



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93119287.0

[51]Int.Cl⁵

C07D491/147

[43]公开日 1994年12月14日

[22]申请日 93.9.8

[30]优先权

[32]92.9.8 [33]US[31]941,496

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 J·M·福图纳克

Z·庄

[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

C07D471/04 A61K 31/47

// C07K 491/147,221:00,209:00,

311:09

说明书页数:

附图页数:

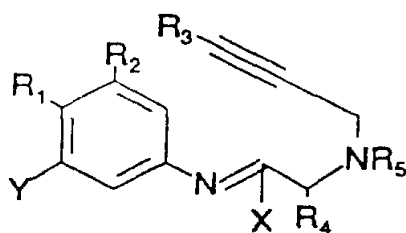
[54]发明名称 合成喜树碱和麦皮星以及它们的类似物和有关化合物的方法

[57]摘要

本发明提供一种制备如下化合物的方法, 这些化合物是某些吡咯并[3, 4-b]喹啉, 某些 1H-吡喃并[3', 4': 6, 7]中氮茛并[1, 2-b]喹啉-3, 14(4H, 12H)-二酮, 特别是喜树碱及其类似物, 和某些 8-甲基-7-(氧代丙基)-中氮茛并[1, 2-b]喹啉-9(11H)-酮, 特别是麦皮星酮和麦皮星。

权 利 要 求 书

1. 一种制备选自主要为吡咯并 [3, 4-b] 喹啉、1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮和 8 - 甲基 - 7 (氧丙基) - 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮的化合物的方法, 所述的方法包括式 IV 的化合物的 N - 芳酰亚胺化物(N-arylimidate)部分与所述的化合物的未活化的乙炔部分的分子内[4+2] 环加成的步骤:



IV

其中: X=OH, OAlCl₂, Cl, Br, I, F, OR, OSO₂CF₃ 或任意好的离去基团或H;

R₁ = H, OH, 或 OR, 其中 R 是酯保护基团;

R₂ = H, NO₂, 或被保护的胺功能团;

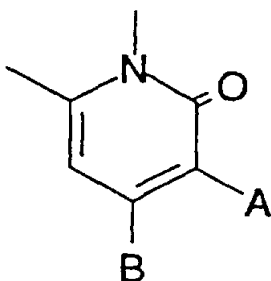
R₃ = H, C₂H₅ 或三烷基甲硅烷基;

R₄ = H, 或 CH₂COOEt;

R₅ = COOMe 或甲苯磺酰基; 或

R₄ 和 R₅ 连在一起形成一个取代的吡啶酮 IV a:

Y = H 或 Y, R₁ = -OCH₂O-,



IVa

其中：A = H, COOR, 或制备 E 环内酯的羟甲基 (C - 17) 部分的官能团；

B = H, OH, 合适的离去基团例如卤化物, 或 O (三氟甲烷磺酸酯) 或制备喜树碱的 E 环内酯部分的 C - (18 - 21) 的官能团。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中所说的步骤还包括加热所述的式 IV 的化合物, 式 III 的化合物, 加热的相应条件是在极性溶剂中, 在约 20 - 85 °C 的温度下, 在选自下述的试剂的存在下, 所述的试剂主要选自强烷基化剂, 像能够产生或 O - 烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯, 亚氨卤(imidoyl halide) 的试剂, 和像能够环脱水的酰亚胺衍生物。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中所说的极性溶剂选自二氯甲烷、1, 2 - 二氯乙烷、1, 2 - 二甲氧基乙烷、四氢呋喃、N, N - 二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮和 N - 甲基吡咯烷酮。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中所说的极性溶剂是乙腈。

5. 根据权利要求 2 的方法, 其中所说的温度是约 60 - 85 °C。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中所说的温度是约乙腈的回流温度。

7. 根据权利要求2的方法,其中所说的强烷基化剂或像那些能够产生或O-烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯、亚胺卤(imidoyl. halide)的试剂或那些能够环脱水的酰亚胺衍生物选自三氟甲烷磺酸酐、硫酸二甲酸、四氟硼酸烷基氧鎓、氯化铝、O-苄基三氯乙酰亚胺化物、三苯基膦(triphenylphosine)/四氯化碳、或三苯基膦(triphenylphosphine)/四溴化碳。

8. 根据权利要求7的方法,其中所说的试剂是四氟硼酸三甲基氧鎓。

9. 根据权利要求1的方法,其中所说的化合物是1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮。

10. 根据权利要求9的方法,其中所说的1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮是喜树碱类似物。

11. 根据权利要求10的方法,其中所说的喜树碱类似物是可水溶的喜树碱类似物。

12. 根据权利要求11的方法,其中所说的可水溶的喜树碱类似物选自托普泰肯和伊里诺泰肯。

13. 根据权利要求12的方法,其中所说水可溶的喜树碱类似物是托普泰肯。

14. 根据权利要求1的方法,其中所说的化合物是8-甲基-7-(氧丙基)-中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮。

15. 根据权利要求14的方法,其中所说的8-甲基-7-(氧丙基)-中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮是麦皮星。

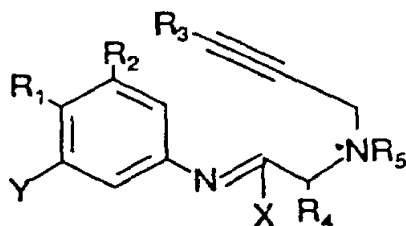
16. 根据权利要求14的方法,其中所说8-甲基-7-(氧

丙基)-中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9 (1 H)-酮是麦皮星酮。

17. 一种制备 7-(1, 1-双-烷氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-5, 6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9 (1 H)-酮的方法, 所说的方法包括从 7-羟基-5, 6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9 (1 H)-酮衍生的乙烯基三氟甲烷磺酸酯 (vinyl triflate) 与叔丙二酸阴离子的偶合步骤。

18. 一种制备 1H-吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-3, 14 (4 H, 12 H)-二酮的方法, 所说的方法包括如下步骤:

(a) 式 IV 化合物的 N-芳基酰亚胺化物 (N-arylimidate) 部分与所述化合物的未活化的乙炔部分分子内 [4+2] 环加成, 形成 2-(乙酸酯) 取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉,



IV

其中: X=OH, OAlCl₂, Cl, Br, I, F, OR, OSO₂CF₃ 或任何好的离去基团或 H;

R₁ = H, OH, 或 OR, 其中 R 是酯保护基团;

R₂ = H, NO₂, 或被保护的胺功能基;

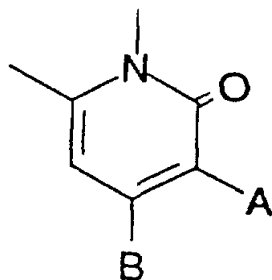
R₃ = H, C₂H₅ 或三烷基甲硅烷基;

R₄ = H, 或 CH₂COOEt;

$R_5 = \text{COOMe}$ 或甲苯磺酰基；或

R_4 和 R_5 连在一起形成一个取代的吡啶酮 IV：

$Y = \text{OH}, \text{OAlCl}_2, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{F}, \text{OR}, \text{OSO}_2\text{CF}_3$ 或任何好的离去基团或H



IVa

其中： $A = \text{H}, \text{COOR}$ ，或制备 E 环内酯的羟甲基（C-17）部分的官能团；

$B = \text{H}, \text{OH}$ ，合适的离去基团如卤化物或 O（三氟甲烷磺酸酯）或制备喜树碱的 E 环内酯部分的 C-（18-21）的官能团；

（b）所说的 2-（乙酸酯）取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉环化，形成在 C-7 由（烷基丙二酸）二酯取代的 5, 6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9（11H）-酮；

（c）所说的 7-羟基-5, 6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9（11H）-酮的 7-取代的乙烯基三氟甲烷磺酸酯（vinyl triflate）与叔丙二酸阴离子偶合形成在 C-7 由（烷基丙二酸）二酯取代的 5, 6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9（11H）-酮；和

（d）转化所说的 7-（1, 1-双-烷氧基羰基）丙基-5，

6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9 (1 H)-酮为内酯 E 环的 1 H-吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-3, 1 4 (4 H, 1 2 H)-二酮。

1 9. 根据要求 1 8 的方法, 其中所说的步骤 (a) 还包括加热式 III 的化合物, 相应与所说的式 IV 的化合物, 所说的加热条件为在极性溶剂中, 在温度约为 2 0 - 8 5 °C, 在选自如下的试剂存在下进行, 所说的试剂为强烷基化剂, 那些能够产生 O-烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯, 亚氨基(imidoyl halide) 的试剂和那些能够环脱水的酰亚胺衍生物。

2 0. 根据要求 1 9 的方法, 其中所说的极性溶剂选自二氯甲烷, 1, 2-二氯乙烷, 1, 2-二甲氧基乙烷, 四氢呋喃, N, N-二甲基甲酰胺, 乙腈, 丙酮和 N-甲基吡咯烷酮。

2 1. 根据要求 2 0 的方法, 其中所说的极性溶剂是乙腈。

2 2. 根据要求 1 9 的方法, 其中所说的温度是 6 0 - 8 5 °C。

2 3. 根据要求 2 2 的方法, 其中所说的温度是大约乙腈的回流温度。

2 4. 根据要求 1 9 的方法, 其中所说的强烷基化剂或那些能够产生 O-烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯、亚氨基(imidoyl halide) 的试剂或那些能够环脱水的酰亚胺衍生物选自三氟甲烷磺酸酐。硫酸二甲酯、四氟硼酸烷基氧鎓、氯化铝、O-苄基三氯乙酰亚胺化物(O-benzyltrichloroacetyl imidate)、三苯基膦(triphenylphosine) / 四氯化碳、或三苯基膦(triphenylphosphine) / 四溴化碳。

2 5. 根据要求 1 9 的方法, 其中所说的试剂是四氟硼酸三甲基氧鎓。

2 6. 根据要求 1 8 的方法, 其中所说的化合物是喜树碱类似物。

2 7. 根据要求 2 6 的方法, 其中所说的喜树碱类似物是水可溶

的喜树碱类似物。

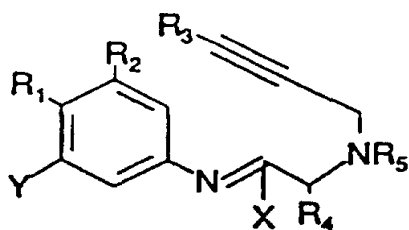
28. 根据权利要求27的方法，其中所说的水可溶的喜树碱类似物选自托普泰肯和伊里诺泰肯。

29. 根据权利要求28的方法，其中所说的水可溶的喜树碱类似物是托普泰肯。

30. 根据权利要求1的方法，其中所说的式IV化合物的 R_4 和 R_5 连在一起形成取代的吡啶酮。

31. 一种总合成托普泰肯的方法，所说的方法包括如下步骤：

(a) 在极性溶剂中，在约20-85℃的温度下，在下述试剂存在下，通过加热式III的化合物，相应于式IV化合物，使式IV的N-芳基酰亚胺化物(N-arylimidate)部分与所述化合物的未活化的乙炔部分分子内[4+2]环加成，生成在C-2被乙酸酯取代的吡咯并[3,4-b]喹啉，



IV

其中： $X=OH, OAlCl_2, Cl, Br, I, F, OR, OSO_2CF_3$ 或任何好的
离去基团或H；

$R_1 = OMe$ ；

$R_2 = H$ ；

$R_3 = H$ ；

$R_4 = CH_2COOEt$ ；

$R_5 = \text{COOMe}$;

$Y = \text{H}$ 或 Y , $R_1 = -\text{OCH}_2\text{O}-$,

所说的试剂是强烷基化剂或那些能够转化亚酰胺成为它的相应的 $\text{O}-$ 烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯。亚氨卤(imidoyl halide)的试剂,或能够引发环脱水的强酸(如氯化铝);

(b) 用由 HBr 饱和的乙酸水解由步骤 (a) 得到的 $\text{C}-2$ 取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉的氨基甲酸酯功能团, 得到三环胺;

(c) 所说的三环胺与单烷基丙二酰氯, 优选单甲基丙二酰氯偶合, 得到丙二酸二酯的半酰胺;

(d) 在一种醇盐的存在下, 使所述丙二酸酯半酰胺进行迪克曼缩合, 得到四环烯醇;

(e) 形成所说的四环烯醇的乙烯基三氟甲烷磺酸酯(vinyl triflate)并且所说的三氟甲烷磺酸酯与叔丙二酸阴离子偶合, 形成 7-(1, 1-二叔丁氧基羰基)丙基-8-甲氧羰基-5, 6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9(11H)-酮;

(f) 在 5, 6 键, 氢的 1, 2 消去, 得到 7-(1, 1-二叔丁氧基羰基)丙基-8-甲氧羰基-中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9(11H)-酮;

(g) 7-(1, 1-二叔丁氧基羰基)丙基-8-甲氧羰基-中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9(11H)-酮的 8-甲氧羰基还原, 接着在 $\text{C}-7$ 二酯基水解-脱羧并且形成内酯, 得到 4-乙基-9-甲氧基-1H-吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-3, 14(4H, 12H)-二酮;

(h) 形成叔醇 α 到所述 4-乙基-9-甲氧基-1H-吡喃并

[3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮 E 环羰基上, 得到 1 0 - 甲氧基喜树碱;

(i) 所说的 1 0 - 甲氧基喜树碱的甲酯裂开, 得到 1 0 - 羟基喜树碱;

(j) 通过与 N, N, N' N' - 四甲基二氨基甲烷 (BDAM) 反应, 所说的 1 0 - 羟基喜树碱的 9 位烷基化, 得到托普泰肯。

3 2 . 根据要求 3 1 的方法, 其中所说的极性溶剂选自二氯甲烷, 1, 2 - 二氯乙烷, 1, 2 - 二甲氧基乙烷, 四氢呋喃, N, N - 二甲基甲酰胺, 乙腈, 丙酮和 N - 甲基吡咯烷酮。

