烷)，更优选碘乙烷。所述酸的清除剂为与上述用于2-卤代-2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物[III]与R型含氮稠合杂环羧酸化合物[IV]或其盐的反应相同的试剂，特别优选的试剂为氢化钠.

用于所述反应的溶剂包括任何对所述反应无影响的常规溶剂，合适的实例为酰胺类溶剂(例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺)、亚砜类溶剂(例如二甲基亚砜)、醚类溶剂(例如四氢呋喃、二噁烷、二甲醚)、芳烃溶剂(例如甲苯、二甲苯、苯、氯苯)或它们的混合物，特别优选的溶剂为二甲基乙酰胺和甲苯的混合物。所述反应一般在-10-50 ℃，特别优选在室温下进行。

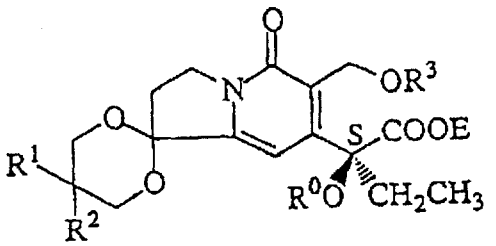
可以容易地重结晶纯化如此得到的以粗品形式的目的化合物[II]，产生高纯度的化合物[II].

使如此得到的S型2-取代羟基-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物[II]经催化还原，还原其氧基，然后使其经链烷酰基化，产生式[V] S型2-取代羟基-2-(6-取代氨甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物，及使该反应产物经亚硝化反应和重排，产生式[VI] S型2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物，其中式[V]和[VI]如下:



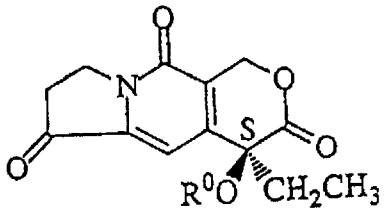
[V]

其中，R^3为低级链烷酰基，其它符号如上所定义，



[VI]

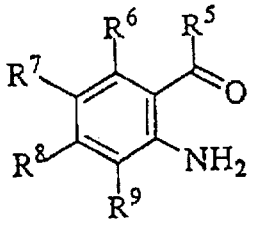
其中符号如上所定义．然后，使化合物[VI]经分子内环化反应，其后或在环化反应的同时，使其缩醛基转变为酮基，产生S型4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VII]:



[VII]

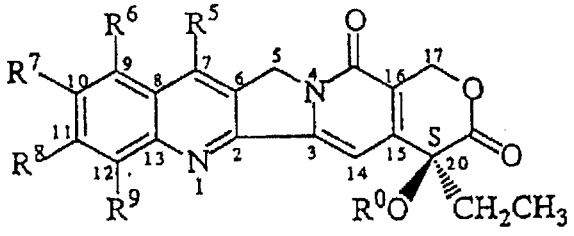
其中符号如上所定义．

使上述化合物[VII]与式[XIV]邻酰基苯胺化合物以常规方式经Friedlaender反应，产生式[XV]具有20羟基上的取代基的喜树碱化合物，使所述化合物[XV]经除去R°基，及当所述R^5-R^9基团被保护时，还使其除去保护基，另外可选转变为其盐，产生式[XVI]喜树碱化合物或其盐，其中所述式[XIV]、[XV]和[XVI]如下:



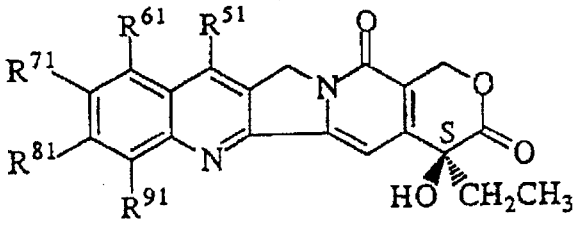
[XIV]

其中，所述R^5-R^9基团各为氢原子或可选被保护的取代基，



[XV]

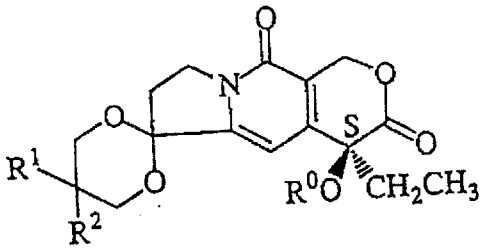
其中符号如上所定义，



[XVI]

其中取代基 R^{51}-R^{91} 各为氢原子或未被保护的取代基.

此外，假定在上述 S 型 2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]的分子内环化反应中，产生下式化合物:

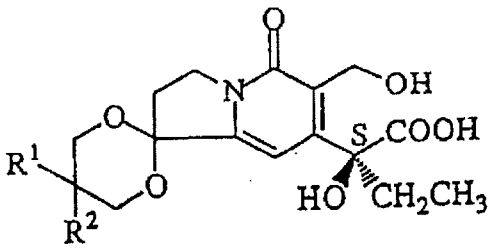


其中符号如上所定义.

通过包含下列步骤的方法也可以制备喜树碱化合物[XVI]或其盐:

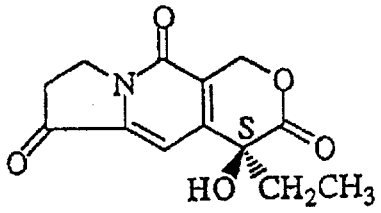
(a-1)使 S 型 4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VII]除去 R^0基团，或

(a-2)使 S 型 2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]经酯水解，产生式[IX] S 型 2-羟基-2-(6-羟甲基吲哚哩啶基)丁酸化合物，使化合物[IX]经分子内环化反应及其后或与环化反应同时将其缩醛基转变为酮基，还可选将其产物转变为其盐，产生式[VIII] S 型 4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物或其盐，其中所述式[IX]和[VIII]如下:



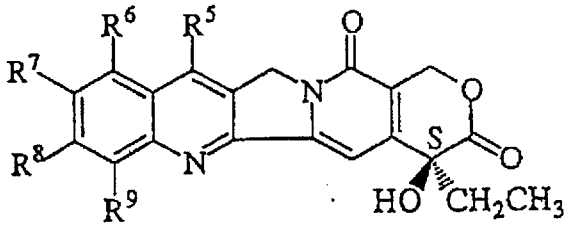
[IX]

其中符号如上定义，



[VIII]

(b)使化合物[VIII]与邻酰基苯胺化合物[XIV]以常规方式经Friedlaender反应，产生式[XVII]喜树碱化合物:



[XVII]

其中符号如上所定义，

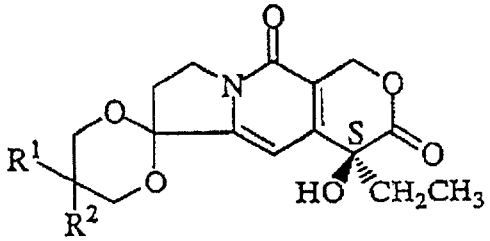
(c)使化合物[XVII]除去 R^5-R^9 基团的保护基(当这些基团包含保护基时)及

(d)可选将该产物转变为其盐.

此外，通过包括下列步骤的方法可以制备喜树碱化合物[XVI]或其盐:

(i)使 S 型 2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]经酯水解，产生 S 型 2-羟基-2-(6-羟甲基吲哚哩啶基)丁酸化合物[IX]或其盐，

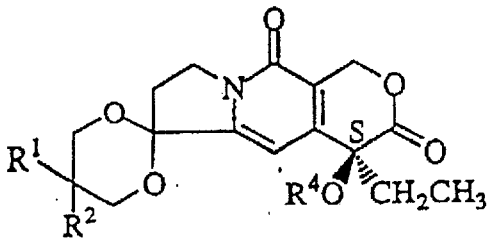
(ii)使化合物[IX]经分子内环化反应及可选将其产物转变为其盐，产生式[X] S 型 4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物或其盐:



[X]

其中符号如上所定义，

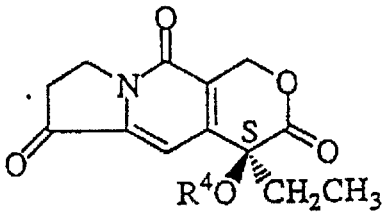
(iii)使化合物[X]与式[XI]低级链烷酸或其反应活性衍生物反应，产生式[XII] S 型 4-链烷酰氧基吡喃并吲哚哩啶化合物，其中式[XI]、[XII]如下： R^4OH [XI] 其中， R^4 为低级链烷酰基，



[XII]

其中符号如上所定义，

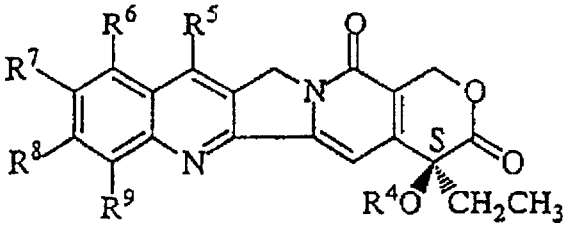
(iv)使所述化合物[XII]的缩醛基转变为酮基，产生式[XIII] S 型 4-链烷酰氧基吡喃并吲哚哩啶化合物：



[XIII]

其中符号如上所定义，

(v) 使上述化合物[XIII]与邻酰基苯胺化合物[XIV]以常规方式经 Friedlaender 反应，产生式[XVIII]具有 20 羟基上的取代基的喜树碱化合物：



[XVIII]

其中符号如上所定义，

(vi)使所述化合物[XVIII]除去 R^4 基团及还除去 R^5-R^9 基团的保护基(当这些基团包含保护基时)，及

(vii)可选将该产物转变为其盐.

在上述化合物中，取代基 R^5-R^9 包括任何与已知喜树碱衍生物(例如参见 EP-A-540099,EP-A-296597,JP-A-6-228141,WO 90/03169,EP-A-418099)及欧洲专利申请第 757049 号和第 781781 号中公开的喜树碱衍生物中相同的取代基，例如下列取代基:

(a)在所述 R^5-R^9 中的两个相邻取代基结合形成具有 2-6 个碳原子的直链或支链亚烷基，或均为氢原子，及其余取代基中的一个是-Q_q-AlK_p-R^{10},剩下的其它两个取代基是氢原子、取代或未取代的低级烷基或卤原子，

(b)在所述 R^5-R^9 中的两个相邻取代基结合形成具有 2-6 个碳原子的直链或支链亚烷基，及在所述亚烷基上的任何一个碳原子被下式基团所取代: -Q_q-AlK_p-R^{10}， R^5-R^9 的剩余三个基团为氢原子、取代或未取代的低级烷基或卤原子，在上述(a)和(b)中，在所述亚烷基中的一个或两个亚甲基可以被-O-、-S-或-NH-所代替，

Q 是-O-或-NH-，

AlK 是具有 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基，它可选被氧原子插入，

R^{10} 为被保护的氨基、被保护的低级烷基氨基、被保护的哌嗪子基(piperazino)或被保护的羟基，

p 和 q 均为 0 或 1，或当 p 为 1 时，q 为 0.

