



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105164138 B

(45)授权公告日 2017. 11. 07

(21)申请号 201480023999.X

A61K 31/5383(2006.01)

(22)申请日 2014.04.23

A61P 35/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105164138 A

(43)申请公布日 2015.12.16

(30)优先权数据

13165707.4 2013.04.29 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.10.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/058262 2014.04.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/177441 EN 2014.11.06

(73)专利权人 内尔维阿诺医学科学有限公司

地址 意大利米兰

(72)发明人 I·贝里亚 M·卡鲁索 V·卢皮

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 吴宗颐

(56)对比文件

WO 2012/073217 A1, 2012.06.07,

WO 90/10639 A2, 1990.09.20,

WO 98/02446 A1, 1998.01.22,

CN 102159248 A, 2011.08.17,

GB 2247885 A, 1992.03.18,

GB 2296495 A, 1996.07.03,

Luigi Quintieri et al.. "Formation and
Antitumor Activity of PNU-159682, A Major
Metabolite of Nemorubicin in Human Liver
Microsomes".《Clinical Cancer Research》
.2005, 第11卷第1608-1617页.

Dominique Beulz-Riche et al..

"Metabolism of

methoxymorpholinodoxorubicin in rat, dog
and monkey liver microsomes: comparison
with human microsomes".《Fundamental &
Clinical Pharmacology》.2001, 第15卷第373-
378页.

审查员 马冲

(51)Int.Cl.

C07D 498/14(2006.01)

权利要求书3页 说明书42页

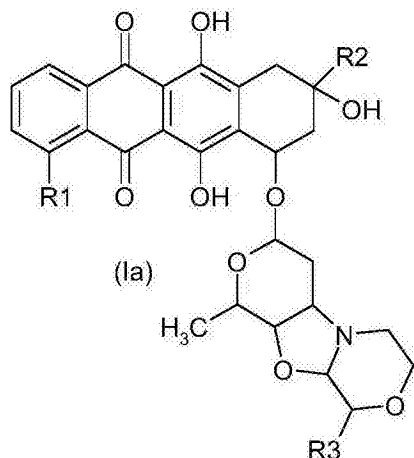
(54)发明名称

新吗啉基蒽环类抗生素衍生物

(57)摘要

本发明涉及具有细胞毒性活性并且用于治
疗例如癌症、细胞增殖性疾病和病毒感染等疾病的
新的吗啉基蒽环类抗生素衍生物。本发明还提
供用于制备这些化合物的方法、包含它们的药物
组合物和使用这类化合物或包含它们的药物组
合物治疗疾病的方法。

1. 式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐,



其中R1是NR4R5,其中R4或R5之一是氢,另一个是氢或选自直链或支链C₁-C₆烷基、NR7R8-C₁-C₆烷基、R6O-C₁-C₆烷基、R7R8N-C₁-C₆烷基羰基、和R6O-C₁-C₆烷基羰基中的基团,

R2为COR9,其中R9为直链或支链C₁-C₄烷基、或者R6O-C₁-C₄烷基,

R3是直链或支链C₁-C₄烷氧基,

R6、R7和R8独立地是氢。

2. 权利要求1的式 (Ia) 的化合物,其选自:

(8S,10S)-1-氨基-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

(8S,10S)-8-乙酰基-1-氨基-6,8,11-三羟基-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

(8S,10S)-8-乙酰基-6,8,11-三羟基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

(8S,10S)-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-1-[(2-羟基乙基)氨基]-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

(8S,10S)-8-乙酰基-1-[(2-氨基乙基)氨基]-6,8,11-三羟基-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;和

(8S,10S)-1-[(2-氨基乙基)氨基]-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮。

3. 药物组合物,包含治疗有效量的权利要求1的式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

4. 权利要求1的式 (Ia) 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

5. 权利要求4所述的用途,其特征在于,所述癌症选自淋巴样谱系的造血系统肿瘤;骨

髓样谱系的造血系统肿瘤；来自间叶细胞的肿瘤；中枢和外周神经系统的肿瘤；以及黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌、卡波西肉瘤和间皮瘤。

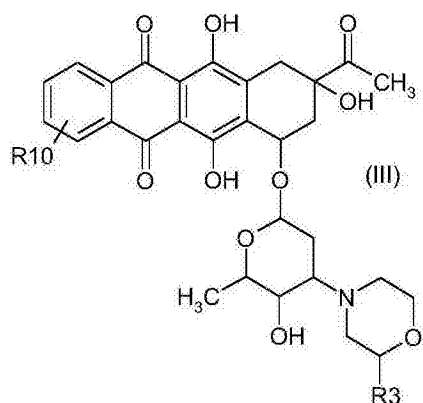
6. 权利要求5所述的用途，其特征在于，所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、和皮肤癌；白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤；骨髓增生异常综合征；纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤。

7. 权利要求6所述的用途，其特征在于，所述白血病选自急性淋巴细胞白血性、急性成淋巴细胞白血性、急性和慢性髓性白血性、以及前髓细胞性白血性。

8. 权利要求1的式(Ia)的化合物的制备方法，该方法包括：

首先使

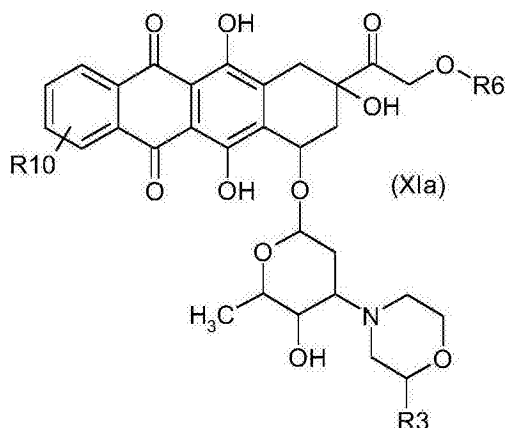
式(III)的化合物



其中R₃如权利要求1中所定义，且R₁₀为R₁或式NR₁₉R₂₀的基团，其中R₁₉和R₂₀独立地是适合的氮保护基，或R₁₉或R₂₀之一是氢，另一个是适合的氮保护基，其中R₁如权利要求1中所定义，

或

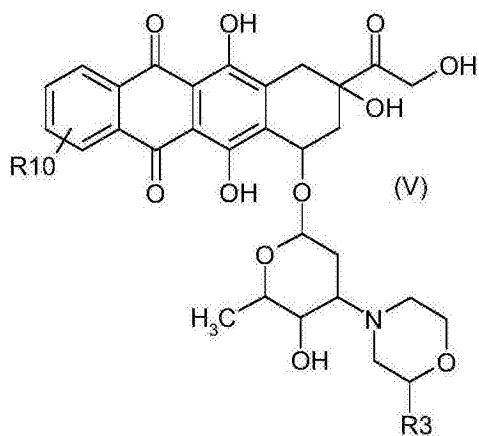
式(XIa)的化合物，



其中R₃和R₁₀如上述定义，R₆如权利要求1中所定义，

或

式(V)的化合物，

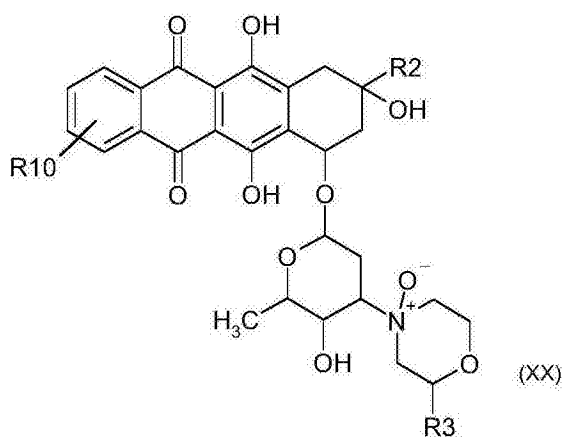


其中R₃和R₁₀如上述定义，

与DMD0反应；

然后，

用氰尿酰氯或铁(II)盐处理得到的式(XX)的化合物，



其中R₃和R₁₀如上述定义，R₂如权利要求1中所定义，且

最终根据期望，除去保护基，得到如上述定义的式(Ia)的化合物，

任选地，通过已知化学反应将第一种式(Ia)的化合物转化成第二种式(Ia)的化合物；
和/或根据期望，将所述式(Ia)的化合物转化成其药学上可接受的盐或将盐转化成式(Ia)的游离化合物。