3 3 . 根据要求 3 2 的方法, 其中所说的极性溶剂是乙腈。

3 4 . 根据要求 1 9 的方法, 其中所说的温度是 6 0 - 8 5 °C。

3 5 . 根据要求 3 4 的方法, 其中所说温度是大约乙腈的回流温度。

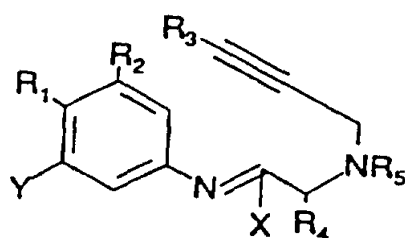
3 6 . 根据要求 3 1 的方法, 其中所说的强烷基化剂或能够产生或 O - 烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯、亚氨卤(imidoyl halide)的试剂或像能够环脱水的酰亚胺衍生物选自三氟甲烷磺酸酐, 硫酸二甲酯、四氟硼酸烷基氧鎓、氯化铝、O - 苄基三氯乙亚酰胺化物、三苯基膦 (triphenylphosine) / 四氯化碳、或三苯基膦(triphenylphosphine) / 四溴化碳。

3 7 . 根据要求 3 2 的方法, 其中所说的的试剂是四氟硼酸三甲基氧鎓。

3 8 . 一种制备缺少内酯 E 环的喜树碱类似物的方法, 所说的方法包括如下步骤:

(a) 式 IV 化合物的 N - 芳基酰亚胺化物(N-arylimidate) 部分与所述化合物的未活化的乙炔部分的分子内[4+ 2] 环加成, 得到在 C-2 由乙酸酯

取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉，



IV

其中：X=OH, OAlCl₂, Cl, Br, I, F, OR, OSO₂CF₃ 或任何好的
离去基团或 H；

R₁ = H, OH, 或 OR, 其中 R 是酯保护基团；

R₂ = H, NO₂, 或被保护的胺功能团；

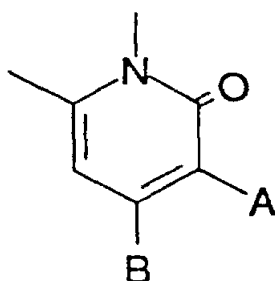
R₃ = H, C₂H₅ 或三烷基甲硅烷基；

R₄ = H, 或 CH₂COOEt；

R₅ = COOMe 或甲苯磺酰基；或

R₄ 和 R₅ 连在一起形成一个取代的吡啶酮 IV：

Y = H 或 Y, R₁ = -OCH₂O-；



IVa

其中：A = H, COOR, 或制备 E 环内酯的羟甲基 (C-17) 部分的
功能团；

B = H, OH, 合适的离去基团如卤化物或 O (三氟甲烷磺酸酯) 或制备喜树碱的 E 环内酯部分的 C - (18 - 21) 的官能团;

(b) 环化 2 - 取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉, 形成在 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮;

(c) 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮的 7 - 三氟甲烷磺酸酯衍生物与叔丙二酸阴离子偶合, 形成在 C - 7 由 (烷基) 丙二酸二酯取代的 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮;

(d) 转化 7 - (1, 1 - 双 - 烷氧基羰基) 丙基 - 8 - 甲氧基羰基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮成为环内酯 E 环的 1H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 14 (4H, 12H) - 二酮; 优选喜树碱类似物; 和

(e) 根据所选择的终止步骤, 用挤压的二氧化碳打开所说的喜树碱类似物的 E 环, 得到缺少内酯 E 环的喜树碱类似物, 优选麦皮星或麦皮星酮。

39. 根据权利要求 38 的方法, 其中所说的缺少内酯 E 环的喜树碱类似物是 8 - 甲基 - 7 - (氧丙基) - 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮。

40. 根据权利要求 39 的方法, 其中所说的 8 - 甲基 - 7 - (氧丙基) - 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮是麦皮星。

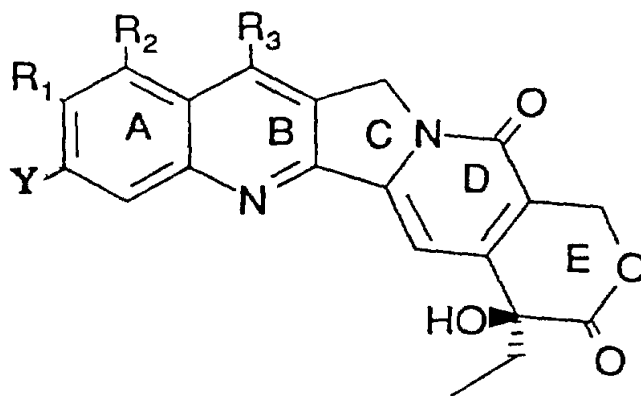
41. 根据权利要求 39 的方法, 其中所说的 8 - 甲基 - 7 - (氧丙基) - 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮是麦皮星酮。

说明书

合成喜树碱和麦皮星以及它们的类似物和有关化合物的方法

本发明涉及制备某些吡咯并 [3, 4-b] 喹啉、某些 1 H - 吡喃并 [3', 4':6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4H, 12H) 二酮特别是喜树碱和其类似物, 和某些 8 - 甲基 - 7 - (氧代丙基) - 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9(11H) - 酮特别是麦皮星酮 (mappicineketones) 和麦皮星 (mappicines)。

已知某些 1 H - 吡喃并 [3', 4':6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4H, 12H) 二酮在药学上是有用的。这样的化合物的几个重要的例子示于式 Ia - Ie。参考这些式, 注意到 R₃ 在 7 - 位取代, R₂ 在 9 - 位取代, R₁ 在 10 - 位取代, 等等。指定每一个环用字 A - E 表示。4 - 乙基 - 4 - 羟基 - 1 H - 吡喃并 [3', 4':6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4H, 12H) 二酮通常叫做喜树碱 (下面的式 Ia), 已知它的某些接近的同族化合物抑制体外和体内的瘤细胞的生长。



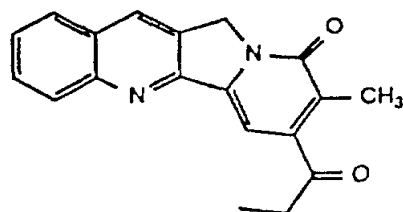
I

式号 (化合物名)

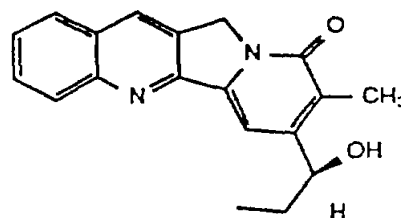
- Ia (喜树碱): $R_1 = R_2 = R_3 = H$
- Ib (托普泰肯 (Topotecan)): $R_1 = OH, R_2 = CH_2 N(CH_3)_2, R_3 = H$
- Ic (伊里诺泰肯 (irinotecan / CPT-11)): $R_1 = OC(O)-(4\text{-哌啶并})\text{-哌啶基}, R_2 = H, R_3 = C_2H_5$
- Id (9-氨基喜树碱): $R_1 = H, R_2 = NH_2, R_3 = H$
- Ie (10, 11-亚甲二氧基喜树碱): $Y, R_1 = -OCH_2 O-, R_2 - R_3 = H$

虽然已知喜树碱本身在其抑制瘤生长的层次是细胞毒素的,但是呈现出很小或没有细胞毒性的某些水可溶的喜树碱类似物对抗通常知道的难治的固形瘤是有效的。例如,在 1991. 4. 2. 颁发的 Boehm 等人的 U. S. P. 5,004,758 中开的,通常叫做托普泰肯(式 Ib)的,(S)-10-[(二甲基氨基)甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,

12H) 二酮在治疗各种癌性瘤中是特别有用的。如同在 1991. 2. 21 由 R. K. Johnson 申请的 U. S. 系列号 07/658,948、07/658,936 和 07/658,937 中和在 1991. 12. 10 由 R. K. Johnson 申请的 U. S. 系列号 07/804,570 中进一步公开的, 这样的瘤包括(但不限于此) 卵巢癌、食道癌、非小细胞肺癌和结肠直肠癌。如同在 1991. 11. 15 由 R. K. Johnson 申请的 U.S. 系列号 07/793,041 中进一步公开的, 托普泰肯也用于制备也含有铂配位化合物最好是顺-铂的混合化学治疗的药物组合物。也已表明, 通常称做伊里诺泰肯(或 CPT-11)(式 Ic) 的, 7-乙基-10-羟基喜树碱的 4-(哌啶并)哌啶基氨基甲酸酯类似物抗某些瘤是有效的。这两种化合物目前正在对难治型瘤进行人体临床试验。另外, 已表明喜树碱的 9-氨基和 10, 11-亚甲二氧基类似物(式 Id)在临床前期的试验中可能有抗瘤活性。



麦皮星酮
IIa



麦皮星
IIb

喜树碱分子的某些其他的改变就产生具有抗病毒活性而呈现很小或没有胞毒毒性的化合物。这样的化合物的例子包括其中 E 环内酯已被某些其他官能团代替的衍生物, 即分别为式 IIa 和 IIb 的通称为麦皮星酮和麦皮星的两大类化合物。可用于治疗由各种病毒(例如:

单纯性疱疹病毒 1 和 2 型、细胞肥大病毒和水痘带状疱疹病毒)引起的人和动物的感染的这些化合物公开在 1990. 10. 31 由 S. Petteway 等人申请的 U. S. 系列号 07/606,216、1991. 10. 25 由 H. S. Alaudeen 申请的 U. S. 系列号 07/783,063, 1992. 4. 17 由 D. Berges 等人申请的 U. S. 系列号 07/870,649 和 1992. 4. 14 由 D. Berges 等人申请的 U. S. 系列号 07/868,824 中。

最近, 也已表明喜树碱具有抗逆病毒活性, 特别是在对哺乳动物细胞无胞毒的剂量具有抑制人类免疫缺乏病毒 (HIV-1) 的复制的能力, 因此可以用于治疗患有后天的免疫缺乏综合症 (AIDS, 见 AIDS Res. Hum. Retr., 1991, 7, 65) 的病人。

这些化合物的作用方式的基础是抑制真核状细胞酶局部异构酶 I 和 II, 见 Cancer Res. 1988, 48, 1722; Molec. Pharmacol. 1988, 34, 755。为了利用它的原始信息作为 DNA 转录和复制的模板, 细胞的 DNA 的某些局部特征必须暂时被改变, 特别是, 转录和复制过程可以进行之前, 该超盘旋的 DNA 螺旋形必须进行松弛 / 不盘旋, 其后它的螺旋结构不缠绕。

局部异构酶 I 是一种分子量约为 100,000 的单体酶。使该酶共价键合到 DNA 上并引入一个过渡性的单股折断, 未缠绕该双螺旋 (或让其不缠绕), 然后在与 DNA 线分开之前重封该折断处。有这样一种证据, 即这种作用机理对于在致瘤细胞中 DNA 的复制是优先的重要。人们知道喜树碱是通过稳定共价键合的局部异构酶 I-DNA 配合物而发挥它的抗癌活性。结果, DNA 复制序列的发展仅进行至引入单股折断的程度。这种 DNA 转录 / 复制过程的抑制的最终结果是细胞死亡。喜树碱和少数的它的接近的同族化合物是在抑制局部异构

酶 I 的临床药物开发中仅有的药剂。

局部异构酶 II 是由两种相同的分子量 170,000 的亚基组成的。局部异构酶 II 诱发 DNA 螺旋的两股的过渡性折断，并通过该折断处而穿过另外的双股的片段。几种商业上重要的溶瘤细胞的制剂（例如鬼臼乙叉甙(etoposide)、阿霉素和mitoxantrone)是局部异构酶II的抑制剂。虽然喜树碱不抑制局部异构酶 II，但是已知有关的其中 E 环内酯已被另一官能度取代的衍生物（即麦皮星和麦皮星酮）抑制局部异构酶 II。像这些这样的化合物作为可能的抗瘤的和抗病毒剂是有意义的。

制备喜树碱和它的类似物的许多方法是已知的。这些包括几种半合成的方法来把喜树碱转化成各种有关的类似物，例如托普泰肯，其是以天然产生的喜树碱作为原料。例如，在 1990. 9. 28 申请的并让按授权通知号 1992, 6, 17 交费颁证书的 U. S. 系列号 07/589,848 中公开了一种半合成方法从喜树碱或衍生的喜树碱来制备某些 8 - 甲基 - 7 - (氧代丙基) 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) 酮。1990. 9. 28 由 P. Burk 等人申请的 U. S. 系列号 07/589,643 中公开了一种从喜树碱制备某些水可溶的喜树碱类似物的半合成的方法。目前，得到制备的且工业规模量的喜树碱的仅仅实用的方法是通过萃取在中华人民共和国生长的喜树或在印度生长的灌木 Nothapodytes-foetida 的组织。但是，正如公知的那样，依据这样的天然资源有某些固有的缺点，包括非常高的原料费用（约 \$ 28,000/kg）和缺乏可靠的来源。

通过不同的总的合成方法，也已从易得的物质制备出喜树碱。最近，在 J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 5863 - 5864 中公开了 4 + 1 基的环化，其中基 N-炔丙基化的中间体被分子内环化，形成 B 和 C

环，其形式上是喜树碱前体。但是，一般地所公开的总的合成 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮及特别是喜树碱的路线是后面示于图 1 的两个大的逆合成路线。