所述 R^{51}-R^{91} 是由 R^5-R^9 除去保护基后衍生的基团，特别是就 R^5-R^9 所定义的基团，其中基团 R^{10} 为通过除去保护基得到的基团，即 R^{10} 为氨基、低级烷基胺基、哌嗪子基或羟基.

优选的 R^{51}-R^{91} 基团的组合如下:

(i)R^{71} 是 3-氨基丙氧基、R^{51} 是乙基，及 R^{61}、R^{81} 和 R^{91} 各为氢原子，

(ii) R^{51} 是哌嗪子基甲基，R^{61} 和 R^{91} 各是氢原子，及 R^{71} 和 R^{81} 结合形成亚乙二氧基，

(iii)R^{51}是氨甲基，R^{71}和R^{81}结合形成亚乙二氧基，及R^{61}和R^{91}各是氢原子，

(iv)R^{51}是氨甲基，R^{71}和R^{81}结合形成亚甲二氧基，及R^{61}和R^{91}各是氢原子，

(v)R^{61}是氨基，及R^{51}、R^{71}、R^{81}和R^{91}各是氢原子，

(vi)R^{51}和R^{61}结合形成氨基取代的1,3-亚丙基，R^{71}是甲基，R^{81}是氟原子及R^{91}是氢原子，

(vii)R^{51}和R^{61}结合形成1,3-亚丙基，R^{71}是3-氨丙基氧基，R^{81}和R^{91}各是氢原子，

(viii)R^{71}是3-氨丙基氧基，及R^{51}、R^{61}、R^{81}和R^{91}各是氢原子.

S型4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VIII]、S型2-羟基-2-(6-羟甲基吲哚哩啶基)丁酸化合物[IX]或S型4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[X]的盐包括碱金属盐(例如钠盐、锂盐)及喜树碱化合物[XVI]的盐包括与无机酸的盐(例如盐酸盐、硫酸盐)或与有机酸的盐(例如草酸盐、甲苯磺酸盐).

在上述制备喜树碱化合物的方法中，S型2-取代羟基-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物[II]的还原和链烷酰基化过程在合适的溶剂中进行.所述还原一般使用催化剂(例如Raney镍)，在氢气中，于室温至60℃下进行.所述链烷酰基化一般使用常规的链烷酰化剂(例如低级链烷酸、低级链烷酰卤、低级链烷酸酐)，于室温至60℃下进行.在这些反应中所用溶剂包括包括低级链烷酸酐(例如乙酸酐)、低级链烷酸(例如乙酸)或它们的混合物.当低级链烷酸酐、低级链烷酸或它们的混合物用于所述还原反应时，它们也可以作为链烷酰基化剂，在这种情况下，所述还原和链烷酰基化可以一步进行.

S型2-取代羟基-2-(6-取代氨甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[V]的亚硝化和重排可以通过类似于在Journal of Medicinal Chemistry (23卷，554-560页，1980年)上公开的方法，在合适的溶剂中进行.所述亚硝化使用常规亚硝化剂(例如亚硝酸钠、亚硝酸钾)，在酸性条件下，

于0℃进行. 该反应所用的溶剂包括低级链烷酸酐(例如乙酸酐)、低级链烷酸(例如乙酸)或它们的混合物.

所述其后的重排反应可以通过于60-70℃下加热上述亚硝化过程得到的产物而进行. 在重排反应中所用的溶剂包括卤烃(例如四氯化碳、氯仿、二氯甲烷)、酯溶剂(例如乙酸乙酯)、非芳烃溶剂(例如正己烷)、芳烃溶剂(例如甲苯).

S型2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]的酯水解可以通过用于酯水解的常规方法，在碱的存在下，在合适的溶剂中进行.

在酯水解中所用的碱包括无机碱例如碱金属氢氧化物(氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾)、碱土金属氢氧化物(例如氢氧化钙)、氢氧化铵、碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠)，有机碱例如碱金属醇盐(例如乙醇钠、甲醇钠)、碱金属酚盐(例如酚钠)、一级-、二级-或三级-低级烷胺(例如甲胺、乙胺、 N,N-二甲基-1,3-丙二胺、三甲胺、三乙胺). 所述溶剂包括醇溶剂(例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇)、亚砜溶剂(例如二甲亚砜)、卤代烃溶剂(例如二氯甲烷)、醚溶剂(例如四氢呋喃)或所述有机溶剂与水的混合物. 当所述碱为液体时，它也可以用作溶剂. 所述反应优选于0-50℃，更优选于室温下进行.

当S型2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]或S型2-羟基-2-(6-羟甲基吲哚哩啶基)丁酸化合物[IX]或其盐的分子内环化反应及其缩醛基转变为酮基同时进行时，它们可以通过用合适的酸处理该化合物一步进行. 所述酸包括无机酸(例如盐酸、硫酸)、有机酸(例如三氟乙酸)及它们与水的混合物. 该酸也可以用作溶剂.

另一方面，当S型2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]或S型2-羟基-2-(6-羟甲基吲哚哩啶基)丁酸化合物[IX]或其盐的分子内环化反应首先进行，然后进行其缩醛基转变为酮基的过程时，所述反应可以通过使用弱于上述一步反应所用酸的酸(例如乙

酸、柠檬酸)处理该化合物，然后用与上述一步反应所用的相同强度的酸处理其反应产物的方式进行。例如，当用较弱的酸处理S型2-羟基-2-(6-羟甲基吲哚哩啶基)丁酸化合物[IX]或其盐时，得到S型4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[X]，通过用更强的酸处理它，使其转变为S型4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VIII]。

S型4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[X]或其盐与低级链烷酸[XI]或其反应活性衍生物的反应可以在碱存在下进行。

所述低级链烷酸[XI]包括例如乙酸，其反应活性衍生物包括酸酐(例如乙酸酐)、酰卤(例如乙酰氯)、活性酯(例如对硝基苯酯)。所述碱包括碱金属氢化物(例如氢化钠、氢化钾)、碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠、碳酸氢钾)、吡啶和4-N,N-二甲基氨基吡啶。所述反应一般于0-50℃，优选于室温下进行。

其后将S型4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[XII]的缩醛基转变为酮基的过程可以通过用合适的酸处理该化合物而进行。所述酸可以是与以一步完成S型2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]或S型2-羟基-2-(6-羟甲基吲哚哩啶基)丁酸化合物[IX]或其盐的分子内环化反应及其缩醛基转变为酮基所用的相同的酸。

S型4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VII]、S型4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VIII]或其盐或S型4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[XIII]与邻酰基苯胺化合物[XIV]的反应可以按照已知的Friedlaender反应[参见Organic Reactions,28卷,37-202页,John Wiley & Sons,Inc.,New York (1982)]进行。

所述4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VII]和4-链烷酰氧基吡喃并吲哚哩啶化合物[XIII]比S型4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VIII]或其盐更稳定及在Friedlaender反应中，对邻酰基苯胺化合物[XIV]的分解影响较小，因此可以降低不需要的杂质副产物，从而，所述化合物可以以较少量的邻酰基苯胺化合物[XIV]有利地用于所述反应中，包括简单的反应后处理过程例如纯化可以以较高的收率产生目的喜树碱化

合物[XVI].

此外， 4-链烷酰氧基吡喃并吲哚哩啶化合物[XIII]具有远小于 4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VII]的分子量，因此，它可以以较少的量(需要较小的反应容器)用在 Friedlaender 反应中.

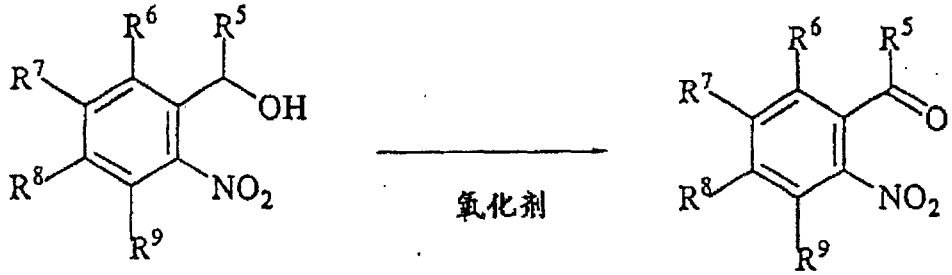
除去 R^5-R^9 基团中所含的保护基的过程可以通过适合于其中所含保护基的常规方法进行. 例如，所述氨基保护基是苄氧基羰基时，可以通过在合适溶剂(例如四氢呋喃、甲醇)中，在钯-碳存在下的催化还原将其除去，而当所述氨基保护基是叔丁氧基羰基时，可以通过在合适的溶剂(例如四氢呋喃、甲醇、二噁烷、二氯甲烷)中，用酸(例如盐酸、三氟乙酸)处理它，将其除去.

由 S 型 4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VII]或由具有 20-取代羟基的喜树碱化合物[XV]除去 R°残基的过程可以通过在合适溶剂中，在碱存在下的常规酯水解来完成。所述碱和溶剂与 S 型 2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]的酯水解过程所用的碱和溶剂相同. 所述反应可以在冷却、室温或加热条件下进行.

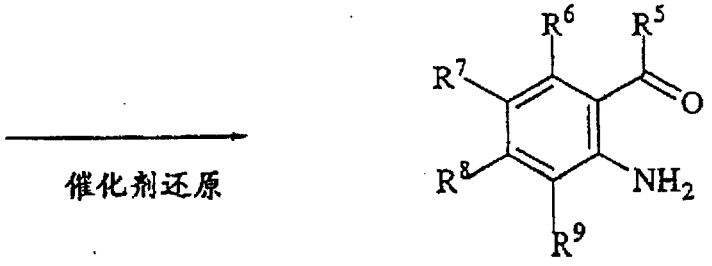
此外，由具有 20-链烷酰基化羟基的喜树碱化合物[XVIII]中除去基团 R^4 的过程可以以 S 型 2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]的酯水解或由 S 型 4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VII]或由具有 20-取代羟基的喜树碱化合物[XV]除去 R°残基过程所用的相同方法来进行.