新吗啉基蒽环类抗生素衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新的吗啉基蒽环类抗生素衍生物、其制备方法、包含它们的药物组合物及其在治疗异常细胞增殖性疾病中的用途。作为实例，本发明的化合物可以用于治疗肿瘤。

背景技术

[0002] 蒽环类抗生素是显示细胞毒性活性的抗生素化合物。几种研究已经显示蒽环类抗生素可以通过许多不同机制操作杀伤细胞，包括：1) 嵌入细胞的DNA，由此抑制DNA-依赖性核酸合成；2) 产生游离基，其随后与细胞大分子反应，导致细胞损伤；或3) 与细胞膜发生相互作用[参见，例如C.Peterson等人”Transport and storage of Anthracycline in experimental systems and human leukemia”in Anthracycline Antibiotics In Cancer Therapy (1982), pp.132-146；和N.R.Bachur, “Free Radical Damage”id.pp.97-102]。由于其细胞毒性活性，所以蒽环类抗生素已经用于治疗众多癌症，例如白血病、乳腺癌、肺癌、卵巢腺癌和肉瘤[参见，例如P.H-Wiernik, in Anthracycline:Current Status and New Developments (1980), p 11]。常用的蒽环类抗生素包括多柔比星、表柔比星、伊达比星和柔红霉素。

[0003] 近年来，已经合成了许多新的高细胞毒性的蒽环类抗生素衍生物。

[0004] 带有育糖部分的C-3' 位上连接的取代的吗啉代环的蒽环类抗生素衍生物已经显示对实验鼠肿瘤[参见：J.W.Lown, Bioactive Molecules, 第6卷, (1988), pp.55-101]和治疗肝细胞癌的临床试验[参见：C.Sessa, O.Valota, C.Geroni, Cardiovascular Toxicology, 第7卷(2), (2007), pp.75-79]中的隐隐可见的抗肿瘤活性。

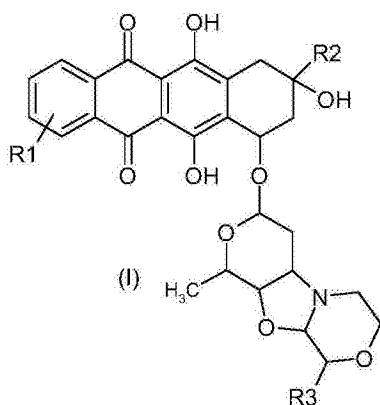
[0005] 申请人为Pharmacia&Upjohn SPA的专利申请W09802446中已经将新的吗啉基蒽环类抗生素衍生物公开为抗癌药，其中吗啉代环育氧原子桥连在糖残基的C-4' 位上。

[0006] 申请人为Farmitalia Carlo Erba Srl的专利申请EP 288268和EP381989中还将4-氨基和4-氟蒽环类抗生素衍生物公开为抗肿瘤药。

[0007] 尽管已经在抗癌研究中做出了努力，但是癌症仍然是隐隐可见和难以捉摸的靶标，因此，仍然需要新的抗癌药。

发明内容

[0008] 本发明涉及式(I)的吗啉基蒽环类抗生素衍生物或其药学上可接受的盐，



[0009]

[0010] 其中：

[0011] R1是卤素或NR4R5；

[0012] R2是任选取代的基团，其选自直链或支链C₂-C₆烷基、NR7R8-C₂-C₆烷基、R6O-C₂-C₆烷基和COR9；[0013] R3是氢、或者直链或支链C₁-C₄烷氧基；[0014] R4和R5独立地是氢、单取代的苄基、二取代的苄基或任选取代的基团，所述基团选自直链或支链C₁-C₆烷基、NR7R8-C₁-C₆烷基、R6O-C₁-C₆烷基、R7R8N-C₁-C₆烷基羰基、R6O-C₁-C₆烷基羰基、R7R8N-C₁-C₆烷基氨基羰基、R6O-C₁-C₆烷基氨基羰基、R7R8N-C₁-C₆烷基磺酰基、R6O-C₁-C₆烷基磺酰基、R7R8N-C₁-C₆烷氧羰基和R6O-C₁-C₆烷氧羰基；或

[0015] R4和R5与所结合的N原子一起形成被R4取代的杂环基；

[0016] R6、R7和R8独立地是氢或任选取代的直链或支链C₁-C₆烷基；[0017] R9是OR6、NR7R8或任选取代的基团，所述任选取代的基团选自直链或支链C₁-C₄烷基、NR7R8-C₁-C₄烷基和R6O-C₁-C₄烷基。

[0018] 本发明还提供合成式(I)的喹啉基蒽环类抗生素衍生物及其异构体、互变体、水合物、溶剂合物、配合物、代谢物、前药、载体、N-氧化物的方法，所述式(I)的喹啉基蒽环类抗生素衍生物通过一种方法制备，该方法由标准合成转化组成。

[0019] 本发明还提供药物组合物，其包含治疗有效量的如上述定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0020] 本发明还提供药物组合物，其包含治疗有效量的式(I)的化合物和一种或多种化疗剂。

[0021] 本发明还提供药物组合物，其包含有效量的式(I)的化合物，其与已知的抗癌治疗组合，例如辐射治疗或化学治疗方案，其与以下药物组合：细胞生长抑制剂或细胞毒性剂、抗生素类药物、烷基化剂、抗代谢药、激素类药物、免疫学药物、干扰素类药物、环氧酶抑制剂(例如COX-2抑制剂)、基质金属蛋白酶抑制剂、端粒酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、抗生长因子受体药、抗HER2药、抗EGFR药、抗血管生成剂(例如血管生成抑制剂)、法尼基转移酶抑制剂、Ras-Raf信号转导通路抑制剂、细胞周期抑制剂、其它CDK抑制剂、微管蛋白结合剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂等。

[0022] 另外，本发明提供包含如上述定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种化疗剂的产品，其作为组合制剂用于同时、分开或依次用于抗癌疗法中。

[0023] 在另一个方面，本发明提供如上述定义的式(I)的化合物其药学上可接受的盐，其

用作药物。

[0024] 本发明还提供如上述定义的式(I)的化合物,其用于治疗癌症、细胞增殖性疾病和病毒感染的方法中。

[0025] 优选地,如上述定义的式(I)化合物用于治疗特定类型的癌症的方法中,所述癌症例如但不限于癌,包括:膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌,包括小细胞肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、和皮肤癌,包括鳞状细胞癌;淋巴样谱系的造血系统肿瘤,包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤;骨髓样谱系的造血系统肿瘤,包括急性和慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病;来自间叶细胞的肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;中枢和外周神经系统的肿瘤,包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;和其它肿瘤,包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌、卡波西肉瘤和间皮瘤。

[0026] 此外,上述定义的式(I)化合物用于治疗以下疾病的方法中:特异性细胞增殖障碍,例如,良性前列腺增生、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、多发性神经纤维瘤、银屑病、与动脉粥样硬化、肺纤维化、关节炎、肾小球肾炎以及术后狭窄和再狭窄相关的血管平滑肌细胞增殖。

[0027] 此外,上述定义的式(I)化合物用于抑制肿瘤血管发生和转移的方法中,以及用于治疗器官移植排斥和宿主抗移植物病的方法中。

[0028] 本发明还提供治疗癌症的方法,该方法包括对有此需要的哺乳动物施用有效量的如上述定义的式(I)的化合物。有此需要的哺乳动物可以是例如人。

[0029] 本发明还提供如上述定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

具体实施方式

[0030] 除非另有说明,本文使用的下列术语和短语是指具有如下含义。

[0031] 所用术语“直链或支链C₁-C₆烷基”意指任何的下述基团:例如,甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

[0032] 所用术语“直链或支链C₁-C₄烷氧基”意指任何的下述基团:例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

[0033] 所用术语“卤素”意指氟、氯、溴或碘。

[0034] 所用术语“单取代的-苄基”意指任意的基团,例如4-甲氧基苄基、4-甲基苄基、4-氟苄基、3-甲氧基苄基、3-甲基苄基、3-氟苄基、2-甲氧基苄基、2-甲基苄基、2-氟苄基等。