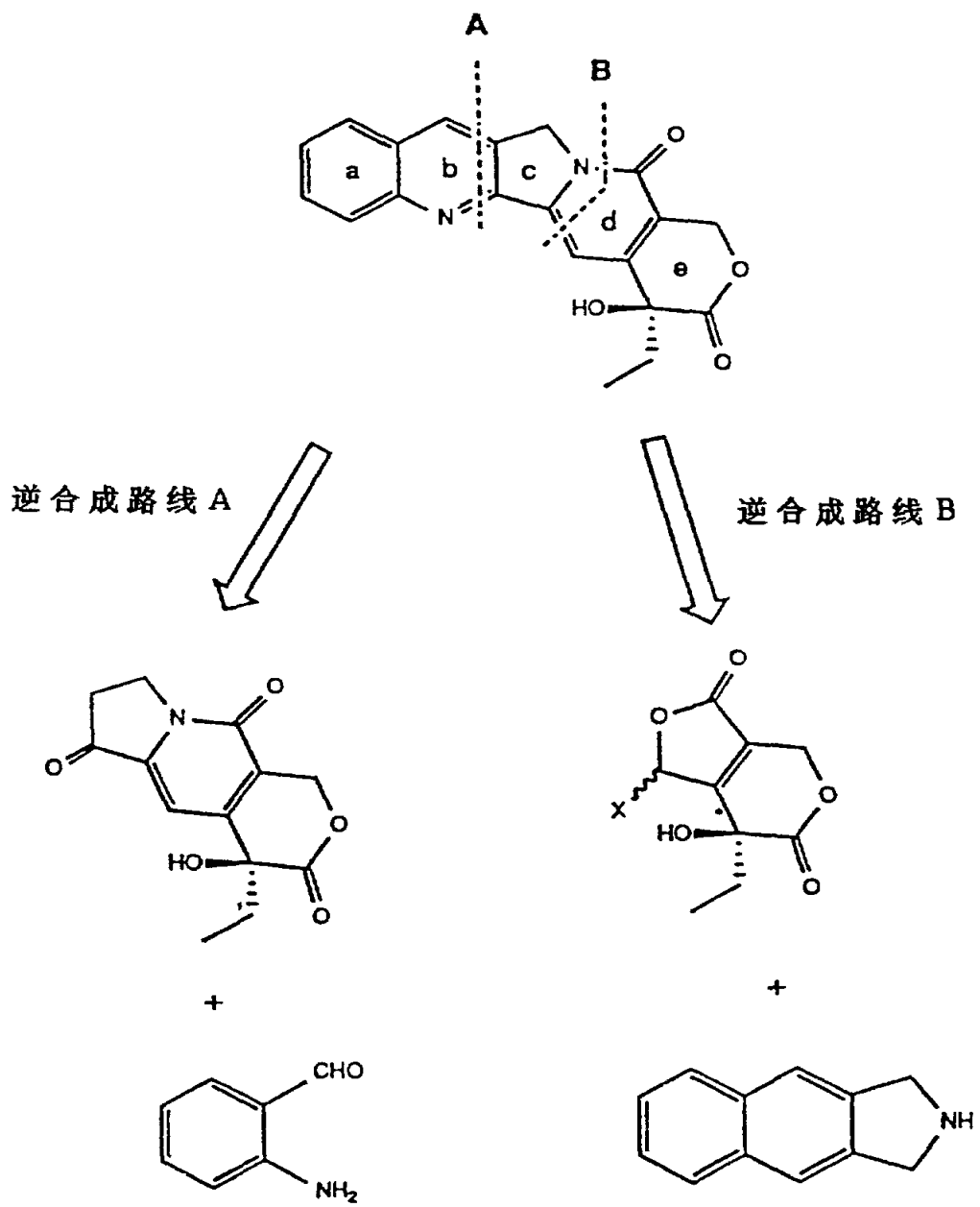


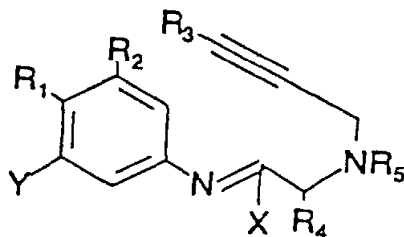
图 1

图路线 A 中，用已知的方法制备三环 C D E 环系，并通过费瑞德兰德喹啉合成法与邻-氨基苯甲醛偶合。这样，用标记 A 的虚线表示关键的键断开的路线。在路线 B 中，分别用已知的方法制备三环 ABC 和双环 D E 环组分，并用两步标准方法偶合，形成 D 环吡啶酮。用标记 B 的虚线表示关键的键断开的路线。在很多情况下，路线 B 的三环 A B C 环片段主要通过需要几个步骤的费瑞德兰德喹啉合成来制备。因此，费瑞德兰德喹啉合成是很多已知方法的基本组成部分。但是，这样的总的合成价值有限，因为它们受到很不利因素的影响：邻氨基苯甲醛难以制备，易于聚合，而且对于喜树碱的 A 和 B 环类似物由商业上可买到的原料来制备需要多步合成。因此，很多这类合成难以实行，并且得到的所需类似物的化学收率很低。取决于多步精心制备的商业可买到的喹啉的其他路线也受到类似不利因素的影响。

本发明提供一种有效的易于做到的合成吡咯并 [3, 4-b] 喹啉、8-甲基-7-(氧代丙基)中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9 (1,1-H)-酮和 1H-吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-3, 14 (4H, 1,2-H)-二酮的总途径，优选是喜树碱类似物的方法。

第一方面，本发明提供一种制备如下化合物的方法，吡咯并 [3, 4-b] 喹啉、8-甲基-7-(氧代丙基)中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9 (1,1-H)-酮和 1H-吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-3, 14 (4H, 1,2-H)-二酮，优选喜树碱类似物，更优选水溶的喜树碱类似物，还更优选托普泰肯 (topotecan) 和伊里诺泰肯 (irinotecan)，最优选托普泰肯，所说的方法包括式 IV 化合物的 N-芳酰亚胺化物 (N-arylimidate) 部分与所述化合物的未活化的乙

炔部分的分子内[4+2]环加成的步骤,式IV的化合物是由式III的化合物(下面所示的图2并且有与式IV的化合物相同的取代基)产生的,式III的化合物是由一般可买到的化合物衍生的。



IV

其中: $X = OH, OAlCl_2, Cl, Br, I, F, OR, OSO_2CF_3$ 或任意好的离去基团或H;

$R_1 = H, OH, \text{或 } OR$, 其中R是酯保护基团;

$R_2 = H, NO_2$, 或被保护的胺功能基;

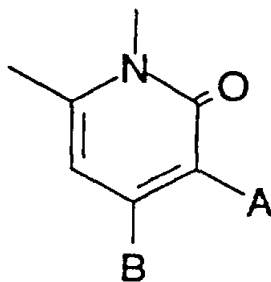
$R_3 = H, C_2H_5$ 或三烷基甲硅烷基;

$R_4 = H$, 或 CH_2COOEt ;

$R_5 = COOMe$ 或甲苯磺酰基; 或

R_4 和 R_5 连在一起形成一个取代的吡啶酮 IIa:

$Y = H$ 或 Y , $R_1 = -OCH_2O-$,



IVa

其中：A = H, COOR, 或用以制备 E 环内酯的羟甲基 (C - 17) 部分的官能团；

B = H, OH, 像卤化物那样的合适的离去基团, 或 O (三氟甲烷磺酸酯) 或制备喜树碱的 E 环内酯部分的 C - (18 - 21) 的官能团。

第二方面, 本发明也提供制备如下化合物的方法: 7 - (1, 1 - 双 - 烷氧基羰基) 丙基 - 8 - 甲氧基羰基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮、8 - 甲基 - 7 - (氧代丙基) 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮和 1H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 14 (4H, 12H) - 二酮, 优选喜树碱类似物, 更优选水溶的喜树碱类似物, 还更优选托普泰肯和伊里诺泰肯, 最优选托普泰肯, 所说的方法包括由 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮得到的乙烯基三氟甲烷磺酸酯(vinyl triflate) 与叔丙二酸阴离子偶合的步骤, 以制备 7 - (1, 1 - 双烷氧基羰基) 丙基 - 8 - 甲氧基羰基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮。如在本申请的别处所介绍的, 该生成的 7 - (1, 1 - 双 - 烷氧基羰基) 丙基 - 8 - 甲氧基羰基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮可以很方便的加工成 1H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 14 (4H, 12H) - 二酮或 8 - 甲基 - 7 - (氧代丙基) 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮。

第三方面, 本发明也提供一种制备如下化合物的方法: 吡咯并 [3, 4-b] 喹啉、8 - 甲基 - 7 - (氧代丙基) 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (11H) - 酮和 1H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并

[1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮, 优选喜树碱类似物, 更优选水溶的喜树碱类似物, 还更优选托普泰肯和伊里诺泰肯, 最优选托普泰肯, 所说的方法包括如下步骤:

(a) 式 IV 化合物的 N - 芳基酰亚胺化物(N-arylimidate) 部分与所述化合物的未活化的乙炔部分的分子内[4+2] 环加成, 得到在C-2 被 乙酸酯取代的吡咯并[3, 4 - b] 喹啉;

(b) 环化该 2 - (乙酸酯) - 取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉, 形成 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛苕并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮;

(c) 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛苕并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮的 7 - 三氟甲烷磺酸酯衍生物与叔丙二酸阴离子偶合, 生成在 C - 7 被 (烷基) 丙二酸二酯取代的 5, 6 - 二氢中氮茛苕并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮;

(d) 把 7 - (1, 1 - 双 - 烷氧基羰基) 丙基 - 5, 6 - 二氢中氮茛苕并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮转化成内酯 E 环的 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛苕并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮, 优选喜树碱类似物。

第四方面, 本发明也提供一种制备其缺少内酯 E 环的喜树碱类似物, 优选 8 - 甲基 - 7 - (氧代丙基) 中氮茛苕并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮, 最优选麦皮星和麦皮星酮的方法, 所述的方法包括如下步骤:

(a) 式 IV 化合物的 N - 芳基酰亚胺化物(N-arylimidate) 部分与所述化合物的未活化的乙炔部分的分子[4+2] 环加成, 得到在C-2被乙酸酯取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉;

(b) 2 - 取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉环化, 形成 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮;

(c) 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮的 7 - 三氟甲烷磺酸酯衍生物与叔丙二酸阴离子偶合, 形成在 C - 7 被 (烷基) 丙二酸二酯取代的 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮;

(d) 把 7 - (1, 1 - 双 - 烷氧基羰基) 丙基 - 8 - 甲氧基羰基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮转化成内酯 E 环的 1 H - 吡咯并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮, 优选喜树碱类似物;

(e) 用压出的二氧化碳打开所述喜树碱类似物的 E 环, 根据选择的终止步骤, 得到缺少内酯 E 环的喜树碱类似物, 优选 8 - 甲基 - 7 - (氧代丙基) 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮, 最优选麦皮星酮;

(f) 用氢化物源如氢硼化钠还原麦皮星酮, 得到麦皮星。

第五方面, 本发明根据选择的终止步骤, 提供一种总的合成如下化合物的方法: 4 - 乙基 - 4 - 羟基 - 9 - 甲氧基 - 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮, 更通常叫做 1 0 - 甲氧基喜树碱, 4 - 乙基 - 4, 9 - 二羟基 - 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮, 更通常叫做 1 0 - 羟基喜树碱, 以及 1 0 - [(二甲基氨基) 甲基] - 4 - 乙基 - 4, 9 - 二羟基 - 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮, 更通常叫做托普泰肯, 所述的方法包括如

下步骤：

(a) 在如下所述的极性溶剂中，在如下的温度下，在如下的试剂存在下，加热式 III (例如 VII) 的化合物，得到在 C-2 被乙酸酯取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉，所述的极性溶剂优选二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、1, 2-二甲氧基乙烷，四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮或 N-甲基吡咯烷酮，最优选乙腈；所述的温度为约 20 °C - 85 °C，优选约 60 - 85 °C，最优选在乙腈的回流温度；所述的存在的试剂为强烷基化剂或能够转化酰胺成为其相应的 O-烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯、亚氮卤(imidoyl halide) 的试剂或能够引发环化脱水的强酸(如氯化铝)，优选三氟甲烷磺酸酐、硫酸二甲酯、四氟硼酸烷基氧鎓、氯化铝、O-苄基三氯乙酰亚胺化物(O-benzyltrichloroacetimidate)、三苯基膦(triphenylphosphine) / 四氯化碳、或三苯基膦(triphenylphosphine) / 四溴化碳，最优选四氟硼酸三甲基氧鎓；

(b) 用由 HBr 饱和的乙酸水解步骤 (a) 生成的 C-2 取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉的氨基甲酸酯官能团，得到三环胺；

(c) 所述三环胺与单烷基丙二酰氯，优选单甲基丙二酰氯偶合，得到丙二酸二酯的半酰胺；

(d) 在碱存在下，使所述二酯进行迪克曼缩合，得到四环烯醇；

(e) 形成所述的四环烯醇的乙烯基三氟甲烷磺酸酯(vinyl triflate)，并使所述的三氟甲烷磺酸酯与叔丙二酸阴离子偶合，形成(1, 1-二叔丁氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-5, 6-二氢中氮茚并[1, 2-b]喹啉-9(11H)-酮；

(f) 在 5, 6 键除去 1, 2 氢，得到 7-(1, 1-双-烷氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-中氮茚并 [1, 2-b] 喹啉-9(11H)-酮；

(g) 8 - 甲氧基羰基基团还原，接着在 C - 7 二酯基团水解脱羧，并且内酯形成，得到 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮；

(h) 使叔醇 α 到所述产物的 E 环羰基上，得到 1 0 - 甲氧基喜树碱；

(i) 所述的 1 0 - 甲氧基喜树碱的甲醚裂开，得到 1 0 - 羟基喜树碱；和

(j) 通过与 N, N, N', N' - 四甲基二氨基甲烷 (BDAM) 反应，烷基化所述 1 0 - 羟基喜树碱的 9 - 位，得到托普泰肯。

此处及整个该申请中，术语“喜树碱”包括喜树碱和根据 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮环体系的结构的其他任意的衍生物。术语“吡咯并 [3, 4-b] 喹啉”、“中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮”和 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮一般系指基于这些环系的化合物。术语“喜树碱类似物”包括如上所定义的喜树碱，也包括其中 E 环已被其他官能团取代的喜树碱的衍生物。术语“酯保护基”定义为包括 C₁ - C₆ 烷基以及烯丙基。苄基、苯基和 β , β , β - 三氯乙基、术语“胺保护基”定义为包括烷基和芳基磺酸酯，普通烷基如甲基、乙基、 β , β , β - 三氯乙基、烯丙基、叔丁基和苯基的氨基甲酸酯，酰胺如乙酰胺和丙酰胺，以及普通的烷基如甲基和苄基。术语“三烷基甲硅烷基”定义为包括三甲基、三乙基、三异丙基和三丙基甲硅烷基以及苯基二甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基。

本发明提供一种制备如下化合物的方法：吡咯并 [3, 4-b] 喹啉、

8-甲基-7-(氧代丙基)中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮和1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮,优选喜树碱类似物,更优选水溶的喜树碱类似物,还更优选托普泰肯和伊里诺泰肯,最优选托普泰肯,该方法包括由式III的原料产生的式IV化合物的N-芳基酰亚胺化物(N-arylimidate)部分与所述化合物的未活化的乙炔部分的分子内的[4+2]环加成。图2说明本发明方法的一个实施方案,其中式IV化合物的R₄和R₅不连到一起形成式IVa的吡啶酮。