通过下列反应图解-1 所示方法可以制备用于上述缩合反应的邻酰基苯胺化合物[XIV]:

反应图解-1



[XXII] [XXIII]



[XIV]

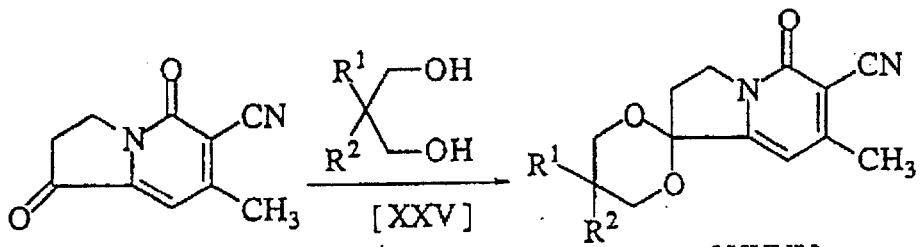
其中符号如上所定义.

即用氧化剂(例如活化二氧化锰、重铬酸吡啶鎓)处理羟基化合物[XXII]，产生酮化合物[XXIII]，然后在合适的溶剂中，在合适的催化剂(例如钯-碳)存在下，使其经催化还原，产生目的邻酰基苯胺化合物[XIV]. 此外，当通过催化还原除去 R^5-R^9 中的保护基时，可以使所述产物再引入保护基，产生邻酰基苯胺化合物[XIV]. 此外，通过用氧化剂处理其中 R^5 是低级链烯基的羟基化合物[XXII]，然后通过催化还原也可以制备其中 R^5 是低级烷基的邻酰基苯胺化合物[XIV].

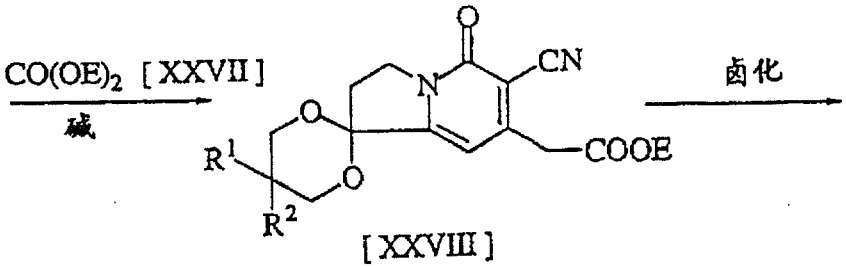
此外，通过常规方法将保护基引入相应具有未保护基的化合物上，也可以制备其中 R^5-R^9 基团具有保护的氨基、保护的低级烷基氨基、保护的脲噻子基或保护的羟基的羟基化合物[XXII].

用于本发明中的 2-卤代-2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物[III]为新化合物并可以通过下列反应图解-2 所示方法制备.

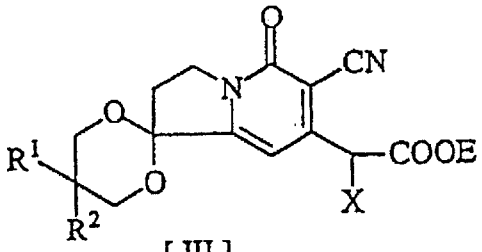
反应图解-2



[XXIV] [XXV] [XXVI]



[XXVIII]

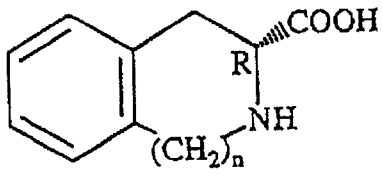


[III]

其中符号如上所定义.

即使吲哚哩啶化合物[XXIV]在酸(例如对甲苯磺酸)或 Lewis 酸(例如氯化三甲基硅烷)存在下与 1,3-丙二醇化合物[XXV]反应，产生吲哚哩啶基甲烷化合物[XXVI]，并在合适的溶剂(例如甲苯、四氢呋喃)中，在碱(例如氢化钠、叔丁醇钾)存在下，用羧酸二酯[XXVII]处理所述化合物[XXVI]，产生 2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物[XXVIII]，通过常规方法使其进一步卤化，产生目的 2-卤代-2-吲哚哩啶基乙酸酯化合物[III].

在 R 型含氮稠合杂环羧酸化合物[IV]或其盐中，含氮稠合杂环羧酸化合物[XIX]或其盐为新化合物并可以通过使式[XXIX] N-未取代含氮稠合杂环羧酸化合物或其盐与式[XXX]磺酸或其反应活性衍生物或其盐通过常规磺酰胺形成反应制备，例如通过使含氮稠合杂环羧酸化合物[XXIX]与磺酸[XXX]的卤化物(例如氯化物)在碱(例如碱金属氢氧化物)的存在下的反应制备，其中所述式[XXIX]和[XXX]如下:



[XXIX]

其中符号如上所定义，

YOH [XXX]

其中符号如上所定义.

在本说明书和权利要求书中，术语“S型”指的是2-取代羟基-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物[II]、2-取代羟基-2-(6-取代氨甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[V]、2-取代羟基-2-(6-取代羟甲基吲哚哩啶基)丁酸酯化合物[VI]或2-羟基-2-(6-羟甲基吲哚哩啶基)丁酸化合物[IX]或其盐的2位上的绝对构型或4-取代羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VII]、4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[VIII]或其盐、4-羟基吡喃并吲哚哩啶化合物[X]或其盐、4-链烷酰氧基吡喃并吲哚哩啶化合物[XII]或4-链烷酰氧基吡喃并吲哚哩啶化合物[XIII]的4位上的绝对构型，及2-[(R)-N-甲苯磺酰基脯氨酰氧基]-2-吲哚哩啶基丁酸酯化合物[XXI]的2位上的绝对构型均为“S”构型。

在本说明书和权利要求书全文中，术语“低级烷基”指的是具有1-6个碳原子的直链或支链烷基，术语“低级链烷酰基”和“低级链烷酸”指的是分别具有1-7个碳原子的直链或支链的链烷酰基和链烷酸。术语“亚烷基”指的是具有1-10个碳原子的直链或支链亚烷基.

实施例

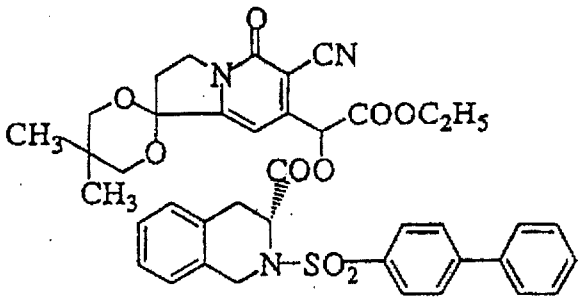
通过下列实施例和参照实施例更准确地解释本发明，但是不认为是对其的限制.

实施例1

(1)将2-溴-2-[6-氯基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(22.21g)、(3R)-N-(4-联苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(24.70g)和碳酸钾(5.11g)在二甲基甲酰胺(220ml)中的混合物于60℃下搅拌70分钟.用乙酸乙酯提取该反应混合物，及用饱和盐水溶液洗该提取液，并经硫酸钠干燥.在减压蒸除溶剂后，其残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱液：氯仿:乙酸乙酯=

10:1→6:1)，产生无色粉末状的 2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(35.41g).

收率： 92%



IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1750, 1665, 1615 （Nujol:液体石蜡）

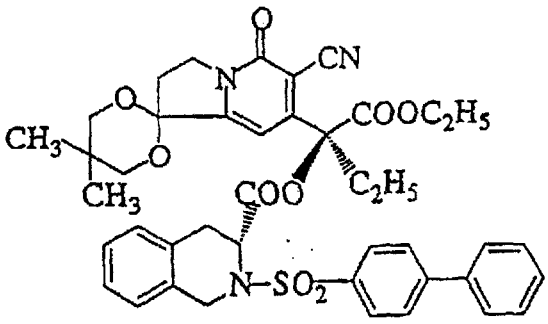
MS (m/z): 738 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.89 and 0.90 (3H, s), 1.10 and 1.15 (3H, t, J=7Hz), 1.33 and 1.35 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.61-3.76 (4H, m), 3.95-4.22 (4H, m), 4.58 and 4.68 (1H, d, J=16Hz), 4.72 and 4.75 (1H, d, J=16Hz), 5.22 and 5.29 (1H, dd and t, J=3.6 and 5Hz), 6.01 and 6.04 (1H, s), 6.58 and 6.65 (1H, s), 7.02-7.20 (4H, m), 7.37-7.51 (3H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.85-7.93 (2H, m)

(2)将 2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(33.63g)溶解在干燥的二甲基乙酰胺-甲苯(1:1)(330ml)中，加入氢化钠(2.21g)(1.2 当量)的 60%的油性分散液，并于室温下，搅拌该混合物 75 分钟。将碘乙烷(36.5ml)(10 当量)加入该混合物中，于室温下，再搅拌其过夜。用乙酸乙酯提取该反应混合物，并用柠檬酸的水溶液和饱和盐水液洗所述提取液，经硫酸钠-硫酸镁干燥，然后用活性碳(5g)处理。减压蒸除溶剂后，将其残留物(35.69g)[2S 化合物和 2R 化合物的非对映选择性= 15.2:1.0 (88% d.e.)，它是根据 NMR 谱中δ： 6.71 和 6.46 峰的积分值的比计算而得的]溶在丙酮(60ml)

中，并于室温下搅拌该混合物，及分批加入己烷(76ml),也加入目的非对映体的种晶。过滤收集沉淀出的结晶，用丙酮-己烷(60:76)(约 100ml)洗，产生无色结晶状的(2S)-2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氯基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸乙酯(26.64g).