[0035] 所用术语“二取代的-苄基”意指任意的基团,例如2,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲基苄基、2,4-二氟苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,3-二甲基苄基、2,3-二氟苄基、2,5-二甲氧基苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-二氟苄基、2-氟-4-甲氧基苄基、2-氟-4-甲基苄基等。

[0036] 所用术语“直链或支链C₁-C₆烷基羰基”意指任意的基团,例如甲基羰基、乙基羰基、正丁基羰基、异丙基羰基等。

[0037] 所用术语“直链或支链C₁-C₆烷氨基羰基”意指任意的基团,例如甲氨基羰基、乙氨

基羰基、正丁氨基羰基、异丙氨基羰基等。

[0038] 所用术语“直链或支链C₁-C₆烷基磺酰基”意指任意的基团,例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丙基磺酰基等。

[0039] 所用术语“直链或支链C₁-C₆烷氧羰基”意指任意的基团,例如乙氧羰基、正丁氧羰基、异丙氧羰基、正丙氧羰基等。

[0040] 本文使用的术语“杂环基”意指饱和或不饱和的5-7元碳环,其中1-3个碳原子可被替代为杂原子,例如氮、氧、硫,其中所述杂原子可以彼此直接连接,氮和硫可以任选地被氧化,氮和硫可以任选被氧化,氮可以任选被季铵化或带有R₄取代基。杂环基的非限制性实例是例如哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、4-甲基哌嗪基、4-乙基哌嗪基等。

[0041] 本文使用的术语“芳基”意指带有1-2个彼此通过单键稠合或连接的环部分的碳环烃类,其中至少1个环是芳族的。本发明的芳基的实例是例如苯基、联苯基、 α -或 β -萘基、二氢萘基等。

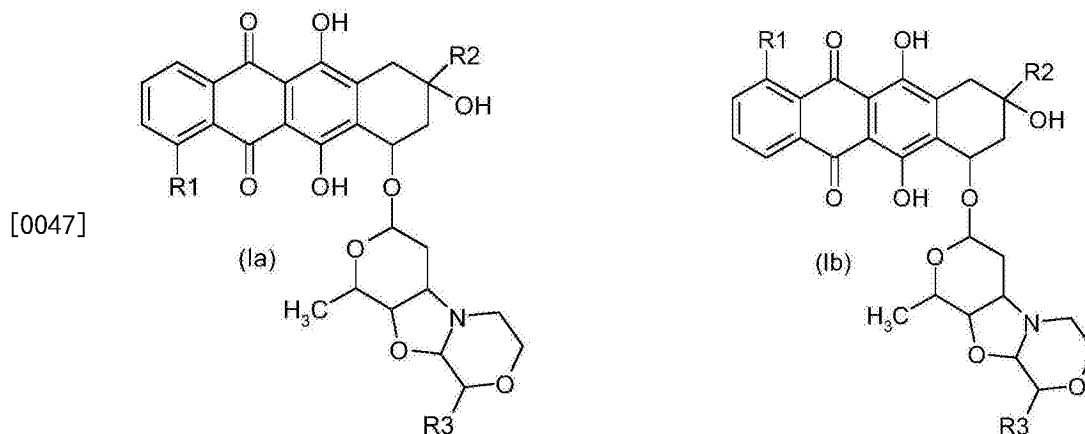
[0042] 术语“离去基团”意指可在取代反应中被另一个基团取代的基团。这样的离去基团在本领域中是公知的,其实例包括但不限于卤离子(氟离子、氯离子、溴离子和碘离子)、叠氮基、磺酸基(例如,任选取代的C₁-C₆烷烃磺酸基,例如甲磺酸基和三氟甲磺酸基、或任选取代的C₇-C₁₂烷基苯磺酸基,例如对甲苯磺酸基),琥珀酰亚胺-N-氧化物、对硝基苯氧基、五氟苯氧基、四氟苯氧基、羧酸基、氨基羧酸基(氨基甲酸基)和烷氧基羧酸基(碳酸基)。对于在饱和碳上的取代,卤离子和磺酸基是优选的离去基团。对于在羰基碳上的取代,例如,卤离子、琥珀酰亚胺-N-氧化物、对硝基苯氧基、五氟苯氧基、四氟苯氧基、羧酸基、或烷氧基羧酸基(碳酸基)可用作离去基团。术语“离去基团”也意指通过消除反应(例如,电子级联反应或螺环化反应)可以脱除的基团。在这种情况下,例如,卤离子、磺酸基,叠氮基、氨基羧酸基(氨基甲酸基)或烷氧基羧酸基(碳酸基)可用作离去基团。

[0043] 术语“氮保护基”是指具有氮原子形成氨基甲酸酯、酰胺、环亚胺、N-烷基和N-芳基胺的基团。这种保护基是本领域众所周知的(参见,例如Green T.W., Wuts P.G.M.; “Protecting groups in organic synthesis”)。氨基甲酸酯保护基的非限制性实例是,例如氨基甲酸甲酯和氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸苄酯(Cbz)、对-硝基苄基等。酰胺的非限制性实例是,例如N-三氯乙酰胺、N-三氟乙酰胺(TFA)等。环亚胺保护基的非限制性实例是,例如N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰基亚胺(Dts)等。N-烷基和N-芳基保护基的非限制性实例是,例如N-烯丙基胺、N-苄胺等。

[0044] 术语“羟基保护基”是指带有氧原子形成醚、酯、环缩醛或缩酮的基团。这种保护基是本领域众所周知的(参见,例如Green T.W., Wuts P.G.M.; “Protecting groups in organic synthesis”)。醚保护基的非限制性实例是,例如烷基醚和苄基醚,例如甲氧基甲基醚(MOM-OR)、四氢吡喃基醚(THP-OR)、烯丙基醚(Allyl-OR)、苄基醚(Bn-OR)、三苯基甲基醚(Tr-OR)等;或甲硅烷基醚,例如三甲基甲硅烷基醚(TMS-OR)、叔丁基二甲基甲硅烷基醚(TBS-OR或TBDMS-OR)、叔丁基二苯基甲硅烷基醚(TBDPS-OR)、二苯基甲基甲硅烷基醚(DPMS-OR)等。酯保护基的非限制性实例是,例如三氟乙酸酯、苯甲酸酯(Bz-OR)和碳酸酯,例如碳酸乙酯等。环缩醛或缩酮保护基的非限制性实例是,例如亚甲基乙缩醛、亚乙基乙缩醛、甲氧基亚甲基乙缩醛等。

[0045] 术语“活性酯”意指其中酯部分的烷氧基是良好的离去基团的官能团。这样的烷氧基的实例包括但不限于琥珀酰亚胺-N-氧化物、对硝基苯氧化物、五氟苯氧化物、四氟苯氧化物、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑、和具有相当的离去能力的基团。未被取代的基于烷基的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、异丙氧基和叔丁氧基不是合格的良好离去基团，因此，甲基酯、乙基酯、异丙基酯和叔丁基酯类不被认为是活性酯类。

[0046] 所用术语“式 (Ia) 的化合物”或“式 (Ib) 的化合物”是指如下所示的化合物：



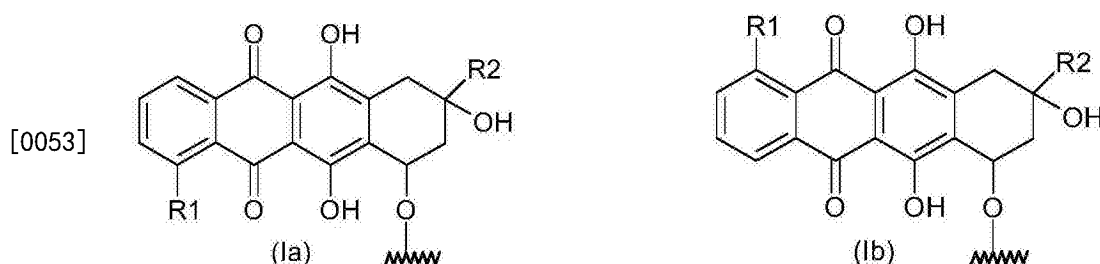
[0048] 其中R1、R2和R3如上述定义。

[0049] 式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐也包括与无机或有机碱形成的盐，所述碱例如为碱金属或碱土金属，特别是钠、钾、钙、铵或镁的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐、非环或环状的胺类。