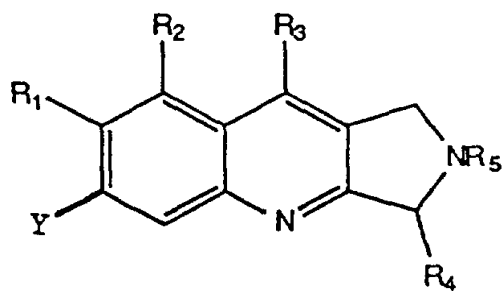
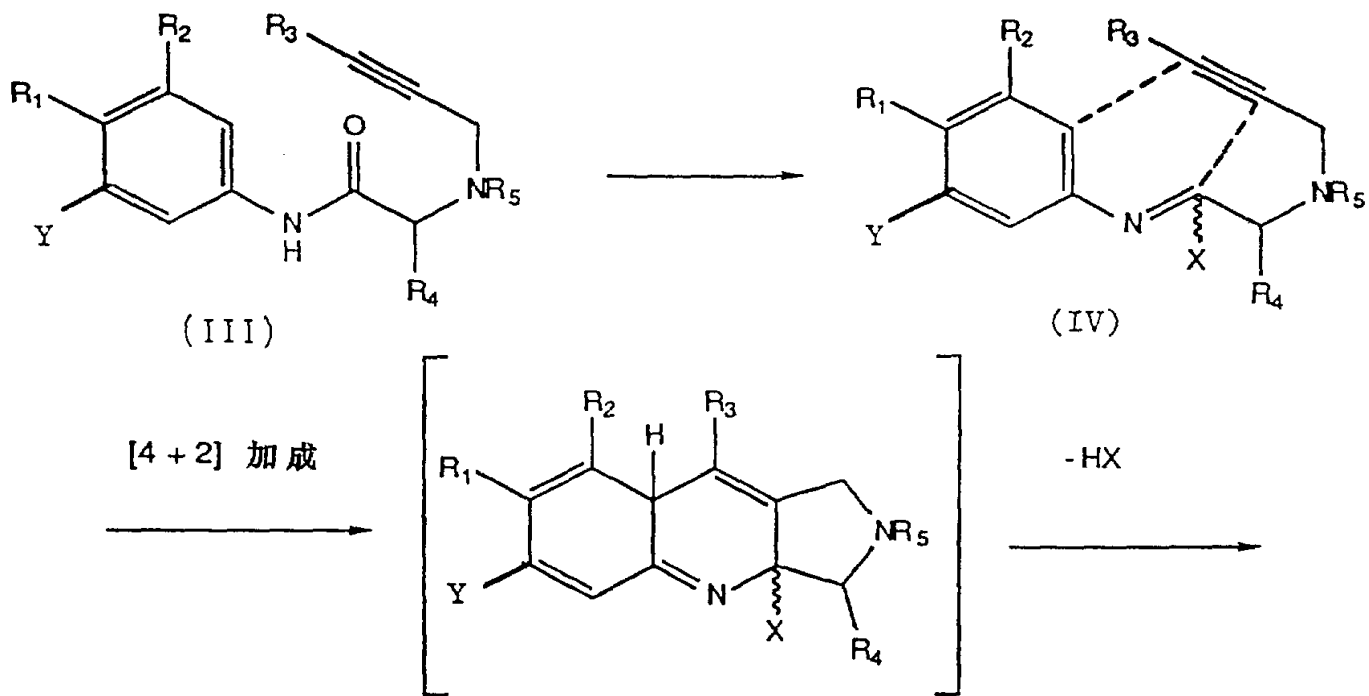


图 2

X, R₁ - R₅ 和 Y 的定义如式 IV 所述

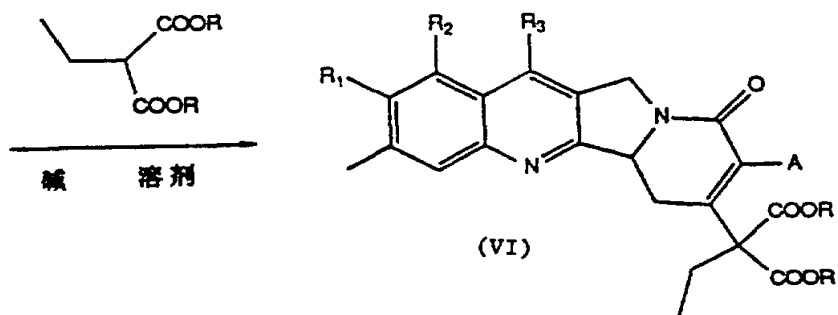
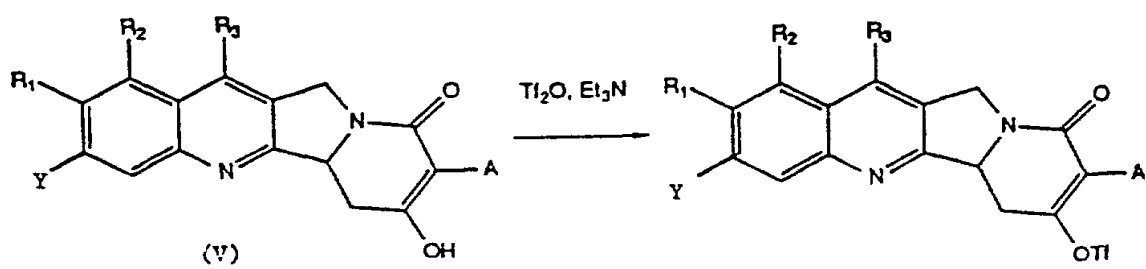


图3

表 I 说明由本发明的方法制得的代表性的化合物和中间体。

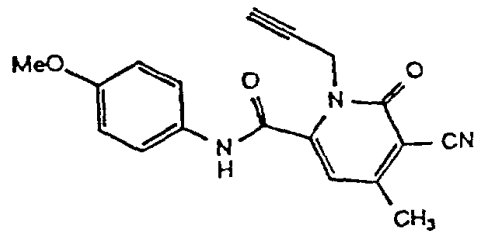
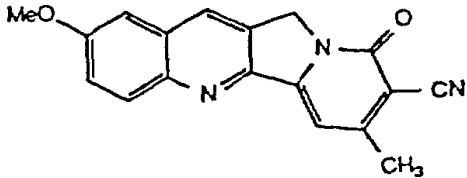
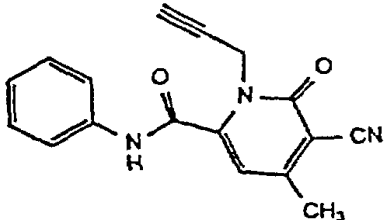
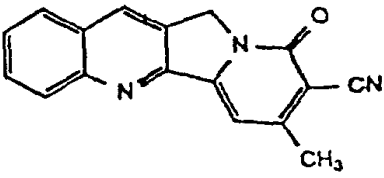
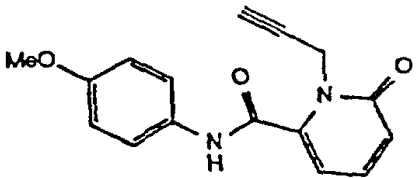
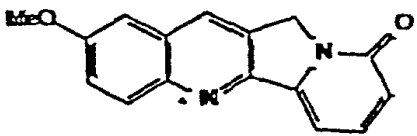
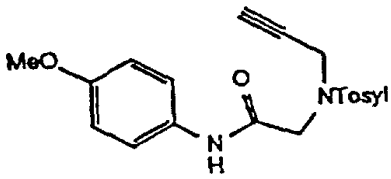
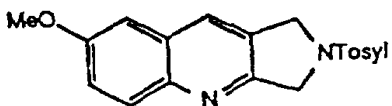
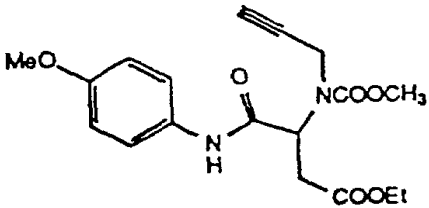
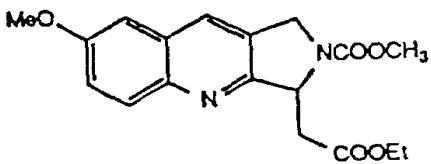
作用物	分离的产率	产物
	82%	
	35%	
	65%	
	72%	
	60%	

表 I

将式 III 的起始物料在下述极性溶剂中，在下述温度下，在下述试剂存在下加热，由此产生式 IV 的化合物，然后其进行 [4 + 2] 环加成，得到吡咯并 [3, 4-b] 喹啉，所述的极性溶剂优选二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、1, 2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮或 N-甲基吡咯烷酮，最优选乙腈；所述温度为约 20 - 85 °C，优选 60 - 85 °C，最优选在乙腈的回流温度；所述的试剂为强烷基化剂或这样的能够产生 O-烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯、亚氨卤(imidoyl halide) 的试剂，或这样的能够环化脱水的酰亚胺衍生物，优选三氟甲烷磺酸酐、硫酸二甲酯、四氟硼酸烷基氧鎓、氯化铝、O-苄基三氯乙酰亚胺酯、三苯基膦(triphenylphosine) 四氯化碳、或三苯基膦(triphenylphosphine) 四溴化碳，最优选四氟硼酸三甲基氧鎓。式 IV 的化合物没有分离，但已检测。本发明的方法的产物本身可以药用，例如托普泰肯，或是中间体例如 10-甲氧基喜树碱，用于加工成药用化合物，特别是喜树碱类似物。

本发明也提供一种制备下述化合物的方法：7-(1, 1-双-烷氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-5, 6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9(11H)-酮，8-甲基-7-(氧丙基)中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9(11H)-酮和 1H-吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-3, 14(4H, 12H)-二酮，优选喜树碱类似物，更优选水溶的喜树碱类似物，还更优选托普泰肯和伊里诺泰肯，最优选托普泰肯，所述方法，系指图 3，包括使由 7-羧基-5, 6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9(11M)-酮(V) 得到的乙烯基三氟磺酸酯(vinyltriflate) 与叔丙二酸阴离子偶合制备 7-(1, 1-双-烷氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-5, 6-二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-9(11M)-酮(VI) 的步骤。如在本申请的其

他地方所介绍的，该生成的 7 - (1, 1 - 双 - 烷氧基羰基) 丙基 - 8 - 甲氧基羰基 - 5, 6 - 二氢中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮可以很方便的加工成 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮或 8 - 甲基 - 7 - (氧代丙基) 中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮。

在本发明的一个优选的实施方案中，其举例性的说明示于图 4，原料 (VII) 具有这样的结构 (指图 2 中的式 III)，其中 $R_4 = H$ 或 CH_2COOEt ； $R_5 = COOMe$ 、甲苯磺酰基、苄基、 $COCH_3$ 或 $COCH_2CH_3$ ； $Y = M$ 。本专业的普通技术人员会很容易地了解到，本发明方法的这一实施方案可以很方便地用来通过选择合适的代用的原料及合适的终止步骤提供各种有用的中间体 (吡咯并 [3, 4-b] 喹啉、中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮和 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮) 和产物，优选喜树碱类似物。该方法包括如下步骤：

(a) 式 IV (图 2 中，式 IV 所示的) 的化合物的 N - 芳基酰亚胺化物 (N-arylimidate) 部分与所述化合物的未活化的乙炔部分分子内 [4 + 2] 环加成，得到在 C-2 被乙酸酯取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉， (图 4 中式 VIII 所示) ；

(b) 2 - (乙酸酯) 取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉环化，形成 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮 (例如如图 7) 中的 XII) ；

(c) 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮的 7 - 三氟甲烷磺酸酯衍生物与叔丙二酸阴离子偶合，形成在 C - 7 由 (烷基) 丙二酸二酯取代的 5, 6 - 二氢中氮茛苳并

[1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮 (例如 XIII, 图 7) ;

(d) 把 7 - (1, 1 - 双 - 烷氧基羰基) 丙基 - 5, 6 - 二氢中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮转化为内酯 E 环的 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮, 优选喜树碱类似物 (例如 XVI, 图 7) 。