收率： 76%



m.p.: >82 ℃(逐渐分解)

$[\alpha]_D^{26}$： -43.3°(c=1.02,氯仿)

IR (Nujol; cm^{-1}): 2220, 1755, 1660, 1615

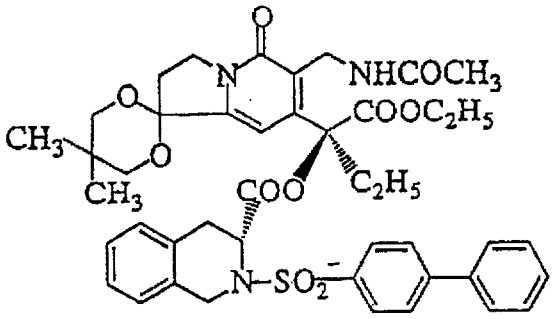
MS (m/z): 766 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.70 (3H, t, J=7.5Hz), 0.85 (3H, brs), 1.02 (3H, t, J=7Hz), 1.21 (3H, brs), 2.16-2.55 (4H, m), 3.35 (1H, dd, J=6.5 and 16Hz), 3.50 (1H, dd, J=3 and 16Hz), 3.55-3.70 (4H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 3.93-4.16 (2H, m), 4.68 (1H, d, J=16Hz), 4.76 (1H, d, J=16Hz), 5.37 (1H, dd, J=3 and 6.5Hz), 6.71 (1H, s), 7.02-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.89-7.96 (2H, m)

(3)将(2S)-2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氯基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四

氢-7-吲哚哩啶基]丁酸乙酯(23.71g)和 Raney 镍(W-4)(49g)溶解在乙酸酐-乙酸(460ml:190ml)中，在氢气中，于 50-60 ℃下，搅拌该混合物。在反应完成后，滤出催化剂，并在减压下浓缩其滤液，使其残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱液：氯仿:甲醇= 100:1→70:1→60:1)，产生浅黄色粉末状的(2S)-2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-[(乙酰氨基)甲基]-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸乙酯(22.10g)。

收率： 87%



$[\alpha]_D^{26}$: -14.9° (c=1.01, 氯仿)

IR (Nujol; cm^{-1}): 3405, 3295, 1750, 1660

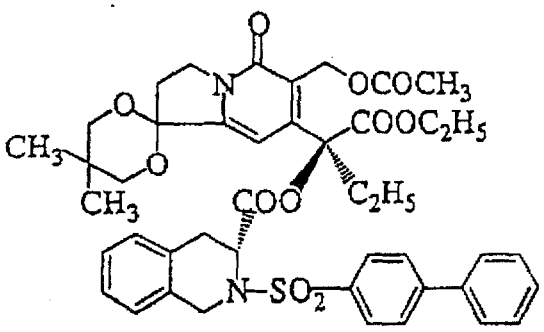
MS (m/z): 812 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.69 (3H, t, J=7.5Hz), 0.88 (3H, s), 1.02 (3H, t, J=7Hz), 1.24 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.12-2.55 (4H, m), 3.31 (1H, dd, J=6.5 and 16Hz), 3.41 (1H, dd, J=3 and 16Hz), 3.59 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.84 (1H, dq, J=11 and 7Hz), 3.94-4.14 (3H, m), 4.54 (1H, dd, J=14 and 5.5Hz), 4.58-4.68 (1H, m), 4.63 (1H, d, J=15Hz), 4.71 (1H, d, J=15Hz), 5.25 (1H, dd, J=3 and 6.5Hz), 6.74 (1H, s), 7.00-7.19 (5H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.54-7.64 (4H, m), 7.83-7.89 (2H, m)

(4)将(2S)-2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]

羰基氧基]-2-[6-[(乙酰氨基)甲基]-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸乙酯(30.16g)溶解在乙酸酐-乙酸(450ml:150ml)中，在冰冷却下，加入亚硝酸钠(13.18g),在冰水浴上搅拌该混合物 4 小时．将该反应混合物倒入氯仿(1.5 升)中，滤去不容解的物质．在减压下，将其滤液蒸发至干，使其残留物与乙酸乙酯(900ml)混合，于 60 ℃下搅拌该混合物 13 个小时．用乙酸乙酯(700ml)稀释该反应混合物，及用水和盐水洗该混合物，经硫酸钠干燥，然后，用活性碳处理．在减压除去溶剂后，使其残余物从乙酸乙酯-己烷中结晶，产生无色棱晶状的(2S)-2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-乙酰氧甲基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸乙酯(16.77g).

收率： 55%



m.p.: 145-148 ℃

$[\alpha]_D^{27}$: -9.6° (c =1.0,氯仿)

IR (Nujol, cm^{-1}): 1755, 1659, 1614

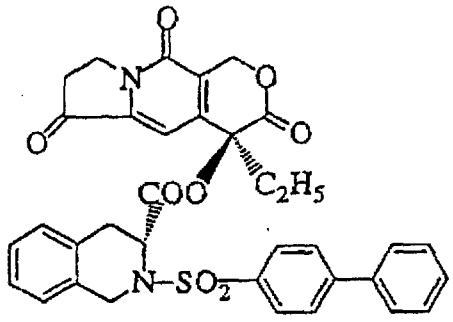
MS (m/z): 813 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.54 (3H, t, J=7.4Hz), 0.88 (3H, s), 1.08 (3H, t, J=7.1Hz), 1.30 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.24 (2H, q like, J=7.6Hz), 2.47 (2H, t, J=7Hz), 3.27 (2H, m), 3.65 (4H, m), 3.91-4.17 (4H, m), 4.64 (1H, d, J=15.6Hz), 4.72 (1H, d, J=15.6Hz), 5.13 (1H, dd, J=5.3 and 3Hz), 5.25 (2H, s), 6.65 (1H, s),

7.01-7.20 (4H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.65 (2H, d like, J=8.6Hz), 7.90 (2H, d like, J=8.6Hz)

(5) 将(2S)-2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-乙酰氧甲基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸乙酯(1.457g)在冰冷却下溶解于 80%的三氟乙酸水溶液(15ml)中，于室温下搅拌该混合物 2 天。在减压下浓缩该反应混合物，用氯仿提取其残余物并用水洗，经硫酸镁干燥。在减压下，蒸发该提取液以除去溶剂，产生无色泡沫状的(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮(1.145g).

收率: 100%



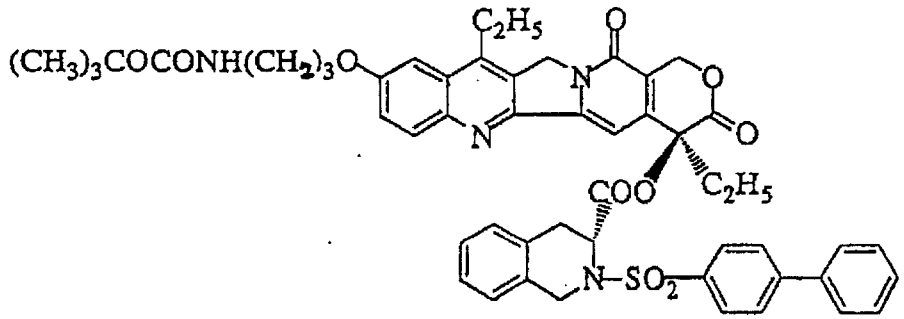
IR (Nujol, cm^{-1}): 1746, 1661

MS (m/z): 639 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.82 (3H, t, J=7.5Hz), 1.78-2.09 (4H, m), 2.66-2.90 (2H, m), 3.23 (2H, d like, J=4.6Hz), 4.07-4.27 (2H, m), 4.53 (1H, d, J=15.4Hz), 4.69 (1H, d, J=15.6Hz), 5.01 (1H, t, J=5.2Hz), 5.23 (1H, d, J=18Hz), 5.49 (1H, d, J=17.9Hz), 6.58 (1H, s), 7.01-7.18 (4H, m), 7.38-7.56 (5H, m), 7.62 (2H, dlike, J=8.6Hz), 7.89 (2H, d like, J=8.6Hz)

(6)将(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮(1.145g)和 1-[5'-(3''-(叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-2'-氨苯基]丙-1-酮(867mg)溶解在乙酸(15ml)中，于 60 ℃下，搅拌该混合物 47 小时. 在减压下，浓缩该反应混合物，所产生的粗品用硅胶柱层析纯化(洗脱液: 氯仿:乙酸乙酯= 2:1→1:1)，然后，从乙酸乙酯-己烷重结晶，产生无色结晶状的(20S)-7-乙基-10-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙氧基]-20-O-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]喜树碱(1.11g).

收率: 67%



m.p.: 213-216°C

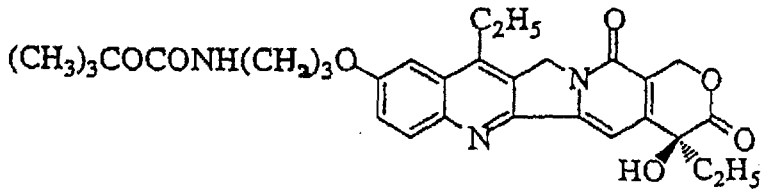
IR (Nujol; cm^{-1}): 3407, 1763, 1753, 1709, 1669, 1614

MS (m/z): 925 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35 (3H, t, J=7.6Hz), 1.46 (9H,

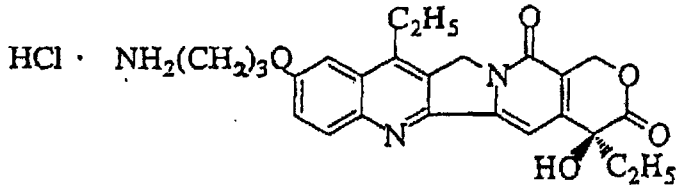
s), 1.88-2.18 (4H, m), 2.94-3.20 (2H, m), 3.34 (2H, d, J=4.8Hz), 3.42 (2H, q like, J=6.4Hz), 4.22 (2H, t, J=6Hz), 4.57 (1H, d, J=15.4Hz), 4.73-4.81 (1H, br), 4.81 (1H, d, J=15.4Hz), 4.90 (1H, d, J=18.7Hz), 5.09 (1H, d, J=18.7Hz), 5.21 (1H, d, J=4.8Hz), 5.26 (1H, d, J=17.2Hz), 5.51 (1H, d, J=17.2Hz), 6.99 (1H, s), 7.01-7.18 (4H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.30-7.42 (6H, m), 7.49 (1H, dd, J=9.3 and 2.7Hz), 7.89 (2H, d like, J=8.6Hz), 8.20 (1H, d, J=9.2Hz)

(7)将(20S)-7-乙基-10-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙氧基]-20-O-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]喜树碱(991mg)溶于水-甲醇(6ml:30ml)中，在冰冷却下，加入氢氧化锂一水合物(180mg)，于室温下，搅拌该混合物 22 小时，于 50 ℃下，再搅拌 4 小时．在减压下，浓缩该反应混合物，加入氯仿(20ml)和乙酸(4ml)，于室温下，搅拌该混合物 19 小时．用氯仿和水稀释该反应混合物，及用水和饱和盐水溶液洗其氯仿层，经硫酸钠干燥．减压下蒸除溶剂，产生(20S)-7-乙基-10-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙氧基]喜树碱．



(8)将所得到的(20S)-7-乙基-10-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙氧基]喜树碱溶于水-乙醇(5ml:15ml)中，并加入 6.6N 盐酸-乙醇(5ml)，于室温下，搅拌该混合物 23 小时．在减压下，蒸发该反应混合物至干并将其残余物溶于乙酸乙酯和水中．用水进一步提取其乙酸乙酯层，合并其水层并在减压下蒸发至干．其残余物从异丙醇-水中结晶，产生浅黄色针晶状的(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐(240mg)．

收率: 以上(7)和(8)的总收率为 44%



m.p.: >218°C (分解)

$[\alpha]_D^{25}$: +9.8° (c=1.0, 水)

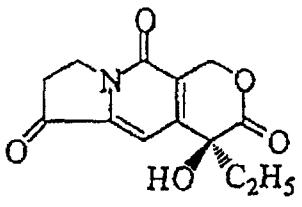
MS (m/z): 450 ($M-Cl^+$)

IR (Nujol, cm^{-1}): 3450, 3370, 1745, 1660

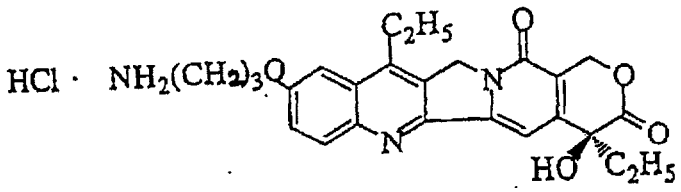
NMR (300MHz, DMSO-d_6, δ): 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.32 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.95 (2H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.13-3.25 (2H, m), 4.32 (2H, t, J=6Hz), 5.32 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.50-7.56 (2H, m), 7.99 (3H, brs), 8.11 (1H, d, J=10Hz)

实施例 2

(1)按照实施例 1-(7)中所述相同方法处理在实施例 1-(5)中得到的(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮, 产生(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮.