[0050] 如果在本发明化合物中存在立体异构的中心或另一个异构体中心的形式，所有这样的异构体或异构体的形式，包括对映异构体和非对映异构体，都由本文涵盖。包含立体异构中心的化合物可以以外消旋混合物、对映异构富集的混合物的形式使用，或可以使用公知技术分离该外消旋混合物，并且可以单独使用单个的对映体。在化合物具有不饱和碳-碳双键的情况下，所有的顺式 (Z) 和反式 (E) 异构体都包括在本发明范围内。

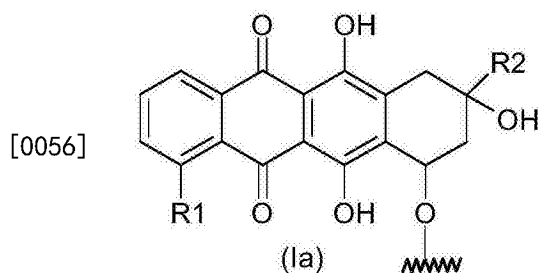
[0051] 在当化合物可以存在互变异构体的形式时，各形式被认为包括在本发明的范围内，无论是存在于平衡状态中还是主要存在于一种形式中。

[0052] 式 (I) 的优选化合物是式 (Ia) 或 (Ib) 的化合物：



[0054] 其中R1是氟或NR4R5，其中R4或R5之一是氢，另一个是氢或任选取代的基团，其选自直链或支链C₁-C₆烷基、NR7R8-C₁-C₆烷基、R6O-C₁-C₆烷基、R7R8N-C₁-C₆烷基羰基、R6O-C₁-C₆烷基羰基、R7R8N-C₁-C₆烷基氨基羰基、R6O-C₁-C₆烷基氨基羰基、R7R8N-C₁-C₆烷氧羰基和R6O-C₁-C₆烷氧羰基。

[0055] 式 (I) 的更优选的化合物是式 (Ia) 的化合物：



[0057] 其中R1是氟或NR4R5,其中R4和R5如上述定义,且

[0058] R2是COR9,其中R9如上述定义。

[0059] 本发明的具体的非限制性优选化合物(化合物)、任选是药学上可接受的盐的形式如下:

[0060] 1) (8S,10S)-8-乙酰基-1-氟-6,8,11-三羟基-10-{[(1S,3R,4aS,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

[0061] 2) (8S,10S)-1-氟-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

[0062] 3) (8S,10S)-1-氨基-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

[0063] 4) (8S,10S)-8-乙酰基-1-氨基-6,8,11-三羟基-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

[0064] 5) (8S,10S)-8-乙酰基-6,8,11-三羟基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

[0065] 6) (8S,10S)-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-1-[(2-羟基乙基)氨基]-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;

[0066] 7) (8S,10S)-8-乙酰基-1-[(2-氨基乙基)氨基]-6,8,11-三羟基-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮;和

[0067] 8) (8S,10S)-1-[(2-氨基乙基)氨基]-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮。

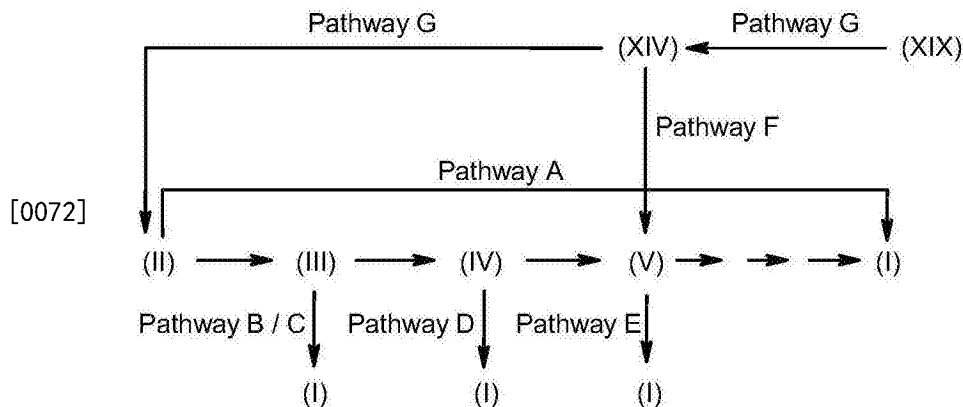
[0068] 关于任何具体的本发明的式(I)化合物,其任选地为药学上可接受的盐的形式,参见实验部分和权利要求。

[0069] 本发明还提供用于制备上述定义的式(I)化合物的方法,所述方法使用下文描述的反应途径和合成方案,采用本领域可利用的技术和容易利用的原料。本发明的某些实施方案的制备描述于以下实施例,但是本领域普通技术人员将认识到,所描述的制备可容易

地被调整以制备本发明的其它实施方案。例如,本发明的非举例化合物的合成可以通过对于本领域技术人员来说显而易见的变更来实施,例如通过适当地保护干扰基团、通过改变成本领域已知的其它适宜的试剂、或通过进行反应条件的常规变更。或者,本文提及的或本领域已知的其它反应会被认为能够适用于制备本发明的其它化合物。

[0070] 根据5种可选的、概述在如下方案1中的途经A-E制备式(I)的化合物;此外,概述在方案1中的还有根据途经F制备式(V)的中间体化合物和根据途经G制备式(II)的原料。

[0071] 方案1

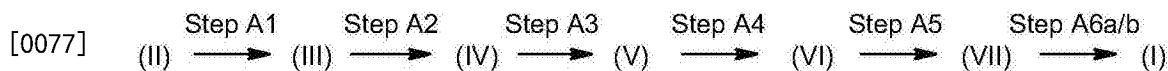


[0073] 其中“Pathway”表示途经

[0074] 途经A

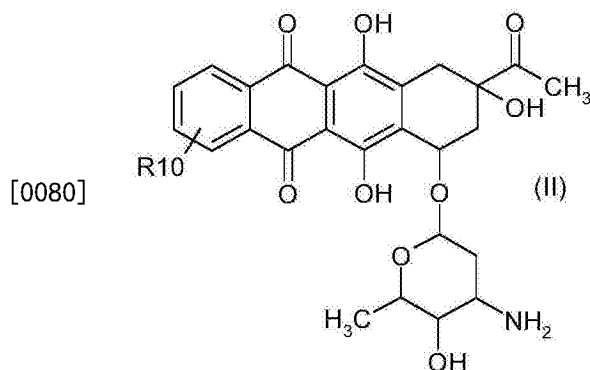
[0075] 可以如下文方案2中所概括的制备式(I)的化合物,其中R1和R3如上述定义,且R2是COR9,其中R9是OR6或NR7R8,其中R6、R7和R8如上述定义。

[0076] 方案2



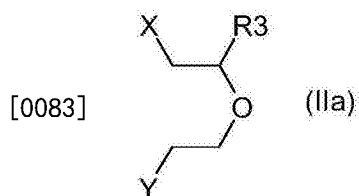
[0078] 因此,本发明的方法包括下列步骤:

[0079] A1) 使式(II)的化合物,



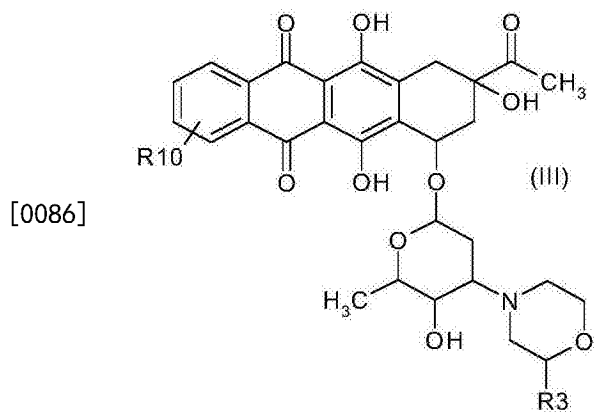
[0081] 其中R10是R1或式NR19R20的基团,其中R19和R20独立地是适合的氮保护基,或R19或R20之一是氢,另一个是适合的氮保护基,且R1如上述定义,