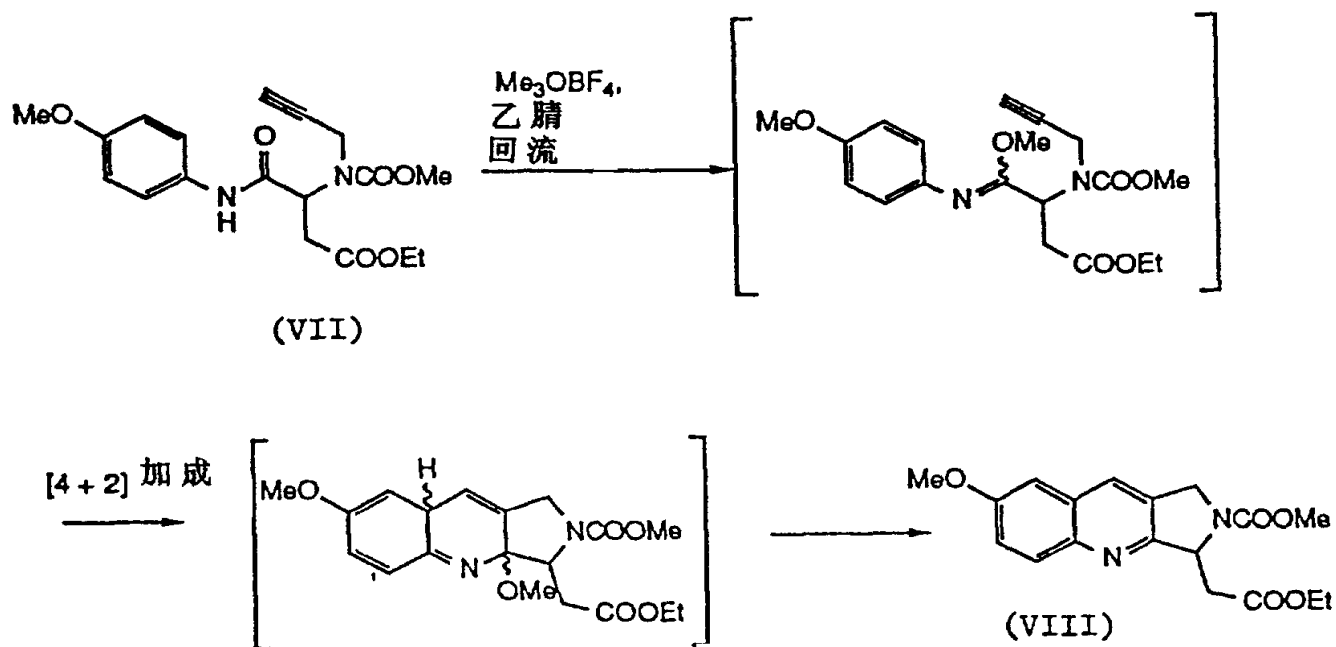


图 4

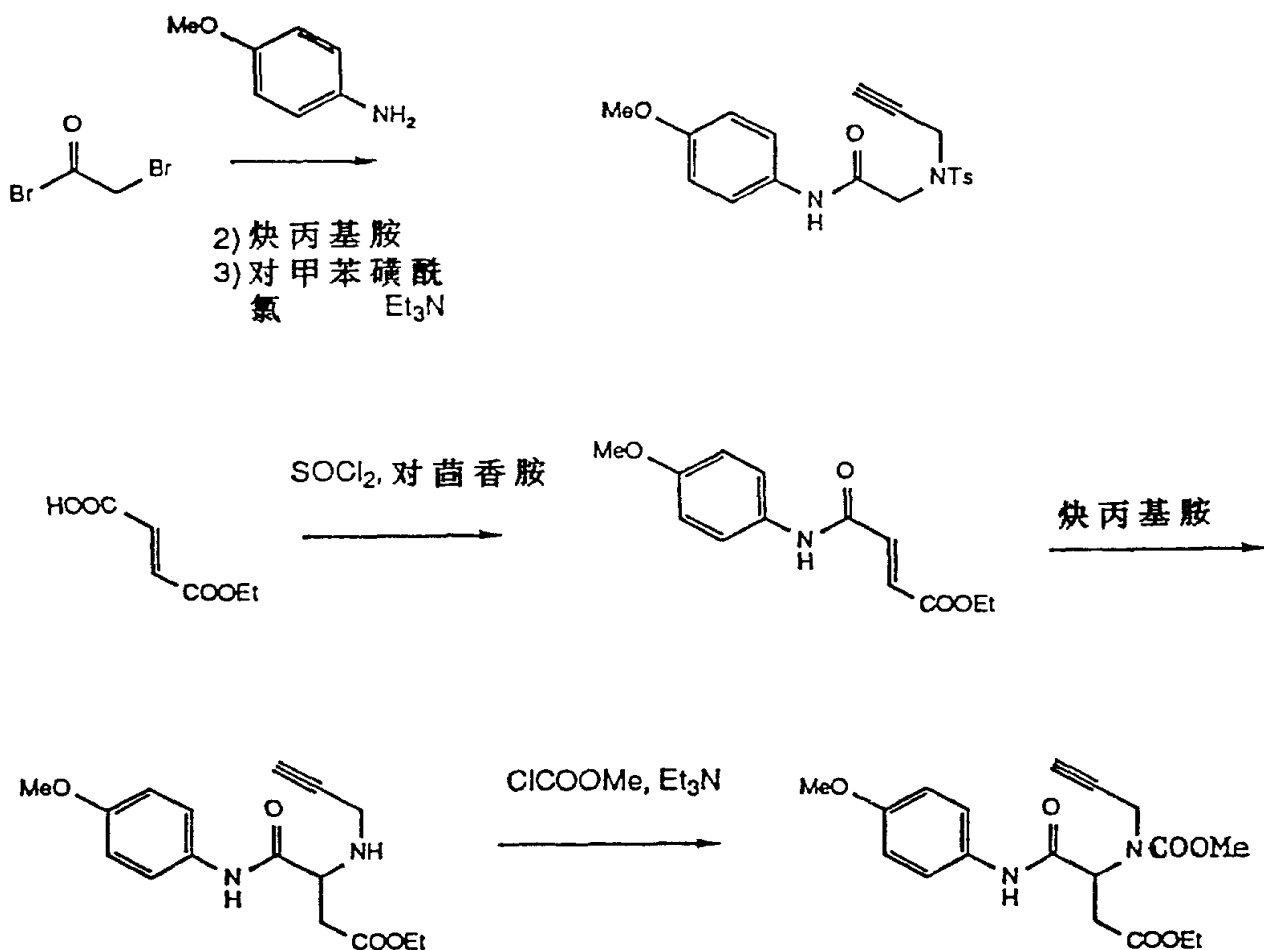


图 5

参考上述实施方案，用已知方法可以很容易制备式 IV 的化合物，例如如图 5 和下面的图 7 的 1 - 3 步骤所示，像在实例（步骤 1 - 3 中的例子。在步骤（a）中，在下述的极性溶剂中，在下述温度下，在下述试剂存在下，式 IV 的酰胺原料进行反应，由此产生式 IV 的化合物，然后其进行 [4 + 2] 环加成，得到取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉，所述的极性溶剂如二氯甲烷、1, 2 - 二氯乙烷、1, 2 - 二甲氧基乙烷、四氢呋喃、N, N - 二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮或 N - 甲基吡咯烷酮，但是优选乙腈；所述温度为约 20 - 85 °C，优选 60 - 85 °C，最优选在乙腈的回流温度；所述试剂为强烷基化剂或能够

转化酰胺成为它的相应的 O-烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯或亚氨基(imidoyl halide)的试剂,例如三氟甲基磺酸酐、硫酸二甲酯、四氟硼酸烷基氧鎓、氯化铝、O-苄基三氯乙酰亚胺酯、三苯基膦(triphenylphosphine)/四氯化碳或三苯基膦(triphenylphosphine)/四溴化碳,优选四氟硼酸三甲基氧鎓。该选择的溶剂、温度范围和烷基化剂用于本申请公开的所有的实施方案。

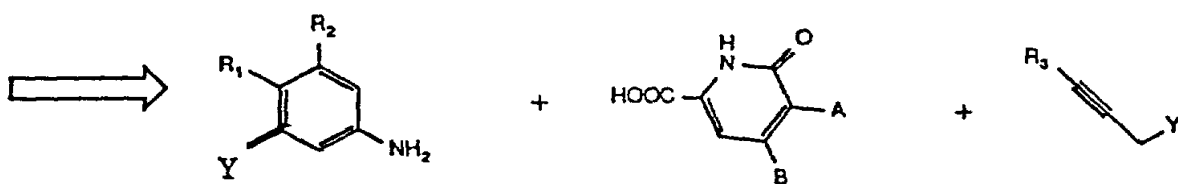
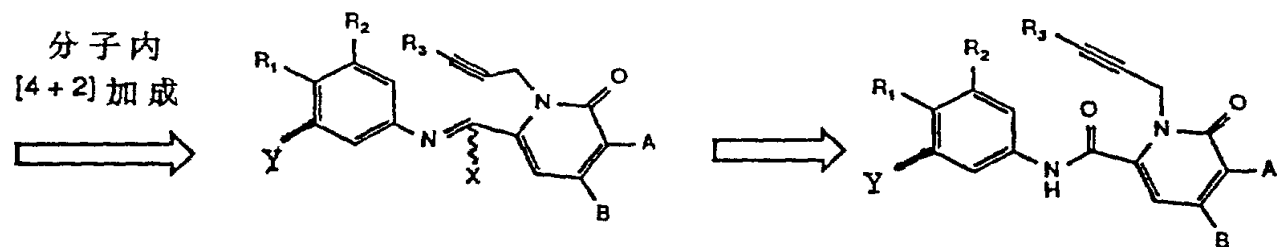
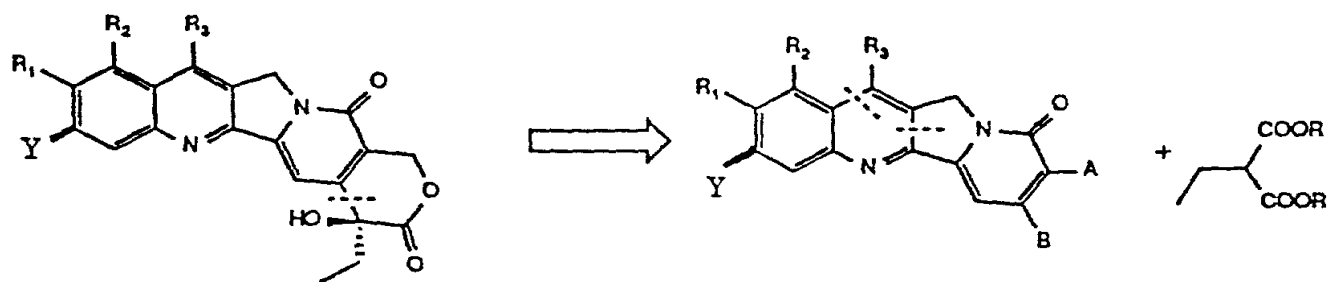
在步骤(b)中,由步骤(a)得到的取代的吡咯并[3,4-b]喹啉环化成7-羟基-5,6-二氢中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮,如下所述。最好用由HBr饱和的乙酸将保护该C-环氮的氨基甲酸酯功能团水解断裂,得到形成的三环胺。然后,该胺在C-环氮与单烷基丙二酰氯,优选单甲基丙二酰氯偶合,得到生成的丙二酸半酰胺。当在碱,优选甲醇盐的存在下,该丙二酸半酰胺进行迪克曼缩合时,形成D环,得到7-羟基-8-甲氧基羰基-5,6-二氢中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮。

当需要合成中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮时,7-羟基-8-甲氧基羰基-5,6-二氢中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮如下进一步反应。在步骤(c)中,7-羟基-8-甲氧基羰基-5,6-二氢中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮的乙烯基三氟甲烷磺酸酯(vinyl triflate)与叔丙二酸阴离子偶合,形成7-(1,1-二叔丁氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-5,6-二氢中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮。在步骤(d)中,该二酯环化,形成内酯E环的中氮茛并[1,2-b]喹啉,优选喜树碱类似物。尤其是,在亚硝酸钠或其他氧化剂如2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)存在下,通过氧化,叔氢 α 的1,2切断到喹啉并氮上,得到类似的中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-

酮，接着在 C - 8 还原甲氧甲酰基变成羟甲基功能团，并且水解 / 去羧化丙二酸二酯，得到生成的 4 - 乙基 - 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮，通过空气氧化，该 4 - 乙基 - 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮可以进一步反应形成叔醇 α 到 E 环羰基，由此，得到喜树碱。

喜树碱可以进一步加工，得到各种喜树碱类似物。例如，用 HBr 使 4 - 乙基 - 4 - 羟基 - 9 - 甲氧基 - 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮 (1 0 - 甲氧基喜树碱) 的甲氧基裂开，产生 1 0 - 羟基喜树碱，其本身就可药用。通过与 N, N, N', N' - 四甲基二氨基甲烷 (BDAM) 反应，1 0 - 羟基喜树碱可以很方便地转化成托普泰肯。例如，通过在我们的最近批准的 U. S. 系列号 07/589,848 中所介绍的方法，本发明方法的喜树碱产物可以进一步转化成为其中 E 环已被某些其他官能团代替的喜树碱类似物，例如麦皮星和麦皮星酮，07/589,848 文献公开了从喜树碱或衍生的喜树碱制备某些 8 - 甲基 - 7 - (氧丙基中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮的半合成方法。

在本发明的另一个优选的实施方案中，其在图 6 中是逆合成的说明，原料是其中 R₄ 和 R₅ 连在一起形成取代的吡啶酮的式 III 的化合物。



对喜树碱的总合成进行的逆合成分析

图6

在另一个优选的实施方案中，本发明提供一种制备喜树碱类似物的方法，该类似物缺少内酯 E 环，优选 8 - 甲基 - 7 - (氧丙基) 中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮，最优选麦皮星 (II b) 和麦皮星酮 (II a)，所说的方法包括如下步骤：

(a) 式 IV 的化合物的 N - 芳基酰亚胺部分与所述化合物的未活化的乙炔部分分子内 [4 + 2] 环加成，得到在 C - 2 被乙酸酯取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉；

(b) 环化该 2 - 取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉，形成 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮；

(c) 7 - 羟基 - 5, 6 - 二氢中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮的 7 - 三氟甲烷磺酸酯衍生物与叔丙二酸阴离子偶合，形成在 C - 7 用 (烷基) 丙二酸二酯取代的 5, 6 - 二氢中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮；

(d) 转化 7 - (1, 1 - 双 - 烷氧基羰基) 丙基 - 8 - 甲氧基羰基 - 5, 6 - 二氢中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮转化为内酯 E 环的 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 3, 1 4 (4 H, 1 2 H) - 二酮，优选喜树碱类似物；

(e) 根据所选择的终止步骤，用压出的二氧化碳打开所述的喜树碱类似物的 E 环，得到缺少内酯 E 环的喜树碱类似物，优选 8 - 甲基 - 7 - (氧丙基) 中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹啉 - 9 (1 1 H) - 酮，最优选麦皮星或麦皮星酮。

最优选的是，根据选择的终止步骤，本发明提供一种总合成如下化合物的方法，如图 7 所示，这些化合物是：4 - 乙基 - 4 - 羟基 - 9 - 甲氧基 - 1 H - 吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛苳并 [1, 2-b] 喹

啉-3, 14 (4H, 12H)-二酮, 较通常叫做10-甲氧基喜树碱, 4-乙基-4, 9-二羟基-1H-吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-3, 14 (4H, 12H)-二酮, 更通常叫做10-羟基喜树碱, 以及10-[(二甲基氨基)甲基]-4-乙基-4, 9-二羟基-1H-吡喃并 [3', 4': 6, 7] 中氮茛并 [1, 2-b] 喹啉-3, 14 (4H, 12H)-二酮, 更通常叫做托普泰肯, 所说的方法包括如下步骤:

(a) 在下述极性溶剂中, 在下述的温度下, 在下述试剂的存在下, 加热式III (例如VI) 的化合物, 产生式IV的化合物, 该化合物进行[4+2] 环加成, 得到在C-2被乙酸酯取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉 (VIII); 所述的极性溶剂优选二氯甲烷, 1, 2-二氯乙烷, 1, 2-二甲氧基乙烷, 四氢呋喃, N, N-二甲基甲酰胺, 乙腈, 丙酮或N-甲基吡咯烷酮, 最优选乙腈; 所述的温度为约20-85℃, 优选约60-85℃, 最优选在约乙腈的回流温度; 所述的试剂为强烷基化剂或是那些能够转化酰胺成为它的相应的O-烷基酰亚胺酯或酰亚胺酯、亚氨卤(imidoyl halide) 的试剂, 或者能够引发环脱水的强酸(如三氯化铝), 优选的是三氟甲烷磺酸酐, 硫酸二甲酯, 四氟硼酸烷基鎓, 氯化铝, O-苄基三氯乙酰亚胺化物(O-benzyltrichloroacetimidate), 三苯基膦(triphenylphosphine) / 四氯化碳或三苯基膦(triphenylphosphine) / 四溴化碳, 最优选四氟硼酸三甲基氧鎓;

(b) 用由HBr饱和的乙酸水解由(a)步骤得到的C-2取代的吡咯并 [3, 4-b] 喹啉的氨基甲酸酯功能团, 得到三环胺(X);

(c) 所说的三环胺与单烷基丙二酰氯. 优选单甲基丙二酰氯偶合, 得到丙二酸二酯的半-酰胺(XI);

(d) 在一种醇盐的存在下, 将所说的丙二酸酯半-酰胺进行迪克

曼缩合，得到四环烯醇（XII）；

（e）形成所说的四环烯醇的乙烯基三氟甲烷磺酸酯（vinyl triflate），并将所说的三氟甲烷磺酸酯与叔丙二酸阴离子偶合，形成7-(1,1-叔丁氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-5,6-二氢中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮（XIII）；

（f）在7-(1,1-二叔丁氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-5,6-二氢中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮的5,6键除去1,2氢，得到7-(1,1-叔丁氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮（XIV）；

（g）7-(1,1-二叔丁氧基羰基)丙基-8-甲氧基羰基-中氮茛并[1,2-b]喹啉-9(11H)-酮的8-甲氧基羰基还原，接着在C-7二酯基水解-脱羧化并形成内酯，得到4-乙基-9-甲氧基-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮（XV）；

（h）形成一个叔醇 α 到所说的4-乙基-9-甲氧基-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮的E环羰基上，得到10-甲氧基喜树碱（XVI）；

（i）所说的10-甲氧基喜树碱的甲酯断裂，得到10-羟基喜树碱（XVII）；和

（j）通过与N,N,N',N'-四甲基二氨基甲烷（BDAM）反应，所说的10-羟基喜树碱的9位烷基化，得到托普泰肯（XVIII）。

像在图5和图7中可以看到的那样，用公知的方法可以从各种很容易得到的原料制备式III（例如VIII）的原料。

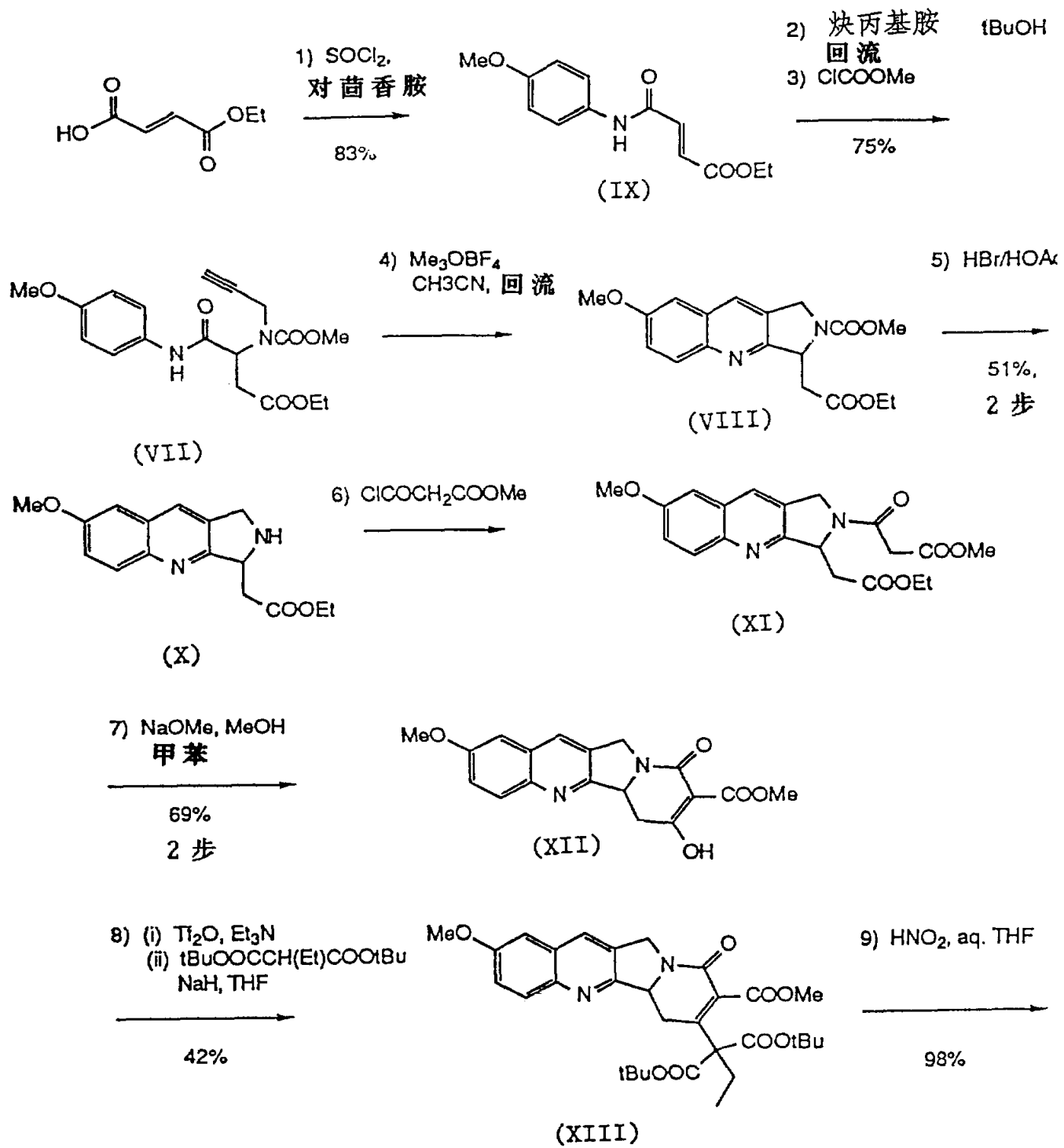
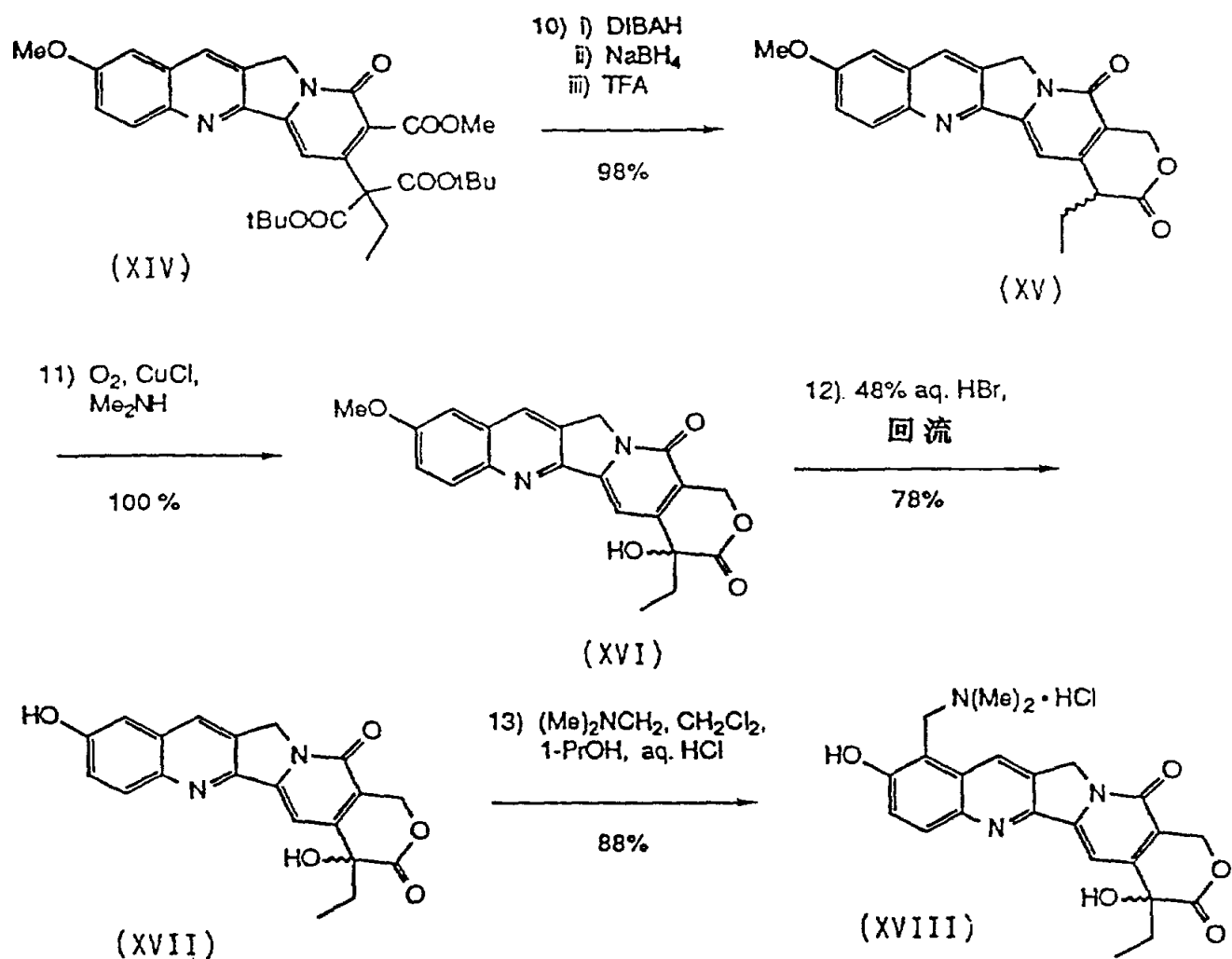


图7



托普泰肯的总合成；1 3步,总收率 5-6 %

图 7(续)

提供托普泰肯总合成的本发明的最优选的方法在下面的实施例中进一步加以说明。

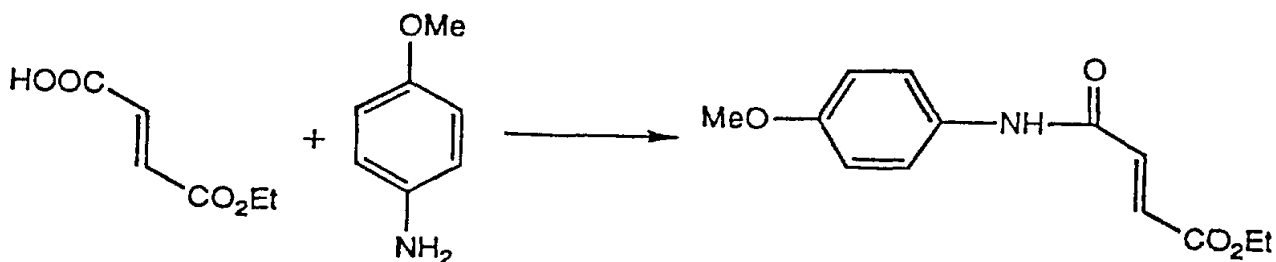
实施例

在下面的合成实施例中，温度是摄氏度（℃）。除非另有说明，所有的原料都是从商业来源得到的。不用进一步详细说明，可以认为本专业熟练的技术人员可以按照前面的介绍，使用本发明到其最宽的范围。所给出的该实施例仅是为了说明本发明，并不认为是以任何的方式限制本发明的范围、这些用作后面的发明人要求的权利要求的参考。

下面的实施例说明本发明的托普泰肯的总合成的最优选的方法。该方法概示于图 7。在实施例中的步骤与图 7 中画出的步骤的序号相一致。

实施例 1

步骤 1



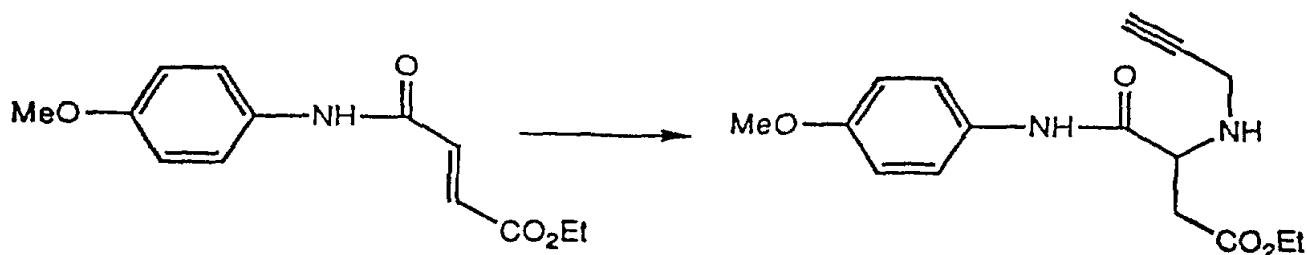
向在二氯甲烷（3000ml）中的富马酸单乙酯（100g，95% 纯度，0.66mol），对茴香胺（90g，99% 纯度，1.1 当量）和 1-羟基苯并三唑（89g，1 当量）的搅拌的悬浮液中加入二甲基氨基丙基乙基碳

化二亚胺 (WSC, 125g, 1 当量)。在 20 °C 将生成的混合物搅拌 16 小时。另外加二氯甲烷 (2000ml), 并将混合物相继用稀释的盐酸水溶液 (10%, 1500ml) 和水 (2×1500ml) 洗涤。蒸发有机层, 得到粗的黄绿色固体, 用 500ml 二乙醚研制并过滤分离, 得到 147g 黄色粉末 (产率 89%)。mp 144-145 °C。

IR (KBr) 3400-3200, 1720, 1699, 1687, 1672, 1651, 1638, 1613, 1556, 1509, 1240, 1163, 843, 830 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 芳族), 6.91, 7.07 (AB, q, $J = 15.3$ Hz, 4H, 烯烃), 7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 芳族), 7.84 (br, 1H, NH); $^1\text{H NMR}$ (δ , MeOD): 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.71, 7.08 (AB, q, $J = 15.3$ Hz, 4H, 烯烃), 6.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, 芳族), 7.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, 芳族); MS m/z 250 (MH^+), 204, 176, 127.