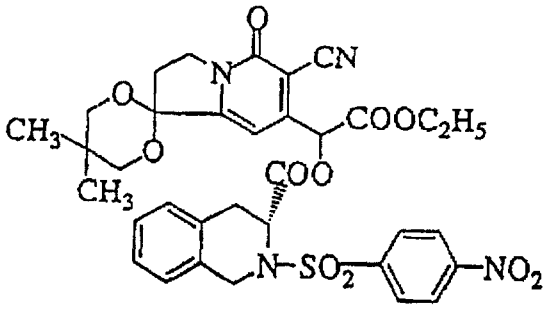
(2)按照实施例 1-(6)和-(8)中所述的相同方法处理(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮，产生黄色粉末状的(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐。



实施例 3

(1)将 2-溴-2-[6-氟基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(1.28g)、(3R)-N-(4-硝基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(1.63g)和碳酸钾(357mg)在二甲基甲酰胺(15ml)中混合，并于 70 ℃下搅拌该混合物 20 分钟。按照实施例 1-(1)中所述的相同方法处理该反应混合物，产生无色粉末状的 2-[[(3R)-N-(4-硝基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氟基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(2.10g)。

收率： 99%



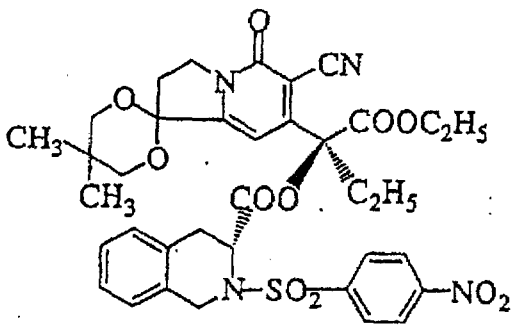
IR (Nujol, cm^{-1}): 2225, 1750, 1665, 1615

MS (m/z): 707 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.89 and 0.90 (3H, s), 1.10 and 1.20 (3H, t, J=7Hz), 1.33 and 1.36 (3H, s), 2.54-2.63 (2H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 4.00-4.22 (4H, m), 4.50 and 4.57 (1H, d, J=15Hz), 4.78 and 4.83 (1H, d, J=15Hz), 5.22 and 5.32 (1H, dd, J=3 and 6Hz), 5.90 and 5.95 (1H, s), 6.48 and 6.54 (1H, s), 7.00-7.23 (4H, m), 8.01 and 8.05 (2H, d, J=9Hz), 8.29 and 8.31 (2H, d, J=9Hz)

(2)将 2-[[(3R)-N-(4-硝基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚里啶基]乙酸乙酯(25.09g)溶于干燥的二甲基乙酰胺-甲苯(1:1)(240ml)中，按照实施例 1-(2)中所述的相同方法，用氢化钠(1680mg)(1.2 当量)的60%的油性分散液和碘乙烷(54.58g)(10 当量)使该混合物反应，用柠檬酸水溶液和饱和盐水溶液洗其提取液，经硫酸镁干燥．在减压蒸除溶剂后，其残余物从乙酸乙酯-乙醚中形成粉末，产生无色粉末状的 2-[[(3R)-N-(4-硝基苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚里啶基]丁酸乙酯(非对映体的混合物)(22.04g)． 2S 化合物和 2R 化合物的非对映选择性= 20.0:1.0 (90% d.e.)，它是根据 NMR 谱中δ： 6.85 和 6.41 峰的积分值的比计算而得的．使该无色粉末从异丙醇中重结晶，产生无色结晶状的纯品(19.32g)．

收率： 75%



m.p.: 181-182°C

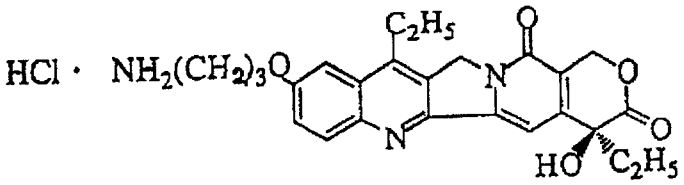
$[\alpha]_D^{26}$: -128.39° (c=0.5, 氯仿)

IR (Nujol, cm^{-1}): 2217, 1755, 1665, 1615

MS (m/z): 735 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.77 (3H, t, J=7.5Hz), 0.85 (3H, s), 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.20 (3H, s), 2.13 (1H, dq, J=7.3 and 15Hz), 2.27 (1H, dq, J=7.3 and 15Hz), 2.52-2.57 (2H, m), 3.45-3.66 (7H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.16 (1H, dq, J=7.3 and 13Hz), 4.36 (1H, dq, J=7.3 and 13Hz), 4.52 (1H, d, J=15Hz), 4.87 (1H, d, J=15Hz), 5.48 (1H, dd, J=3 and 6Hz), 6.85 (1H, s), 7.00-7.10 (1H, m), 7.12-7.23 (3H, m), 8.05 (2H, d, J=9Hz), 8.24 (2H, d, J=9Hz)

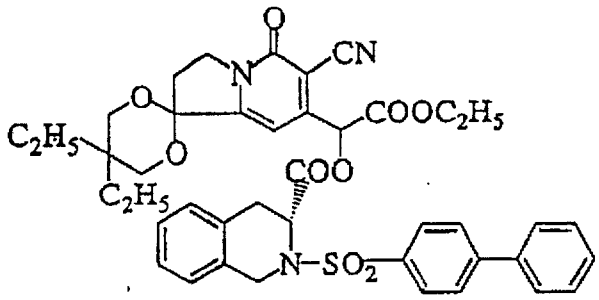
(3)按照实施例 1-(3)-(8)或实施例 1-(3)-(5)、(7)、(6)和(8)中所述的相同方法处理以上(2)中得到的化合物，产生(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐.



实施例 4

(1)将 2-溴-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二乙基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(363mg)、(3R)-N-(4-联苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(472mg)和碳酸钾(95mg)在二甲基甲酰胺(4ml)中混合，并于 70 ℃下搅拌该混合物 40 分钟. 按照实施例 1-(1)中所述的相同方法处理该反应混合物，产生无色粉末状的 2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二乙基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(579mg).

收率: 94%



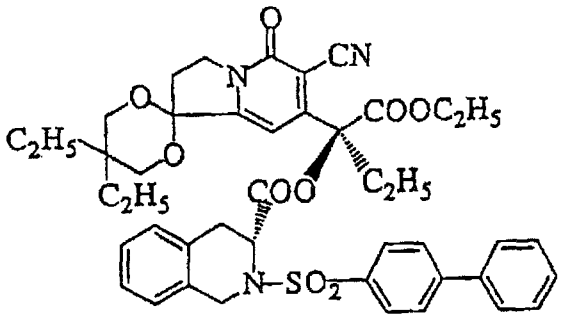
IR (Nujol, cm^{-1}): 2225, 1750, 1665, 1615

MS (m/z): 766 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.84 (3H, t, J=7.5Hz), 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.11 and 1.16 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.30 (2H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00-4.20 (4H, m), 4.55 and 4.80 (2H, m), 5.21 and 5.28 (1H, dd, J=3 and 6Hz), 6.02 and 6.06 (1H, s), 6.57 and 6.63 (1H, s), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.70 (7H, m), 7.88 and 7.90 (2H, d, J=8Hz)

(2)将 2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二乙基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(564mg)溶于干燥的二甲基甲酰胺(5ml)中，按照实施例 1-(2)中所述的相同方法，用氢化钠(35mg)(1.2 当量)的 60%的油性分散液和碘乙烷(1150mg)(10 当量)使该混合物反应，产生无色粉末状的 2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二乙基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸乙酯(非对映体的混合物)(522mg). 2S 化合物和 2R 化合物的非对映选择性= 10.8:1.0 (83% d.e.)，它是根据 NMR 谱中δ： 6.67

和6.43峰的积分值的比计算而得的.

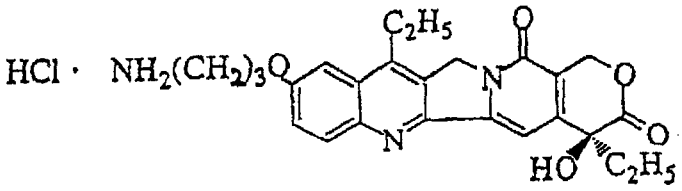


IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1750, 1660, 1615

MS (m/z): 794 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.69 (3H, t, J=7.5Hz), 0.81 (3H, t, J=7.5Hz), 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.03 (3H, t, J=7Hz), 1.22 (2H, q, J=7.5Hz), 1.67 (2H, q, J=7.5Hz), 2.20-2.45 (4H, m), 3.34 (1H, dd, J=6.5 and 16Hz), 3.48-3.58 (3H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 4.67 (1H, d, J=15Hz), 4.76 (1H, d, J=15Hz), 5.36 (1H, dd, J=3 and 6.5Hz), 6.43 and 6.67 (1H, s), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (2H, d, J=9Hz), 7.92 (2H, d, J=9Hz)

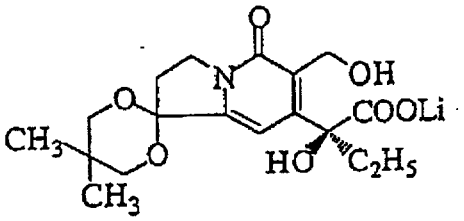
(3)按照实施例1-(3)-(8)或实施例1-(3)-(5)、(7)、(6)和(8)中所述的相同方法处理以上(2)中得到的化合物，产生(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐.