[0082] 与式(IIa)的化合物反应,



[0084] 其中R3如上述定义,且X和Y相同或不同,为离去基团,优选卤素;

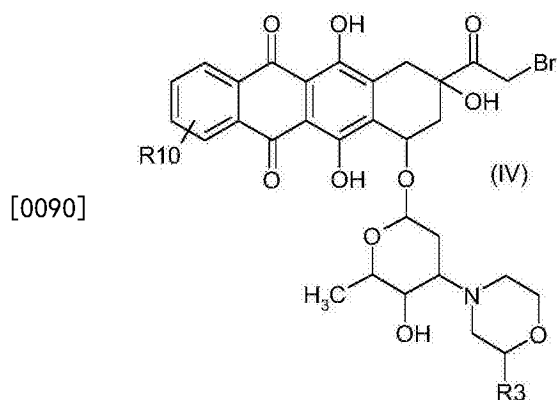
[0085] A2) 使得到的式(III)的化合物,



[0087] 其中R3和R10如上述定义,

[0088] 与原甲酸乙酯和溴反应, 然后加入HBr;

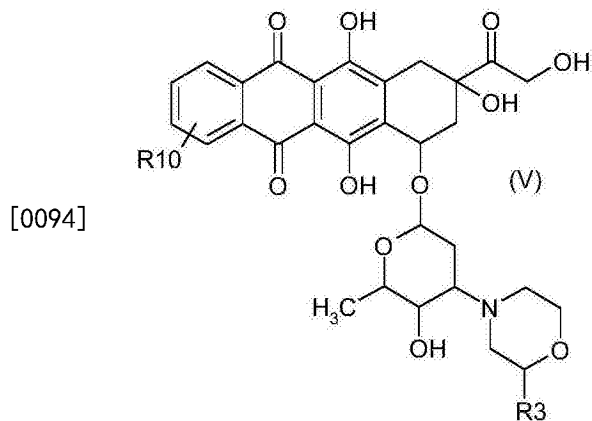
[0089] A3) 使得到的式(IV)的化合物,



[0091] 其中R3和R10如上述定义,

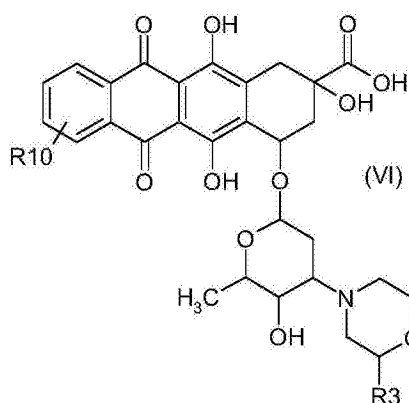
[0092] 与甲酰化试剂反应;

[0093] A4) 氧化得到的式 (V) 的化合物,



[0095] 其中R10和R3如上述定义;

[0096] A5) 使得到的式(VI)的化合物,



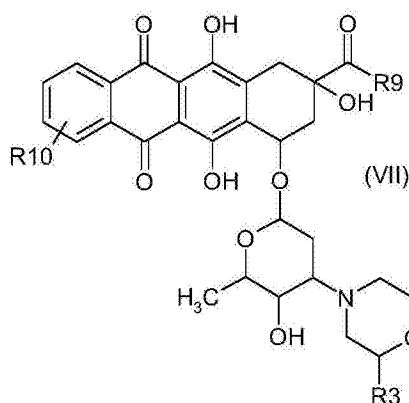
[0098] 其中R3和R10如上述定义,

[0099] 与式(VIa)或(VIb)的化合物反应,

[0100] R6-OH (VIa) ; R7R8NH (VIb)

[0101] 其中R6、R7和R8如上述定义；

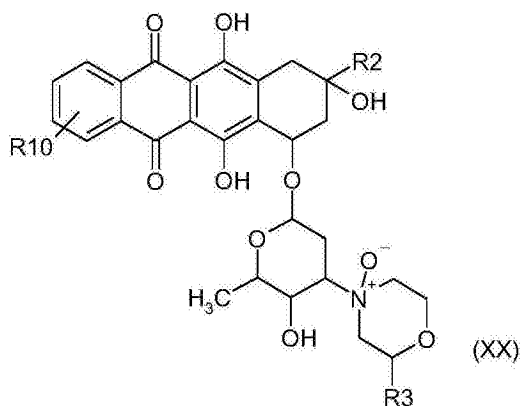
[0102] A6a) 使得到的式(VII)的化合物,



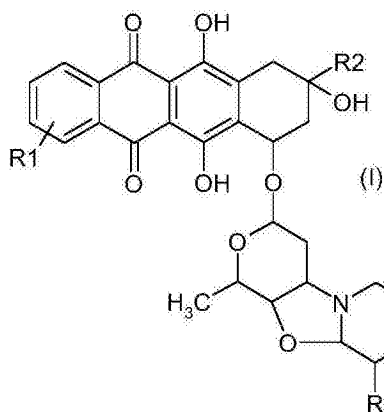
[0104] 其中R3、R10和R9如上述定义,

[0105] 首先与DMDO反应:

[0106] A6b) 然后用氰尿酰氯或铁(II)盐处理得到的式(XX)的化合物,



[0108] 其中R3和R10如上述定义和R2是COR9,其中R9如上述定义,且最终根据期望,除去氮和/或羟基保护基,得到式(I)的化合物,



[0109]

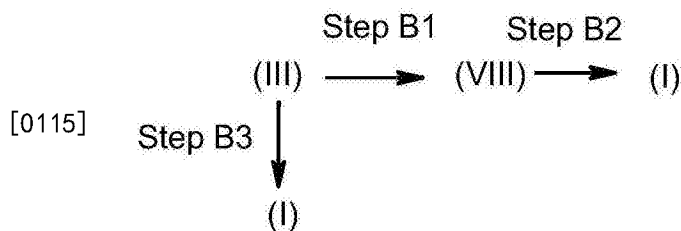
[0110] 其中R1和R3如上述定义,且R2是COR₉,其中R₉如上述定义;

[0111] 任选地通过已知化学反应将第一种式(I)的化合物转化成式(I)的第二种化合物;和/或根据期望,将这种式(I)的化合物转化成其药学上可接受的盐或将盐转化成式(I)的游离化合物。

[0112] 途经B

[0113] 如下文方案3中所概括的制备式(I)的化合物,其中R1和R3如上述定义,且R2是乙基或COCH₃。

[0114] 方案3



[0115]

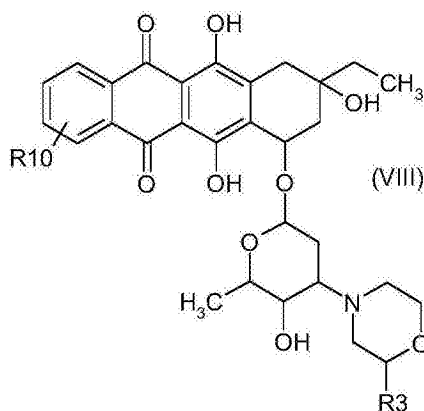
[0116] 因此,本发明的方法包括下列步骤:

[0117] B1) 使如上述定义的式(III)的化合物与式(IIIa)的肼衍生物反应,

[0118] R₁₁-NH-NH₂ (IIIa)

[0119] 其中R₁₁是芳基,优选苯基、4-甲基苯基或4-卤代苯基,且然后还原酰肼;

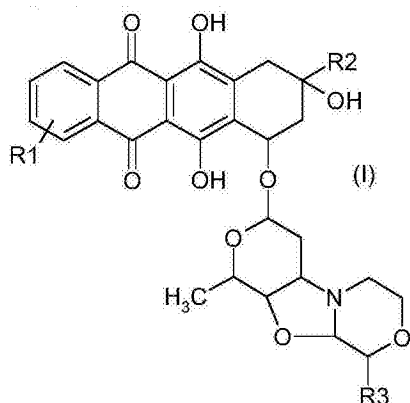
[0120] B2) 使得到的式(VIII)的化合物,



[0121]