步骤 2



将在叔丁醇 (700ml) 中的富马酸单对甲氧基苯基酰胺单乙酯 (50g, 0.2mol) 和炔丙基胺 (40ml, 3 当量) 的混合物在 100 °C 回流下搅拌 24 小时。把反应混合物冷却到 20 °C, 并在旋转蒸发器上除去溶剂, 将乙酸乙酯 (1500ml) 加到剩下的粘油中, 用盐酸 (10%, 3×500ml) 洗涤生成的溶液。然后通过慢慢地加固体碳酸氢钠使含水的碱性到 PH 为约 8。用乙酸乙酯 (3×500ml) 萃取生成的悬浮液。

将合并的有机层用水 (300ml) 洗涤, 并干燥, 蒸发, 得到黑色半固体, 将其用己烷:乙酸乙酯 (1:1) 处理并过滤。用旋转蒸发器浓缩滤液, 得到棕色油, 其慢慢形成固体。用叔丁基甲醚研制, 该固体可以结晶, 得到白色晶体, mp66-67°C (52.4g, 收率 85.9%)。

IR (KBr) 3400-3200, 2048 1734, 1650, 1605, 1552, 1514, 1464, 1272, 1248, 1178, 1165, 833 cm^{-1} ;

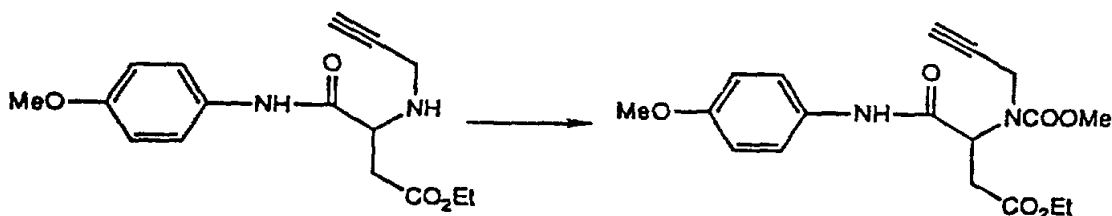
$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.24 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, 炔), 2.81, (AB, q, $J = 16.6, 7.3$ Hz, 1H, CH_2COO), 2.94 (AB, q, $J = 16.6, 4.2$ Hz, 1H, CH_2COO), 3.45, 3.55 (AB, d,d, $J = 17.0, 2.4$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.65 (d,d, $J = 7.3, 4.3$ Hz, 1H, OCCHNH), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 芳族), 7.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 芳族), 9.13 (br, 1H, NH);

MS m/z 305 (MH^+), 259, 217, 182, 154, 123.

由己烷:乙酸乙酯初始过滤得到的作为副产物灰白色固体是 N-炔丙基天冬氨酸 N-对甲氧基苯基酰胺, mp165-166°C。

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 2.30 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, 炔), 2.69, (AB, q, $J = 17.9, 5.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$), 3.09 (AB, q, $J = 17.9, 8.3$ Hz, 1H, CH_2CON), 3.46, 3.70 (AB, d,d, $J = 17.4, 2.4$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.17 (d,d, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 1H, OCCHNH), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 芳族), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 芳族).

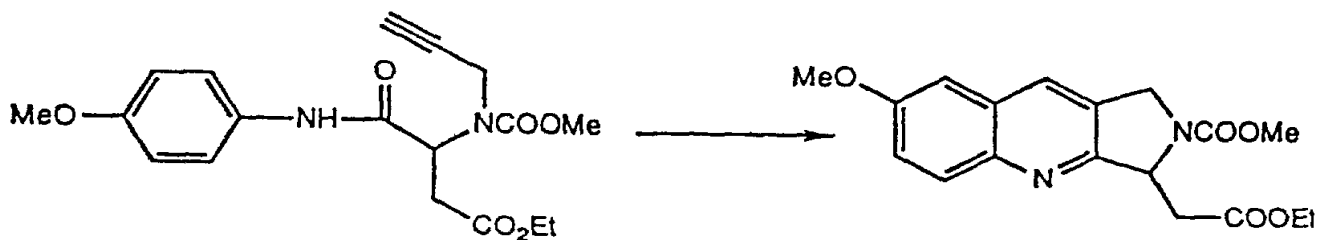
步骤 3



在具有冷却的内部温度保持在 0℃下，向在二氯甲烷（150ml）中的原料胺（44.66g, 0.146mol）和吡啶（15.1g, 1.3 当量）的溶液中滴加纯的氯甲酸甲酯（14.9ml, 1.3 当量）。在 0℃搅拌生成的混合物 30 分钟。另外加二氯甲烷（400ml）到反应混合物中。用盐酸水溶液（10%，2×150ml）和饱和氯化钠溶液（2×150ml）相继洗涤该溶液。在旋转蒸发器上除去有机溶剂，得到棕色油，其用乙醚作洗脱液通过硅胶板（200g）。在旋转蒸发器上浓缩滤液，得到所需的产物（41.46g），收率 78%，其是作为得到的产物。用二乙醚研制，该产物可以重结晶，回收约 95%，得到白色晶体，mp97-98℃。

IR (KBr) 3300, 2120, 1725, 1709, 1687, 1600, 1512, 1463, 1247, 1173, 830 cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.30 (br, 1H, 炔),
 2.89, 3.31 (br, 2H, CH_2COO), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.06, 4.22 (AB, d, $J = 18$, 2.3
 Hz, 2H, CH_2NH), 4.56 - 4.98 (br, 1H, OCCHNH), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H,
 芳族), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 芳族), 7.90 - 8.03 (br, 1H, NH);
 MS m/z 363 (MH^+), 331, 317, 240, 212, 123.

步骤 4



在回流下，将在乙腈（500ml）中的氨基甲酸酯（27.7g, 0.077 mol）和四氟硼酸三甲基氧鎓（40g, 3.5 当量）的混合物搅拌 2.5 小时。冷却到室温后，在连续搅拌下加饱和氯化钠溶液（200ml）。分离有机层，含水相用 3×300ml 乙酸酯萃取。合并的有机相用饱和碳

酸氢钠溶液 (3×300ml) 和饱和氯化钠溶液 (100ml) 洗涤, 干燥并蒸发, 得到黄色半固体, 其用甲醇重结晶, 得到 25.4g 黄色固体, mp132-134℃。

IR (KBr) 1728, 1701, 1623, 1577, 1504, 1451, 1228, 1122, 1029, 825, 769 cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.06, 1.08 (t,t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.80 (br, 2H, CH_2COO), 3.78, 3.80 (s,s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.78 - 4.95 (m, 2H, CH_2NH), 5.29 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, OCCHNH), 7.05 (s, 1H, 芳族), 7.31 (d,d, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H, 芳族), 7.84, 7.88 (s, s, 1H, 芳族), 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 芳族);

MS m/z 345 (MH^+), 317, 299, 285, 271, 257.

步骤 5

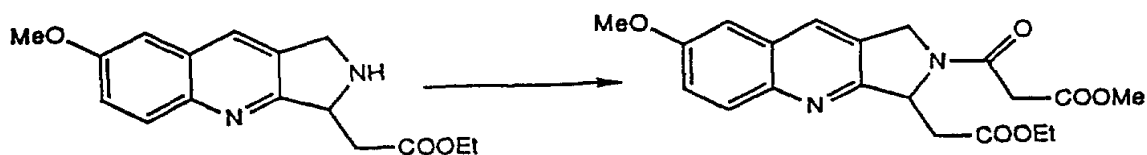


向三环化合物 (25.4g) 中加入用氢溴酸 (129ml) 饱和的乙酸溶液, 在室温搅拌该混合物 24 小时。在旋转蒸发器上除去溶剂, 将 300ml 水加到该残余物中, 混合物用 2×200ml 乙酸乙酯萃取, 并排除有机萃取物。含水相用固体碳酸钠使其为碱性到 $\text{pH} > 10$ 。过滤收集生成的沉淀的固体, 在炉中 ($45^\circ\text{C}/740\text{mm}$) 干燥, 得到 8.98g 产物。过滤后得到的含水相进一步用 3×400ml 二氯甲烷萃取, 干燥有机相并蒸发, 得到一种黑油, 向该黑油中加乙酸乙酯 (100ml), 用稀盐酸溶液 (3%, 3×100ml) 洗涤生成的混合物。通过加入碳酸氢钠使含水相变碱性到 $\text{pH} > 8$, 然后用二氯甲烷萃取, 干燥并蒸发, 得

到 2.25g 产物，其与第一次分离的固分混合，得到总量为 11.13g 的黄色固体， mp 83-86 $^{\circ}C$ （从未环化的氨基甲酸酯中 2 步，总收率 51%）。

IR (KBr) 3350, 1723, 1622, 1502, 1236, 1183, 1026, 893, 842 cm^{-1} ;
 1H NMR (δ , $CDCl_3$): 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.63 (d,d, $J = 16.5, 9.8$ Hz, 1H, CH_2COO), 3.26 (d, d, $J = 16.5, 2.9$ Hz, 1H, CH_2COO), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, d, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.36 (s, 2H, CH_2NH), 4.84 (d, d, $J = 9.8, 2.8$ Hz, 1H, $OCCHNH$), 7.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 芳族), 7.29 (d,d, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H, 芳族), 7.82 (s, 1H, 芳族), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 芳族);
MS m/z 287 (MH^+), 199.

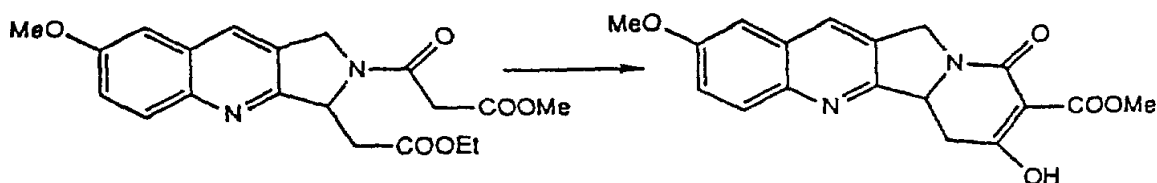
步骤 6



向在二氯甲烷 (250ml) 中的三环胺 (6.98g, 24.4mmol) 的溶液中加入吡啶 (3.0g, eqoride (2.66ml, 95% 纯度, 1.3 当量), 然后滴加纯的, 滴加的速度要以保持内部温度在 0 $^{\circ}C$ 。加完之后, 在 0 $^{\circ}C$ 将该混合物再搅拌 1 小时。加二氯甲烷 (350ml), 生成的溶液用盐酸 (10%, $2 \times 100ml$) 洗涤, 接着用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。干燥有机层并蒸发, 得到 10.4g 重油状粗产物, 其不用提纯就用于下一步反应。通过从 1:1 乙酸乙酯:己烷中重结晶得到分析的样品, 得到白色粉末, mp 114.5-116 $^{\circ}C$ 。

IR (KBr) 1747, 1737, 1654, 1621, 1503, 1441, 1135, 900, 846 cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.24 (dd, $J = 17.2, 3.3$ Hz, 1H, CH_2COO), 3.55, 3.57 (2 x s, 2H, COCH_2COO), 3.78 (s, 3H, COCCH_3), 3.93 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.98, 5.07 (AB, d, $J = 13.6$ Hz, 2H CH_2N), 5.47 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, CHNH), 7.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 芳族), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H, 芳族), 7.88 (s, 1H, 芳族), 7.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 芳族)
 MS m/z 387 (MH^+), 355, 313, 299, 285, 239, 199, 101 .

步骤 7



在室温，向在混合的溶剂（216ml，甲醇：甲苯 = 1 : 5）中的原料（10.4g）的溶液中滴加甲醇钠溶液（在甲醇中 25% 的溶液 7.4ml，1.2 当量）。在 20 °C 搅拌生成的混合物 1 小时。搅拌下加水（250 ml），分离各层，有机层用水萃取。合并的含水相用盐酸（10%）酸化到 $\text{pH} < 2$ 。过滤收集沉淀物，用水洗涤直到用 pH 试纸指示为中性。真空（60°C/740mm）干燥该白色固体，得到 5.73g 产物， $\text{mp} 219\text{-}220^\circ\text{C}$ （2 步收率 69%）。

IR (KBr) 3429, 1673, 1661, 1643, 1623, 1567, 1501, 1450, 1238, 1227, 1377, 1046, 1026, 822 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 2.86 (d,d, $J = 17, 13.6\text{Hz}$, 1H, CH_2COO), 3.31 (d, d, $J = 17, 4.4\text{Hz}$, 1H, CH_2COO), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.75, 5.13 (AB, d, $J = 17\text{Hz}$, 2H, CH_2NH), 5.14 (d, d, $J = 13.5, 4.5\text{Hz}$, 1H, OCCHNH), 7.07 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H, 芳族), 7.36 (d,d, $J = 9.2, 2.8\text{Hz}$, 1H, 芳族), 7.94 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H, 芳族), 7.97 (s, 1H, 芳族) 13.89 (s, 1H, OH);

MS m/z 341 (MH^+), 337, 323, 309, 283, 265.