实施例5

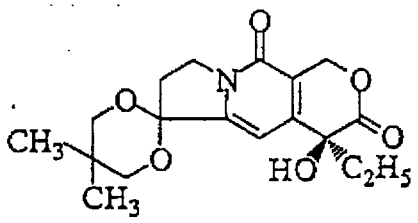
(1)将在实施例1-(4)中所得到的(2S)-2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基

-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-乙酰氧甲基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸乙酯 (1.00g)溶于水-甲醇-四氢呋喃(5ml+20ml+5ml)中，加入氢氧化锂一水合物(265mg)，于室温下搅拌该混合物 1 小时，产生(2S)-2-羟基-2-[6-羟甲基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸锂.



(2)将以上得到的(2S)-2-羟基-2-[6-羟甲基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸锂溶于氯仿(20ml)和乙酸(4ml)中，于室温下搅拌该混合物 16 小时，将水加入该反应混合物中，并用氯仿提取该混合物 3 次. 用饱和盐水液洗涤该提取液，经硫酸钠干燥，减压蒸发. 其残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱液氯仿)，经乙酸乙酯重结晶，产生无色针晶状的(4S)-7,8-二氢-4-乙基-6,6-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-4-羟基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,10-二酮(276mg).

收率: 以上(1)和(2)的总收率为 64%



m.p.: 208-210°C

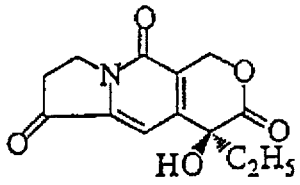
$[\alpha]_D^{27}$: +88.2° (c=0.99, 氯仿)

IR (Nujol, cm^{-1}): 3340, 2924, 1744

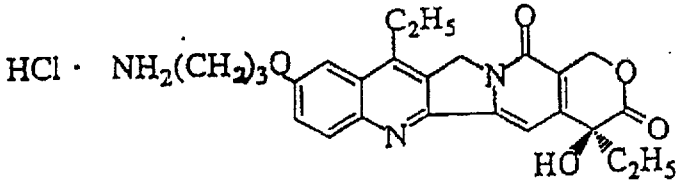
MS (m/z): 350 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.88 (3H, s), 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.29 (3H, s), 1.70-1.92 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.0Hz), 3.65-3.69 (4H, m), 3.71 (1H, s), 4.14 (2H, dt, J=3.7 and 7.0Hz), 5.17 (1H, d, J=16.2Hz), 5.60 (1H, d, J=16.2Hz), 6.81 (1H, s)

(3)按照实施例 1-(5)中所述的相同方法处理(4S)-7,8-二氢-4-乙基-6,6-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-4-羟基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,10-二酮，产生(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮.



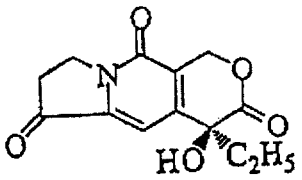
(4)按照实施例 1-(6)和(8)中所述的相同的方法处理(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮，产生(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐.



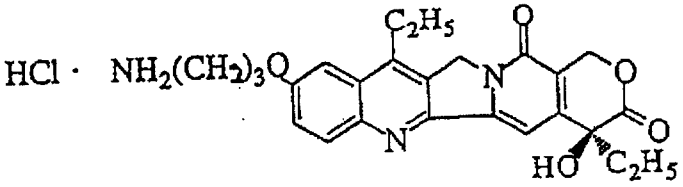
实施例 6

(1)按照实施例 1-(5)中所述的相同方法处理在实施例 5-(1)中所得的(2S)-2-羟基-2-[6-羟甲基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]丁酸锂，产生(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃

并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮.



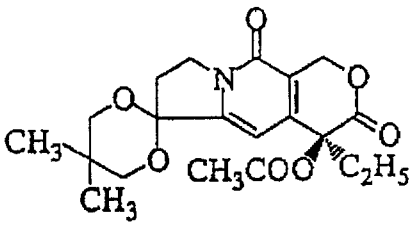
(2)按照实施例 1-(6)和(8)中所述的相同的方法处理(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮，产生(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐.



实施例 7

(1)将实施例 5-(2)得到的(4S)-7,8-二氢-4-乙基-6,6-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-4-羟基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,10-二酮 (50mg)溶于乙酸酐(1ml)中，在冰冷却下，加入吡啶(1ml)和 4-N,N-二甲氨基吡啶(4mg)，并于室温下，搅拌该混合物 23 小时. 用氯仿稀释该反应混合物，用柠檬酸水溶液、水和饱和盐水液洗该混合物，经硫酸钠干燥. 在减压下蒸除溶剂后，其残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱液: 氯仿:甲醇=40:1),产生无色结晶状的(4S)-7,8-二氢-4-乙基-6,6-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-4-乙酰氧基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,10-二酮(56mg).

收率: 99%



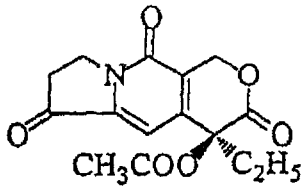
m.p.: 185-188°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2922, 2852, 1743, 1671, 1613

MS (m/z): 392 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.87 (3H, s), 0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 1.28 (3H, s), 1.95-2.10 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.15-2.28 (1H, m), 2.40-2.61 (2H, m), 3.55-3.73 (4H, m), 4.12 (2H, t, J=6.8Hz), 5.27 (1H, d, J=17.1Hz), 5.52 (1H, d, J=17Hz), 6.31 (1H, s)

(2)按照实施例 1-(5)中所述的相同方法处理(4S)-7,8-二氢-4-乙基-6,6-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-4-乙酰氧基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,10-二酮，产生无色结晶状的(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-乙酰氧基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮.



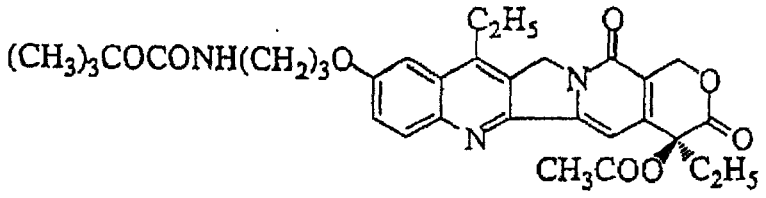
m.p.: 197-203°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 1742, 1732, 1661, 1610

ESI-MS (0.02M 乙酸铵/甲醇 m/z): 323 (MNH_4^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.94-2.25 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.9Hz), 4.32 (2H, td, J=6.9 and 0.8Hz), 5.33 (1H, dd, J=18.1 and 0.5Hz), 5.60 (1H, dd, J=18.1 and 0.4Hz), 6.76 (1H, s)

(3)按照实施例 1-(6)中所述的相同的方法处理(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-乙酰氧基-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚哩啶-3,6,10(4H)-三酮，产生无色粉末状的(20S)-20-O-乙酰基-7-乙基-10-[3-(叔丁氧基羰基-氨基)丙氧基]喜树碱.



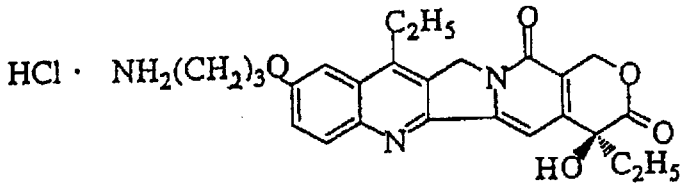
m.p.: 173-176°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 3370, 1765, 1749, 1696, 1657

ESI-MS (m/z): 592 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.7Hz), 1.45 (9H, s), 2.05-2.32 (4H, m), 2.21 (3H, s), 3.14 (2H, q, J=7.7Hz), 3.41 (2H, q like, J=6.3Hz), 4.21 (2H, t, J=6.1Hz), 4.77 (1H, br), 5.23 (2H, d, J=1.1Hz), 5.40 (1H, d, J=17.2Hz), 5.68 (1H, d, J=17.2Hz), 7.15 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=2.6Hz), 7.47 (1H, dd, J=9.2 and 2.7Hz), 8.12 (1H, d, J=9.3Hz)

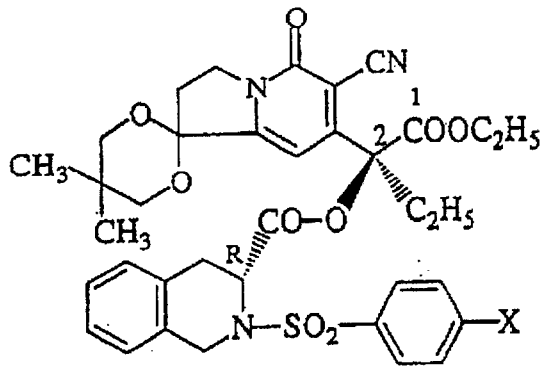
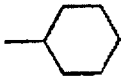
(4)按照实施例 1-(7)和(8)中所述的相同的方法处理(20S)-20-O-乙酰基-7-乙基-10-[3-(叔丁氧基羰基-氨基)丙氧基]喜树碱，产生(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐.



实施例 8-12

(1)按照实施例 1-(1)和(2)中所述的相同方法处理相应的原料，所制备的化合物列于下表 1 中.

表 1

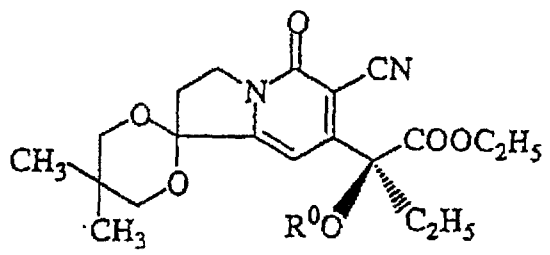
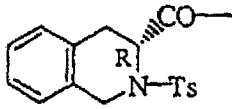
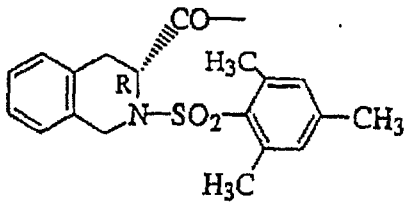
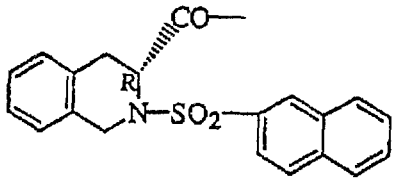
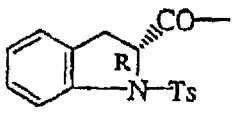
实施例序号		
	X	非对映选择性 2S:2R
8 (1)	-Cl	9.5 : 1.0
9 (1)	$-CH_3$	9.0 : 1.0
10 (1)	$-OCH_3$	9.0 : 1.0
11 (1)		9.5 : 1.0
12 (1)		10.1 : 1.0

(2)按照实施例 1-(3)-(8)或实施例 1-(3)-(5)、(7)、(6)和(8)中所述的相同的方法处理以上(1)中得到的化合物，产生(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐.