[0122] 其中R3和R10如上述定义,在上述步骤A6a)和A6b)中报道的相同条件下反应,

[0123] 得到式(I)的化合物,



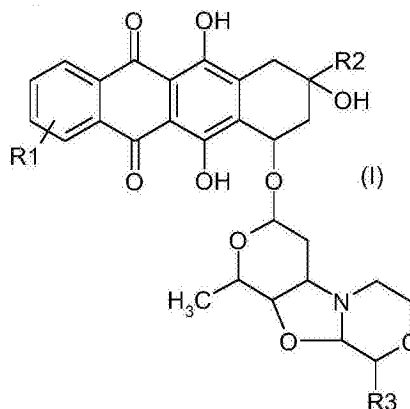
[0124]

[0125] 其中R1和R3如上述定义,且R2是乙基;

[0126] 或

[0127] B3) 使如上述定义的式 (III) 的化合物在上述步骤A6a) 和A6b) 中报道的相同条件下反应,

[0128] 得到式 (I) 的化合物,



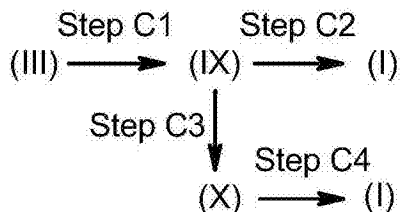
[0129]

[0130] 其中R1和R3如上述定义,且R2是COCH₃;

[0131] 任选地通过已知化学反应将第一种式 (I) 的化合物转化成式 (I) 的第二种化合物;和/或根据期望,将这种式 (I) 的化合物转化成其药学上可接受的盐或将盐转化成式 (I) 的游离化合物。

[0132] 途经C[0133] 可以如下文方案4中概括的制备式 (I) 的化合物,其中R1和R3如上述定义,且R2选自直链或支链C₃-C₆烷基、NR₇R₈-C₃-C₆烷基、R₆₀-C₃-C₆烷基和COR₉,其中R₉是直链或支链C₂-C₄烷基、NR₇R₈-C₂-C₄烷基或R₆₀-C₂-C₄烷基,其中R₆、R₇和R₈如上述定义。

[0134] 方案4



[0135]

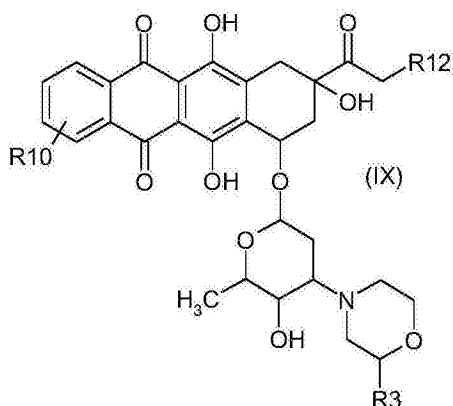
[0136] 因此,本发明的方法包括下列步骤:

[0137] C1) 使如上述定义的式 (III) 的化合物与式 (IIIb) 的化合物反应,

[0138] R12-X (IIIb)

[0139] 其中R12选自直链或支链C₁-C₄烷基、NR₇R₈-C₁-C₄烷基和R₆₀-C₁-C₄烷基,且X是离去基团,优选卤素;

[0140] C2) 使得到的式 (IX) 的化合物,

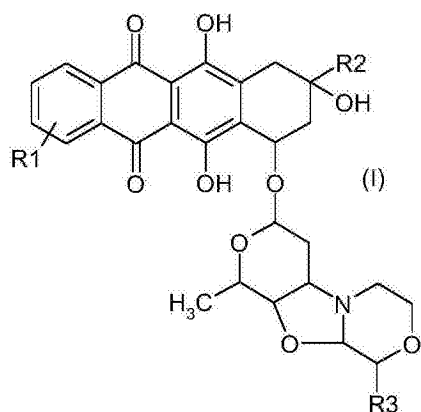


[0141]

[0142] 其中R₃、R₁₀和R₁₂如上述定义,

[0143] 在上述步骤A6a) 和A6b) 中报道的相同条件下反应,

[0144] 得到式 (I) 的化合物,



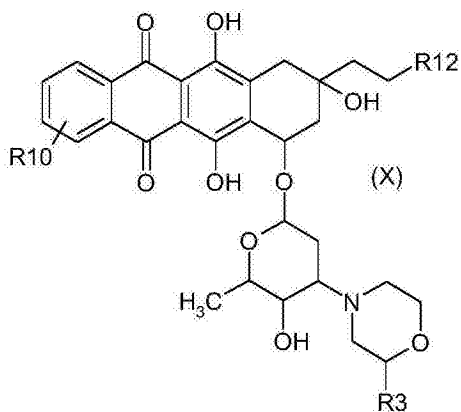
[0145]

[0146] 其中R₁和R₃如上述定义,且R₂是COR₉,其中R₉是直链或支链C₂-C₄烷基、NR₇R₈-C₂-C₄烷基或R₆₀-C₂-C₄烷基,其中R₆、R₇和R₈如上述定义;

[0147] 或者,可选地

[0148] C3) 使如上述定义的式 (IX) 的化合物在上述步骤B1中报道的相同条件下反应;

[0149] C4) 使得到的式 (X) 的化合物,

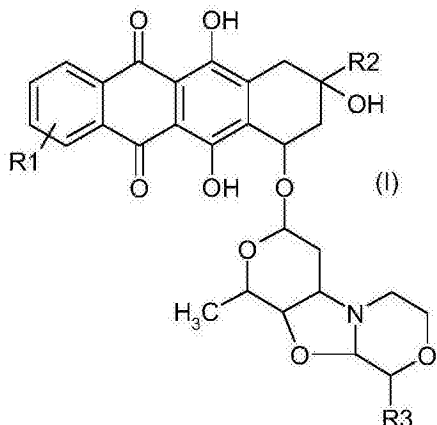


[0150]

[0151] 其中R3、R10和R12如上述定义，

[0152] 在上述步骤A6a) 和A6b) 中报道的相同条件下反应，

[0153] 得到式 (I) 的化合物，



[0154]

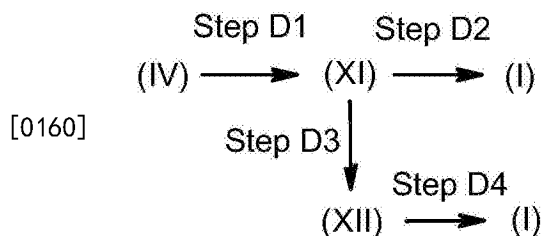
[0155] 其中R1和R3如上述定义，且R2是选自直链或支链C₃-C₆烷基、NR₇R₈-C₃-C₆烷基和R₆O-C₃-C₆烷基的基团，其中R₆、R₇和R₈如上述定义；

[0156] 任选地通过已知化学反应将第一种式 (I) 的化合物转化成式 (I) 的第二种化合物；和/或根据期望，将这种式 (I) 的化合物转化成其药学上可接受的盐或将盐转化成式 (I) 的游离化合物。

[0157] 途经D

[0158] 可以如下文方案5中概括的制备式 (I) 的化合物，其中R1和R3如上述定义，且R2是CH₂-CH₂NR₇R₈、CH₂-CH₂OR₆或COR₉，其中R₉是-CH₂NR₇R₈或-CH₂OR₆，其中R₆、R₇和R₈如上述定义。

[0159] 方案5



[0160]