步骤 8

向在二氯甲烷 (50ml) 中的四环烯醇 (1g, 2.9mmol) 的悬浮液中加入三乙胺 (0.5ml, 1.2 当量)。用干冰-丙酮浴冷却生成的棕色溶液到 -78°C 。滴加纯的三氟甲烷磺酸酐 (0.6ml, 1.2 当量), 加完后, 用冰浴代替干冰-丙酮浴, 在 0°C 搅拌反应混合物另 1 小时, 然后倒入冰水 (100ml) 中。用 $3 \times 100\text{ml}$ 二氯甲烷萃取该混合物。合并的有机相用水 (100ml) 洗涤, 干燥并蒸发, 得到棕色固体, 其直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 2.75, 3.12 (AB, d,d, $J = 15.9, 13.8\text{Hz}$, 1H, CH_2COO), 3.25, 3.48 (AB, d, d, $J = 17.3, 5.3\text{Hz}$, 1H, CH_2COO), 3.82, 3.92 (s, s, 3H, OCH_3), 3.95, 3.96 (s, s, 3H, OCH_3), 4.80, 5.14 (AB, d, $J = 17.8\text{Hz}$, 2H, CH_2NH), 5.39 (d, d, $J = 15.0, 4.5\text{Hz}$, 1H, OCCHNH), 7.11 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H, 芳族), 7.42 (d,d, d, $J = 9.4, 2.9, 2.9\text{Hz}$, 1H, 芳族), 7.99 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H, 芳族), 8.03, 8.04 (s, s, 1H, 芳族).

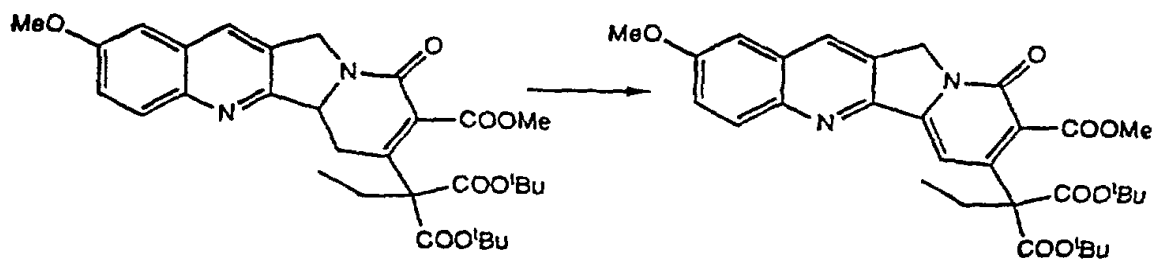
向在 THF (10ml) 中的氢化钠 (132mg, 80% 在矿物油中, 1.3 当量) 的悬浮液中滴加在 THF (10ml) 中的二叔丁基丙二酸乙酯 (1.43g, 2 当量) 的溶液。在 20°C 搅拌生成的混合物 15 分钟, 该

混合物变成透明的溶液，向该溶液中滴加在 THF (50ml) 中的上面得到三氟甲烷磺酸酯。在 20 °C 搅拌形成的暗绿色混合物 1 小时，并倒入含有 2 ml 乙酸的 150ml 冰冷的水中。用 3×150ml 二氯甲烷萃取该混合物，用硫酸镁干燥合并的有机层并蒸发，得到黑色半固体，其用闪蒸色谱 (2:1 己烷:乙酸乙酯作洗脱液) 提纯，得到所需要的产物 (680mg)，收率 41%，分离该产物，其是飞扬性褐色晶体，mp 88-91 °C。

IR (KBr) 1736, 1665, 1623, 1504, 1368, 1130, 1158, 1231, 1253, 832, 726 cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.48, 1.51 (s, s, 9H, CCH_3), 2.05, 2.19 (q, d, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.65 (d, d, $J = 14.2, 14.2$ Hz, 1H, CH_2COO), 3.21 (d, d, $J = 16.4, 4.1$ Hz, 1H, CH_2COO), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.76, 5.14 (AB, d, $J = 16.4$ Hz, 2H, CH_2NH), 5.13 (d, d, $J = 13.9, 4.0$ Hz, 1H, OCCHNH), 7.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 芳族), 7.33 (d, d, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H, 芳族), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 芳族), 7.95 (s, 1H, 芳族);

MS m/z 567 (MH^+), 511, 479, 467, 411, 379, 323.

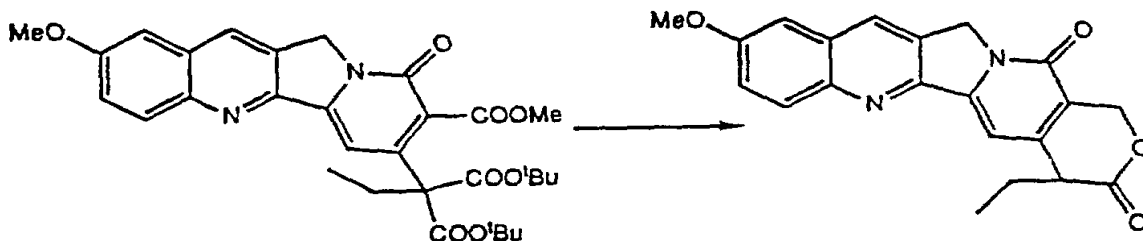
步骤 9



在 65 °C，将原料 (1.84g, 3.25mmol) 和亚硝酸钠 (1.15g, 95% 纯度, 5 当量) 在 39ml 的 10:3 乙酸:水中的混合物搅拌 8 小时。反应混合物冷却到室温并倒入 300ml 冰-水中。用 3×200ml 二氯甲烷萃取混合物用硫酸镁干燥有机层。在旋转蒸发器中浓缩有机层, 得到 1.8g 黄色固体 (98% 粗产物收率), 其纯度足以直接进行下一步反应。从二氯甲烷:己烷中重结晶得到分析的样品, mp198-200°C。

IR (KBr) 1742, 1730, 1649, 1623, 1605, 1510, 1370, 1254, 844, 834 cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.50 (s, 9H, CCH_3), 2.38 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 5.27 (s, 2H, CH_2NH), 7.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 芳族), 7.25 (s, 1H, 芳族), 7.45 (d, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H, 芳族), 8.09 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 芳族), 8.24 (s, 1H, 芳族);
 MS m/z 565 (MH^+), 509, 493, 477, 465, 453, 409, 393, 377, 365, 333.

步骤 10



在 0 °C，向在二甲氧基乙烷 (50ml) 中的原料 (1.24g, 2.2mmol) 的溶液中滴加 DIBAL (11ml, 1.0M 在己烷中, 5 当量)。颜色从黄变成蓝, 最终变成暗褐色。加完后, 在 0 °C 搅拌混合物 1 小时, 并倒入冰水 (300ml) 中。用 3×250ml 二氯甲烷萃取混合物。干燥有机层并蒸发, 得到 1.18g 黄色固体, 向该固体中加 50 ml 的 3:2 甲醇

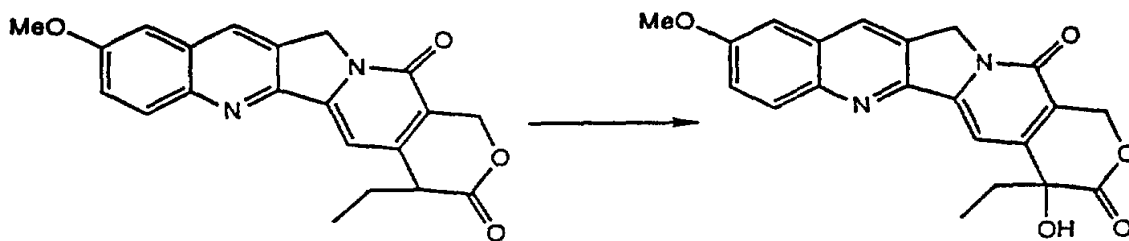
:盐酸。以少量的形式向该搅拌的溶液中加入硼氢化钠 (200mg, 3 当量), 加完后将生成的混合物搅拌 15 分钟。用旋转蒸发器除去溶剂, 在残余物中加稀盐酸 (50ml, 0.4% 溶液)。用 3×100ml 二氯甲烷萃取该混合物。用硫酸镁干燥合并的有机层, 浓缩, 得到黑色固体, 向该固体中加三氟乙酸 (20ml)。在室温搅拌该混合物 1 小时。用旋转蒸发器除去三氟乙酸, 在残余物中加水 50 ml。用 3×100ml 二氯甲烷萃取该混合物, 用硫酸镁干燥合并的有机层, 浓缩, 得到 774mg 粗产物 (收率 98%), 其可直接用于下一步反应。从二氯甲烷:己烷重结晶得到分析的样品, mp259-261°C。

IR (KBr) 1735, 1657, 1604, 1506, 1243, 825cm⁻¹;

¹H NMR (δ, CDCl₃): 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.09 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.61 (t, J = 6.5 Hz, 1H, CHCOO), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 5.27 (s, 2H, CH₂NH), 5.39, 5.56 (AB, d, J = 16.0 Hz, 2H, CH₂OCO), 7.13 (s, 1H, 芳族), 7.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H, 芳族), 7.47 (d, d, J = 19.3, 2.7Hz, 1H, 芳族), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H, 芳族), 8.25 (s, 1H, 芳族);

MS m/z 363 (MH⁺), 333, 319.

步骤 1.1

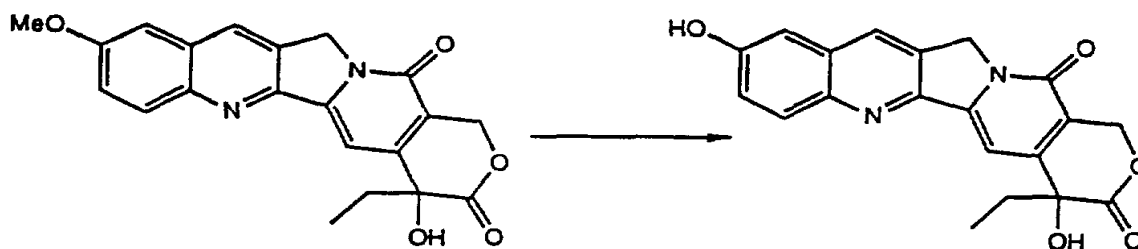


在搅拌下, 向在 60ml N,N-二甲基甲酰胺中的原料 (665mg, 1.84mmol) 的溶液中加入哌啶 3.2ml, 并用氧气鼓泡通过该溶液 6 小时。

用旋转蒸发器除 DMF，得到 680mg 棕色固体，mp278-280℃ (100%)。
像由 HPLC 表明的那样，总面积大于 95% 的粗产物符合所需的产物，
并且按所要求的那样继续进行。

IR (KBr) 3400, 1738, 1656, 1600, 1512, 1267, 1165, 1156, 1105, 825 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (δ , CDCl_3): 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H,
 CH_2CH_3), 3.70 (s, 1H, OH), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 5.28 (s, 2H, CH_2NH), 5.32, 5.76
(AB, d, $J = 15.8$ Hz, 2H, CH_2OCO), 7.17 (s, 1H, 芳族), 7.48 (d, $J = 10.0$ Hz,
1H, 芳族), 7.62 (s, 1H, 芳族), 8.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 芳族), 8.27 (s,
1H, 芳族);
MS m/z 379 (MH^+), 335, 333.

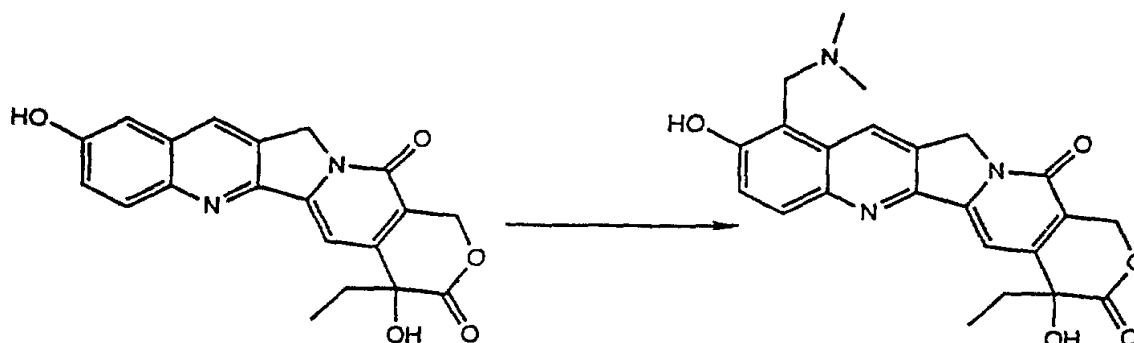
步骤 1 2



在 155℃，将原料 (60mg, 0.16mmol) 和 HBr (48% 溶液, 3
ml) 的混合物回流 2 小时。把反应混合物冷却到室温，加水 50ml，
用二氯甲烷:甲醇萃取混合物。用硫酸镁干燥有机层并浓缩，得到粗
产物，其通过硅胶色谱用氯仿提纯，得到所需产物 (42mg, 收率 72
%)，mp269-272℃，用光谱和色谱分析，其与从天然产生的喜树碱
单独由半合成制备的样品相同。

$^1\text{H NMR}$ (δ , DMSO- d_6): 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.85 (hept, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.22 (s, 2H, CH_2N), 5.40 (s, 2H, CH_2OCO), 7.25 (s, 1H, 芳族), 7.28 (s, 1H, 芳族), 7.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 芳族), 8.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 芳族), 8.45 (s, 1H, 芳族);

步骤 1 3



向在 3 ml 的 2 : 1 二氯甲烷 : 1 - 丙醇中的原料 (20mg, 0.05 mmol) 的溶液中加入 0.05ml (1.5 当量) N, N, N', N' - 四甲基二氨基甲烷 (BDAM), 在室温搅拌该混合物 16 小时。慢慢地加盐酸 (1ml, 在 5ml 1-丙醇 中的 37% 的水溶液), 在室温再搅拌混合物 5 小时。真空除去溶剂, 得到吸湿的棕色半固体, 其用逆相 HPLC (乙腈 : 水 : 三氟乙酸 = 16 : 84 : 15) 提纯, 得到外消旋 SK & F 104864, 从 10 - 羟基喜树碱中得到的收率约 88%。通过与所需产物的代表性样品比较其 NMR 和 MaSS 谱及色谱的特性证实产物是完全相同的。

$^1\text{H NMR}$ (δ , DMSO- d_6): 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.86 (hept, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.84 (s, 6H, NCH_3), 4.72 [s, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 5.28 (s, 2H, CH_2N), 5.41 (s, 2H, CH_2OCO), 6.50 (s, 1H, OH), 7.28 (s, 1H, 芳族), 7.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 芳族), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 芳族), 8.91 (s, 1H, 芳族);
MS m/z 422 (MH^+), 377, 307, 289, 220, 154, 136, 107, 77.

在 1 3 步总的合成中托普泰肯的总收率约 5 - 6%。