实施例 13-16

(1) 按照实施例 1-(1)和(2)中所述的相同方法处理相应的原料，所制备的化合物列于下表 2 中.

表 2

实施例序号	
	R^0
13 (1)	
14 (1)	
15 (1)	
16 (1)	

Ts:甲苯磺酰基

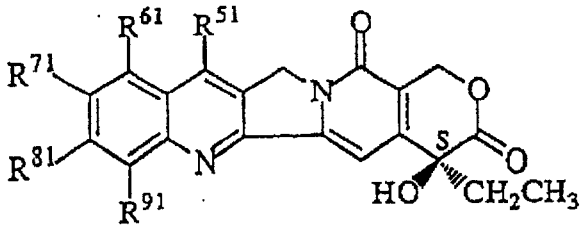
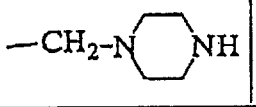
(2) 按照实施例 1-(3)-(8)和实施例 1-(3)-(5)、(7)、(6)和(8)中所述的相同的方法处理以上(1)中得到的化合物，产生(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐。

实施例 17-23

按照实施例 1、2、5 或 7 中所述的相同方法处理相应的原料，

所制备的化合物列于下表 3 中.

表 3

实施例序号					
	R^{51}	R^{61}	R^{71}	R^{81}	R^{91}
17		-H	$-O(CH_2)_2O-$		-H
18	$-CH_2NH_2$	-H	$-O(CH_2)_2O-$		-H
19	$-CH_2NH_2$	-H	$-OCH_2O-$		-H
20	-H	$-NH_2$	-H	-H	-H
21	$-CH(NH_2)^{7*}CH_2CH_2^{9*}-$		$-CH_3$	-F	-H
22	$-(CH_2)_3-$		$-O(CH_2)_3NH_2$	-H	-H
23	-H	-H	$-O(CH_2)_3NH_2$	-H	-H

*该数字指的是在喜树碱母核上的取代位置(7-位/9-位).

实施例 24

(1)将 2-氯-2-[6-氧基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(34.11g)、(3R)-N-(4-联苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(42.33g)和碳酸钾(8.67g)在二甲基甲酰胺(350ml)中的混合物于 60 ℃下搅拌 45 分钟. 将该反应混合物用冰冷却, 用乙酸乙酯(200ml)稀释, 并加入饱和碳酸氢钠水溶液(300ml), 再加入水(500ml). 用乙酸乙酯提取该混合物, 其提取液经洗涤、干燥、

用活性碳处理和过滤. 蒸除溶剂，产生浅黄色泡沫状的 2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(66.20g).

IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1750, 1665, 1615

MS (m/z): 738 (MH+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.89 and 0.90 (3H, s), 1.10 and 1.15 (3H, t, J=7Hz), 1.33 and 1.35 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.61-3.76 (4H, m), 3.95-4.22 (4H, m), 4.58 and 4.68 (1H, d, J=16Hz), 4.72 and 4.75 (1H, d, J=16Hz), 5.22 and 5.29 (1H, dd and t, J=3.6 and 5Hz), 6.01 and 6.04 (1H, s), 6.58 and 6.65 (1H, s), 7.02-7.20 (4H, m), 7.37-7.51 (3H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.85-7.93 (2H, m)

(2)按照实施例 1-(2)-(8)中所述的相同的方法处理以上(1)中得到的 2-[[(3R)-N-(4-联苯基磺酰基-)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基氧基]-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯，产生(20S)-7-乙基-10-(3-氨基丙氧基)喜树碱盐酸盐.

参照实施例 1

(1)将 6-氰基-7-甲基-1,5-二氧-1,2,3,5-四氢吲哚哩啶(1.0g)、2,2-二甲基-1,3-丙二醇(6.64g)和对甲苯磺酸(15ml)在二氯乙烷(25ml)中混合，使用带有 Dean-Stark 脱水装置的回流设备，在回流状态下，加热上述混合物 17 小时. 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤该反应混合物，并经硫酸镁干燥. 在减压蒸除溶剂后，其残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱液：氯仿:甲醇= 50:1)，经甲醇重结晶，产生无色针晶状的 6-氰基-7-甲基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢吲哚哩啶(1.05g).

收率： 72%

m.p.: 225-226°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2222, 1645, 1610

MS (m/z): 275 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.87 (3H, s), 1.30 (3H, s)2.49 (3H, s), 2.53 (2H, t, J=7Hz), 3.62 (2H, d, J=11Hz), 3.69 (2H, d, J=11Hz), 4.15 (2H, t, J=7Hz), 6.42 (1H, s)

(2)6-氰基-7-甲基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢吲哚哩啶(14.43g)在干燥的甲苯(300ml)中混合，加入氢化钠(9.25g,4.4当量)的60%的油性分散液，在80℃的加热浴上，搅拌该混合物2小时．将碳酸二乙酯(24.85g,4当量)和乙醇(0.97g,0.4当量)加入该反应混合物中，于80℃下，使该混合物反应3小时．当在冰浴上冷却该反应混合物时，加入50%的乙酸(80ml)．用氯仿提取该混合物，其提取液用饱和盐水洗，并经硫酸镁干燥．在减压蒸除溶剂后，其残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱液：氯仿:乙酸乙酯=4:1),经乙酸乙酯-醚重结晶，产生无色针晶状的2-[6-氰基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(14.63g)．

收率： 80%

m.p.: 150-151°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1725, 1650, 1610

MS (m/z): 347 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.87 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 2.54 (2H, t, J=7Hz), 3.62 (2H, d, J=11Hz), 3.68 (2H, d, J=11Hz), 3.79 (2H, s), 4.16 (2H, t, J=7Hz), 4.22 (2H, q, J=7Hz), 6.54 (1H, s)

(3)将2-[6-氰基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(14.60g)加入在干燥的四氢呋喃(240ml)中的氢化钠(2.02g,1.2 当量)的60%的油性分散液中，于室温下搅拌该混合物3小时．将溴(8.76g,1.3 当量)加入该反应混合物中，于室温下搅拌该混合物2小时，加入冰水．用氯仿提取该混合物，用硫代硫酸钠水溶液和饱和盐水液洗该提取液，并经硫酸镁干燥．在减压下蒸除溶剂后，其残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱液：氯仿:乙酸乙酯=4:1)，经乙酸乙酯-醚重结晶，产生无色针晶状的2-溴-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(15.66g).

收率： 87%

m.p.: 117-119°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2217, 1725, 1650, 1610

MS (m/z): 427 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.89 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 2.54 (2H, t, J=7Hz), 3.65 (2H, d, J=12Hz), 3.67 (2H, d, J=12Hz), 4.09-4.22 (2H, m), 4.24-4.35 (2H, m), 5.61 (1H, s), 6.90 (1H, s)

参照实施例2

(1)将6-氰基-7-甲基-1,5-二氧-1,2,3,5-四氢吲哚哩啶(5.93g)、2,2-二乙基-1,3-丙二醇(49.97g)和对甲苯磺酸(180ml)在二氯乙烷(150ml)中混合，使用带有Dean-Stark脱水装置的回流设备，在回流状态下，加热上述混合物22小时．按照参照实施例1-(1)中所述的相同的方法处理上述反应混合物，经甲醇重结晶，产生无色针晶状的6-氰基-7-甲基-1,1-(2,2-二乙基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢吲哚哩啶(6.67g).

收率： 70%

m.p.: 197-198°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2219, 1655, 1610

MS (m/z): 303 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.83 (3H, t, J=7.5Hz), 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.22 (2H, q, J=7.5Hz), 1.78 (2H, q, J=7.5Hz), 2.49 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=7Hz), 3.64 (2H, d, J=11Hz), 3.78 (2H, d, J=11Hz), 4.14 (2H, t, J=7Hz), 6.39 (1H, s)

(2)使用 6-氯基-7-甲基-1,1-(2,2-二乙基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢吲哚哩啶(4.75g)、干燥的甲苯(80ml)、氢化钠(2.76g,4.4 当量)的 60%的油性分散液、碳酸二乙酯(7.42g,4 当量)和乙醇(0.37ml,0.4 当量)，重复参照实施例 1-(2)的过程，其产物经乙酸乙酯-醚重结晶，产生无色针晶状的 2-[6-氯基-1,1-(2,2-二乙基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(3.71g).

收率: 63%

m.p.: 127-129 ℃

IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1745, 1660, 1605

MS (m/z): 375 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.83 (3H, t, J=7.5Hz), 0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 1.23 (2H, q, J=7.5Hz), 1.29 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (2H, q, J=7.5Hz), 2.53 (2H, t, J=7Hz), 3.62 (2H, d, J=12Hz), 3.77 (2H, d, J=12Hz), 3.79 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=7Hz), 4.22 (2H, q, J=7Hz), 6.50 (1H, s)

(3)将 2-[6-氯基-1,1-(2,2-二乙基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(3.52g) 加入在干燥的四氢呋喃(60ml)中的氢化钠(451mg,1.2 当量)的 60%的油性分散液中，于室温下搅拌该混合物 3 小时. 将溴(1.95g,1.3 当量)加入该反应混合物中，于室温下搅拌该混合物 3 小时，并按照参照实施例 1-(3)中所述的相同方法处理该反应混

合物，经乙酸乙酯-醚重结晶，产生无色针晶状的 2-溴-2-[6-氰基-1,1-(2,2-二乙基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(2.45g).

收率: 58%

m.p.: 106-108°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1735, 1660, 1610

MS (m/z): 455 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.83 (3H, t, J=7.5Hz), 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26 (2H, q, J=7.5Hz), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.73 (2H, q, J=7.5Hz), 2.52 (2H, t, J=7Hz), 3.61 (1H, d, J=12Hz), 3.62 (1H, d, J=12Hz), 3.77 (1H, dd, J=2 and 12Hz), 3.80 (1H, dd, J=2 and 12Hz), 4.16 (2H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 5.61 (1H, s), 6.85 (1H, s)

参照实施例 3

将氢氧化钠(13.6g)溶于水(300ml)中，将(3R)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(30.0g)悬浮于其中，加入四氢呋喃(120ml). 将 4-联苯基磺酰氯(42.9g)加入所生成的溶液中，于室温下，搅拌该混合物 1 小时. 在冰冷却下，用 10%的盐酸酸化该反应混合物，并用水稀释，然后用乙酸乙酯提取两次. 用水和饱和盐水溶液洗该提取液，经硫酸钠干燥，然后用活性碳处理. 过滤除去该提取液中的不溶物，并减压蒸除溶剂. 其残余物经乙酸乙酯-己烷重结晶，产生无色结晶状的(3R)-N-(4-联苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(36.5g).