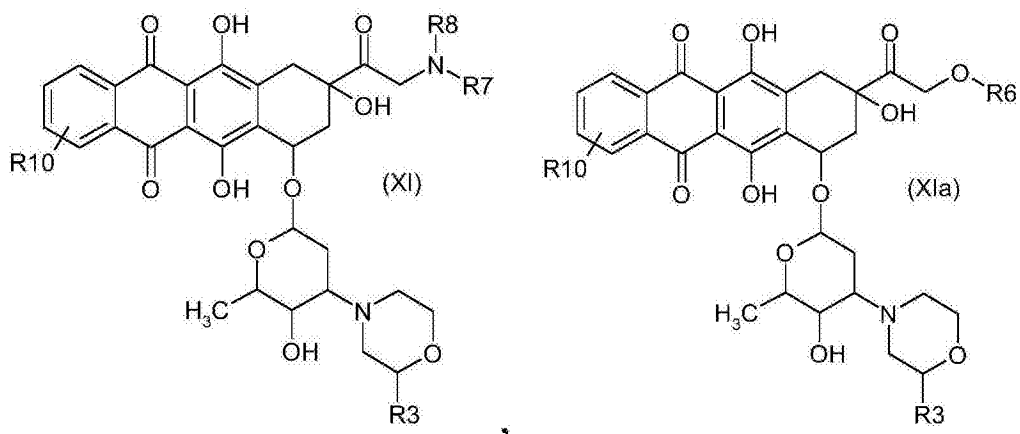
[0161] 因此，本发明的方法包括下列步骤：

[0162] D1) 使如上述定义的式 (IV) 的化合物，其中羰基官能团可以任选地被活化为苯腙衍生物，与式 (IVa) 或 (IVb) 的化合物反应，

[0163] HN-R₇R₈ (IVa) , HOR₆ (IVb)

[0164] 其中R₆、R₇和R₈如上述定义，且其中OH基团可以任选地被活化为例如甲苯磺酰基或甲磺酰基衍生物，然后如果存在的话，通过水解除去腙官能团；

[0165] D2) 使得到的式 (XI) 或 (XIa) 的化合物，

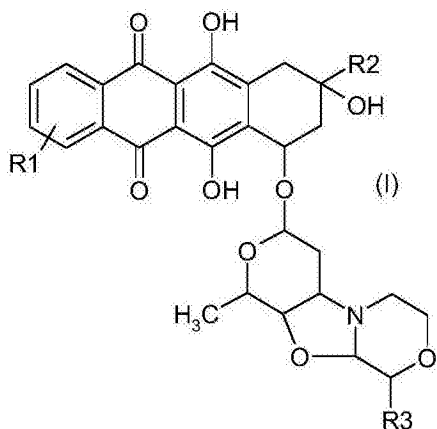


[0166]

[0167] 其中R3、R6、R7、R8和R10如上述定义

[0168] 在上述步骤A6a) 和A6b) 中报道的相同条件下反应,

[0169] 得到式(I)的化合物,



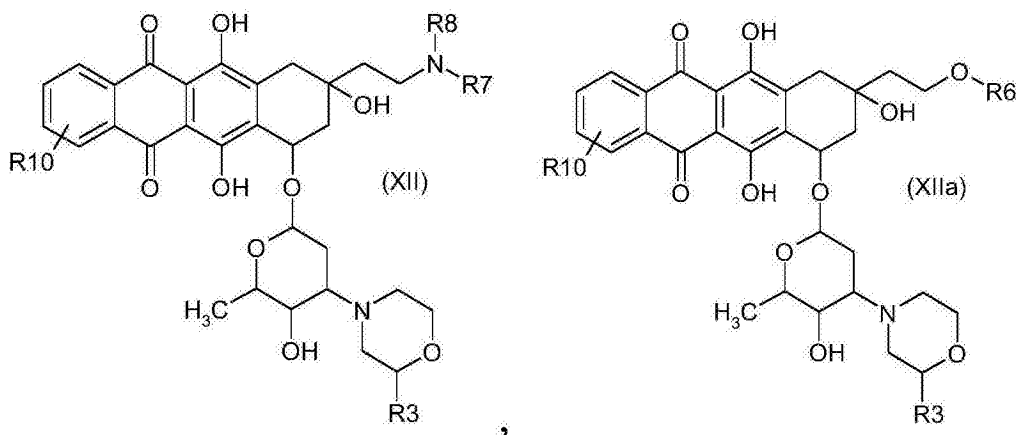
[0170]

[0171] 其中R1和R3如上述定义,且R2是COR9,其中R9是-CH₂-NR7R8或-CH₂-OR6,其中R6、R7和R8如上述定义;

[0172] 或,可选地

[0173] D3) 使得到的如上述定义的式(XI)或(XIa)的化合物在上述步骤B1中报道的相同条件下反应;

[0174] D4) 使得到的式 (XII) 或 (XIIa) 的化合物,

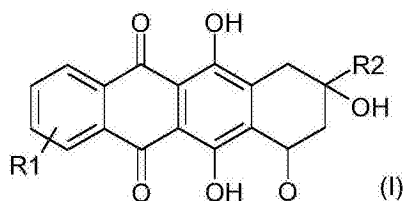


[0175]

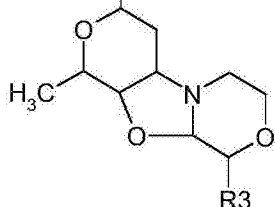
[0176] 其中R3、R6、R7、R8和R10如上述定义

[0177] 在上述步骤A6a) 和A6b) 中报道的相同条件下反应,

[0178] 得到式 (I) 的化合物,



[0179]



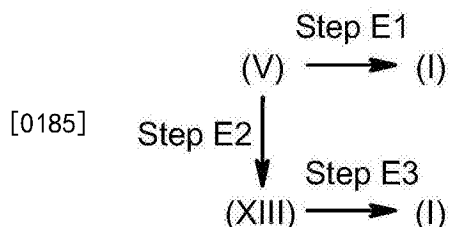
[0180] 其中R1和R3如上述定义,且R2是-CH₂-CH₂-NR₇R₈或-CH₂-CH₂-OR₆,其中R₆、R₇和R₈如上述定义;

[0181] 任选地通过已知化学反应将第一种式 (I) 的化合物转化成式 (I) 的第二种化合物;和/或根据期望,将这种式 (I) 的化合物转化成其药学上可接受的盐或将盐转化成式 (I) 的游离化合物。

[0182] 途经E

[0183] 可以如下文方案6中概括的制备式 (I) 的化合物,其中R1和R3如上述定义,且R2是CH₂OH或COR₉,其中R₉是CH₂OH。

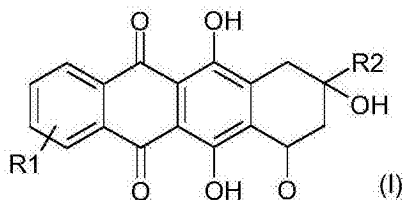
[0184] 方案6



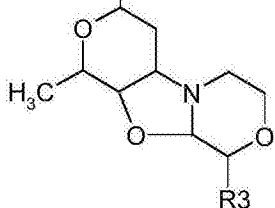
[0186] 因此,本发明的方法包括下列步骤:

[0187] E1 使如上述定义的式 (V) 的化合物在上述步骤A6a) 和A6b) 中报道的相同条件下反应,

[0188] 得到式 (I) 的化合物,



[0189]

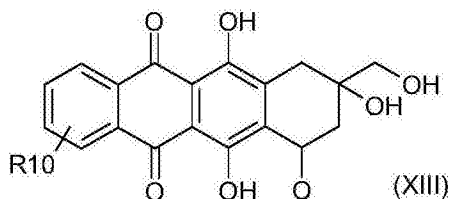


[0190] 其中R1和R3如上述定义,且R2是COR9,其中R9是CH₂OH;

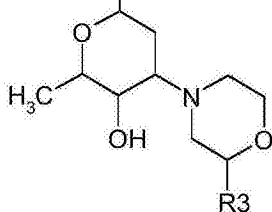
[0191] 或,可选地

[0192] E2) 使如上述定义的式(V)的化合物在上述步骤B1中报道的相同条件下反应;

[0193] E3) 使得到的式(XIII)的化合物,



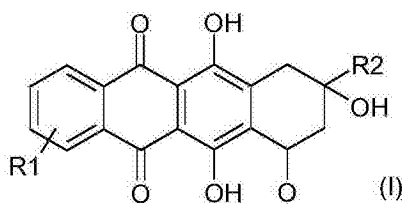
[0194]



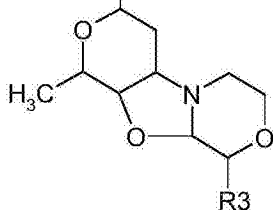
[0195] 其中R10和R3如上述定义

[0196] 在上述步骤A6a) 和A6b) 中报道的相同条件下反应,

[0197] 得到式(I)的化合物,



[0198]