收率: 55%

m.p.: 195-202°C

[α] D^{29}: +8.02° (c=1.08, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol, cm^{-1}): 3300, 2924, 1743, 1456

MS (m/z): 394 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 3.10-3.15 (2H, m), 4.48 (1H, d, J=15.6Hz), 4.67 (1H, d, J=15.6Hz), 4.93 (1H, dd, J=4.0 and 5.3Hz), 6.95-7.20 (4H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.56-7.69 (4H, m), 7.83-7.88 (2H, m)

参照实施例 4

将(3R)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(5.32g)和氢氧化钠(2.40g)加入二氯甲烷-水(200ml:200ml)的混合物中，在冰冷却的条件下，用 30 分钟滴加 4-硝基苯磺酰氯(6.62g)在二氯甲烷(100ml)中的溶液．在冰冷却下，搅拌该混合物 3 小时，按照顺序再加入氢氧化钠(1.20g)和 4-硝基苯磺酰氯(3.32g)在二氯甲烷(60ml)中的溶液．在冰冷却下，搅拌该混合物 2 小时，及在室温下，再搅拌 17 小时，用氯仿和 10%盐酸稀释该反应混合物．收集其氯仿层，用水，然后用饱和盐水溶液洗，经硫酸钠干燥，然后用活性炭处理．从氯仿层过滤除去不溶物，减压蒸除溶剂．其残余物用硅胶柱层析(洗脱液氯仿)纯化，经乙酸乙酯-己烷重结晶，产生无色结晶状的(3R)- N-(4-硝基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(4.01g).

收率： 37%

m.p.: 140°C

$[\alpha]_D^{25}$: +27.2° (c=0.5, 乙醇)

IR (Nujol, cm^{-1}): 3316, 1743, 1531, 1169

MS (m/z): 361 ($M-H^+$)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 3.15-3.30 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=15Hz), 4.73 (1H, d, J=15Hz), 5.01 (1H, dd, J=3.7 and 5.7Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.99 (2H, d, J=9.0Hz), 8.20 (2H, d, J=9.0Hz)

参照实施例 5

在氮气存在下，于-4 ℃将三乙胺(13.94g)加入 2-[6-氯基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(43.41g)在四氢呋喃(600ml)中的悬浮液中，还于-4 ℃至-3 ℃用 5 分钟滴加氯化三甲基硅烷(14.41g)．于相同温度下，搅拌该混合物 55 分钟，并于-4 ℃至 4 ℃下用 7 分钟滴加 N-氯-琥珀酰胺(17.00g)在四氢呋喃(400ml)中的混悬液．于 0-4 ℃再搅拌该反应混合物 4.5 小时，于 0 ℃下加入水(1 升)，用乙酸乙酯提取该混合物．其提取液经洗涤、干燥、用活性碳处理、过滤，然后蒸除溶剂．其残余物经乙酸乙酯-异丙醚重结晶，产生无色针晶状的 2-氯-2-[6-氯基-1,1-(2,2-二甲基-1,3-亚丙二氧基)-5-氧-1,2,3,5-四氢-7-吲哚哩啶基]乙酸乙酯(40.28g)．

收率:84 %

m.p.: 153-155°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2227, 1749, 1662, 1615, 1541, 1311, 1241, 1202, 1179, 1161, 1143, 1065, 967, 835, 715

APCIMS (m/z): 381 and 383 (MH^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 0.88 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 2.52-2.58 (2H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 4.22-4.37 (2H, m), 5.63 (1H,s), 6.77 (1H, s)

参照实施例 6

(1)将 3-氨基丙醇(6.0g)溶于二氯甲烷(50ml)中，在冰冷却及搅拌下，滴加碳酸二叔丁基酯(18.3g)．于室温下搅拌该混合物 2 小时，浓缩该反应混合物，然后用硅胶柱层析纯化，产生无色油状的 3-叔丁氧基羰基氨基丙醇(13.98g)．

收率： 99.9%

IR (纯品), ν_{max} cm^{-1}: 3380, 1790

MS (m/z): 176 ($M+H^+$)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 1.45 (9H, s), 1.62-1.72 (2H, m), 3.0 (1H, brs.), 3.29 (2H, dd, J=12Hz and 6Hz), 3.66 (2H, dd, J=12Hz and 6Hz), 4.80 (1H, brs)

(2)将 3-叔丁氧基羰基氨基丙醇(10.0g)溶于二氯甲烷中(100ml), 在冰冷却及搅拌下, 加入三乙胺(8.66g)和甲苯磺酰氯(16.3g). 其混合物于室温下搅拌过夜. 浓缩该反应混合物, 其残余物溶于水-乙酸乙酯中, 分出有机层, 用饱和盐水溶液洗, 经硫酸钠干燥, 然后蒸除溶剂. 用硅胶柱层析纯化该残余物, 产生浅黄色油状的对甲苯磺酸 3-叔丁氧基羰基氨基丙酯(15.37g).

收率: 82%

IR (纯品), ν_{max} cm^{-1}: 3400, 3340, 1700, 1600

MS (m/z): 352 ($M+Na^+$)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 1.42 (9H, s), 1.78-1.90 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.11-3.22 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6Hz), 4.5-4.65 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8Hz), 7.77-7.83 (2H, m)

(3)将 5-羟基-2-硝基苯甲醛(6.0g)溶于干燥的四氢呋喃(90ml)中, 于 -78 ℃及搅拌下, 滴加乙烯基溴化镁(2.3 当量). 逐渐升高该反应混合物的温度. 在该反应完成后, 将 1N HCl 加入该反应混合物中, 用乙酸乙酯提取该混合物, 分出其有机层, 用饱和盐水液洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后蒸除溶剂. 其残余物用硅胶柱层析纯化, 产生黄棕色粉末状的 1-(5'-羟基-2'-硝基苯基)-2-丙烯-1-醇(5.09g).

收率: 73%

m.p.: 126-130°C

IR (Nujol), ν_{max} cm^{-1}: 3440, 1600

MS (m/z): 195 (M^+)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 2.4 (1H, br), 5.19 (1H, dd, J=10.5Hz and 1.5Hz), 5.38 (1H, dd, J=17Hz and 1.5Hz), 5.89 (1H, m), 6.08 (1H, ddd, J=17Hz, 10.5Hz and 5Hz), 6.80 (1H, dd, J=9Hz and 3Hz), 7.22 (1H, d, J=3Hz), 7.97 (1H, d, J=9Hz), 9.90 (1H, brs)

(4)将 1-(5'-羟基-2'-硝基苯基)-2-丙烯-1-醇(2.0g)溶于干燥的二甲基甲酰胺(100ml)中，加入碘化钠(1 当量)、碳酸钾和对甲苯磺酸 3-叔丁氧基羰基氨基丙酯(1.5 当量)．于 50 ℃下搅拌该混合物 6 小时，加入乙酸乙酯．用饱和盐水液洗该混合物，经硫酸钠干燥．在蒸除溶剂后，其残余物用硅胶柱层析纯化，产生浅棕色焦糖状的 1-[5'(3''-叔丁氧基-羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙烯-1-醇(3.53g)．

收率： 98%

IR (纯品)，v_{max} cm^{-1}: 3400, 1690, 1680

MS (m/z): 375 ($M+Na^+$)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 1.44 (9H, s), 1.96-2.06 (2H, m), 2.80 (1H, brs), 3.33 (2H, q, J=6.5Hz), 4.11 (2H, t, J=6Hz), 4.8 (1H, brs), 5.24 (1H, dd, J=10.5Hz and 1.5Hz), 5.42 (1H, dd, J=17Hz and 1.5Hz), 5.92 (1H, d, J=5Hz), 6.08 (1H, ddd, J=17Hz, 10.5Hz and 5Hz), 6.86 (1H, dd, J=9Hz and 3Hz), 7.25 (1H, d, J=3Hz), 8.04 (1H, d, J=9Hz)

(5)将 1-[5'(3''-叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙烯-1-醇(9.66g)溶于氯仿(300ml)中，加入活化二氧化锰(7.2g)，在回流状态下加热该混合物．在完成该反应后，用硅藻土滤去无机物，浓缩其滤液，加入乙酸乙酯．分出有机层，用饱和盐水溶液洗，经硫酸钠干燥．在蒸除溶剂后，其残余物经硅胶柱层析纯化，产生黄色结晶状的 1-[5'(3''-

叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙烯-1-酮(6.01g).

m.p.: 65-71 ℃

收率: 63%

IR (纯品), ν_{max} cm^{-1}: 3350, 1700

MS (m/z): 351 ($M+H^+$)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 1.44 (9H, s), 1.98-2.18 (2H, m), 3.28-3.37 (2H, q, J=6.5Hz), 4.08-4.16 (2H, m), 4.67 (1H, brs), 5.85 (1H, d, J=17.5Hz), 6.02 (1H, d, J=10.5Hz), 6.62 (1H, dd, J=17.5Hz and 10.5Hz), 6.82 (1H, d, J=3Hz), 7.03 (1H, dd, J=9Hz and 3Hz), 8.17 (1H, d, J=9Hz)

(6)将 1-[5'(3''-叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙烯-1-酮 (325mg)溶于乙醇(15ml)中, 加入 10%的钯-碳(40mg), 在氢气中搅拌该混合物 1.5 小时. 过滤除去该催化剂后, 浓缩其滤液, 用硅胶柱层析纯化, 产生黄色粉末状的 1-[5'(3''-叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-2'-氨基苯基]丙-1-酮(248mg).

m.p.: 112-115 ℃

收率: 83%

IR (Nujol), ν_{max} cm^{-1}: 3450, 3400, 3340, 1700, 1650

MS (m/z): 323 ($M+H^+$)

NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 1.21 (3H, t, J=7Hz), 1.45 (9H, s), 1.90-2.01 (2H, m), 2.95 (2H, q, J=7.5Hz), 3.33 (2H, q, J=6.5Hz), 3.97 (2H, t, J=6.5Hz), 4.48 (1H, brs), 5.96 (2H, brs), 6.62 (1H, d, J=9Hz), 6.95 (1H, dd, J=9Hz and 3Hz), 7.24 (1H, d, J=3Hz)