[0199] 其中R1、R3如上述定义,且R2是CH₂OH;

[0200] 任选地通过已知化学反应将第一种式(I)的化合物转化成式(I)的第二种化合物;和/或根据期望,将这种式(I)的化合物转化成其药学上可接受的盐或将盐转化成式(I)的游离化合物。

[0201] 根据步骤A1), 式(II)的化合物与式(IIa)的化合物的反应按照本领域报道的众所周知的方法在有机溶剂、优选DMF中、在室温下进行(参见,例如W091/09046)。

[0202] 根据步骤A2), 式(III)的化合物与原甲酸乙酯和溴、然后与HBr的反应按照本领域报道的众所周知的方法分2步进行(参见,例如Doxorubicin Anticancer Antibiotics第17卷,1981,p.168;F.Arcamone等人J.Med.Chem.1974,17,p.335)。

[0203] 根据步骤A3), 得到式(V)的化合物的反应按照本领域报道的众所周知的方法进行(参见,例如Doxorubicin Anticancer Antibiotics第17卷,1981,p.168;US3803124)。不限于本方法的实例是式(IV)的化合物与甲酸钠的反应。该反应在CH₃CN或丙酮或它们的混合物中在约20℃-回流温度下进行约30分钟-约24小时的时间。

[0204] 根据步骤A4), 式(V)的化合物的氧化使用氧化试剂、优选 NaIO_4 进行。该反应在 MeOH 或水或它们的混合物中在约 20°C -回流温度下进行约30分钟-约24小时。

[0205] 根据步骤A5), 式(VI)的化合物与式(VIa)或(VIb)的化合物的偶合反应按照本领域报道的众所周知的方法进行(对于通用的偶合试剂, 参见, 例如Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, 第3卷; Andrew B. Hughes, Ayman El-Faham, Fernando Albericio, 2010)。不限于本方法的实例是式(VI)的化合物与式(VIa)的化合物在缩合剂例如DCC或EDC的存在下的反应。该反应在有机溶剂、优选DMF中在约 20°C -回流温度下进行约30分钟-约24小时。

[0206] 根据步骤A6a)和A6b), 按照本领域众所周知的方法使式(VII)的化合物首先与DMDO反应, 然后使得到的式(XX)的化合物与氰尿酸氯或与铁(II)盐反应(参见, 例如GB2296495A; WO2012073217; WO9802446)。

[0207] 如果必要, 按照本领域报道的众所周知的方法除去氮和/或羟基保护基(参见, 例如Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Green, Peter G.M. Wuts, 第4版)。

[0208] 根据步骤B1), 式(III)的化合物与式(IIIa)的化合物的反应在有机溶剂、优选 MeOH 中、在约 -10°C ~约 50°C 的温度下进行约30分钟-约96小时。随后还原酰肼衍生物, 得到式(VIII)的化合物使用 NaBH_4 或 NaBH_3CN 在樟脑磺酸的存在下进行。该反应在有机溶剂、优选 MeOH 中在约 20°C -回流温度下进行约30分钟-约5小时的时间(也参见Doxorubicin Anticancer Antibiotics第17卷, 1981, p.165)。

[0209] 根据步骤B2和B3), 反应分别如上述步骤A6a)和A6b)中所述进行。

[0210] 根据步骤C1), 式(III)的化合物与式(IIIb)的化合物的反应按照本领域报道的众所周知的方法在有机溶剂、优选DMF中进行(参见, 例如Smith T.H., Fujiwara A.N., Henry D.W.; J. Med. Chem. 1979, 22, p.40)。

[0211] 根据步骤C2), 式(IX)的化合物的反应如上述步骤A6a)和A6b)中所述进行。

[0212] 根据步骤C3), 式(IX)的化合物的反应如上述步骤B1中所述进行。

[0213] 根据步骤C4), 式(X)的化合物的反应如上述步骤A6a)和A6b)中所述进行。

[0214] 根据步骤D1), 式(IV)的化合物与式(IVa)或(IVb)的化合物的反应任选地在碱、优选二乙胺的存在下进行。该反应在有机溶剂、优选丙酮中在约 20°C -回流温度下进行约30分钟-约24小时的时间(参见, US4133877)。

[0215] 可以如Baker, T.S.; Exley, D.; Steroids 1977, 29, p.429; Sugimoto, K.; Sunakawa, N.; Ohki, S.; Chem Pharm Bull 1966, 14, p.147中报道的水解条件除去胺官能团。

[0216] 根据步骤D2), 式(XI)或(XIa)的化合物的反应如上述步骤A6a)和A6b)中所述进行。

[0217] 根据步骤D3), 式(XI)或(XIa)的化合物的反应如上述步骤B1中所述进行。

[0218] 根据步骤D4), 式(XII)或(XIIa)的化合物的反应如上述步骤A6a)和A6b)中所述进行。

[0219] 根据步骤E1), 式(V)的化合物的反应如上述步骤A6a)和A6b)中所述进行。

[0220] 根据步骤E2), 式(V)的化合物的反应如上述步骤B1中所述进行。

[0221] 根据步骤E3), 式 (XIII) 的化合物的反应如上述步骤A6a) 和A6b) 中所述进行。

[0222] 途经F

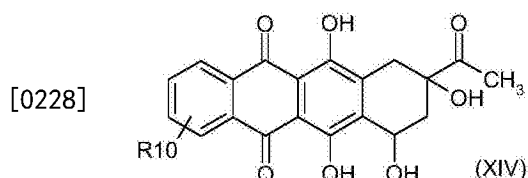
[0223] 或者, 可以根据如下方案7制备如上述定义的式 (V) 的中间体化合物。

[0224] 方案7

[0225] $(\text{XIV}) \xrightarrow{\text{Step F1}} (\text{XV}) \xrightarrow{\text{Step F2}} (\text{XVI}) \xrightarrow{\text{Step F3}} (\text{XVII}) \xrightarrow{\text{Step F4}} (\text{XVIII}) \xrightarrow{\text{Step F5}} (\text{V})$

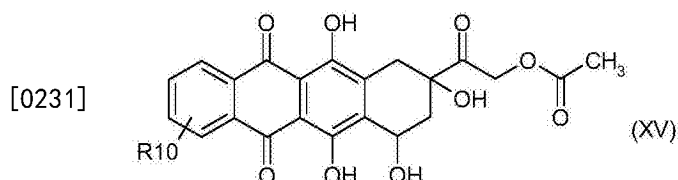
[0226] 因此, 本发明的方法包括下列步骤:

[0227] F1) 使式 (XIV) 的化合物,



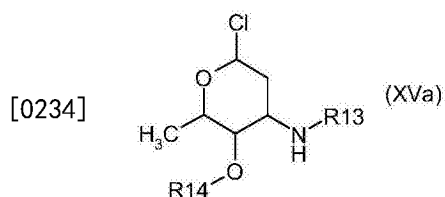
[0229] 其中R10如上述定义, 与溴和乙酸钾反应;

[0230] F2) 使得到的式 (XV) 的化合物,



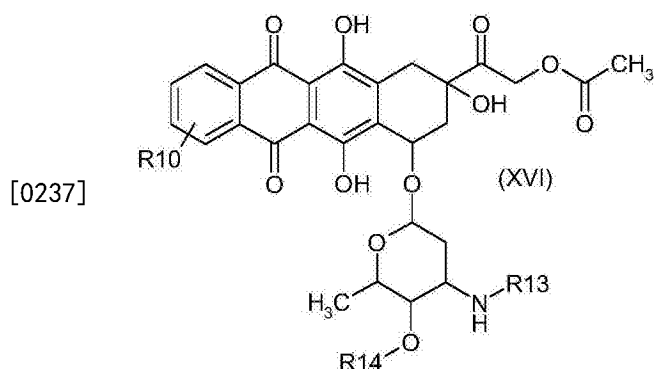
[0232] 其中R10如上述定义,

[0233] 与式 (XVa) 的糖反应,



[0235] 其中R13和R14独立地是氢或适合的氮和/或羟基保护基, 例如为三氟乙酰基或苄基;

[0236] F3) 使得到的式 (XVI) 的化合物,

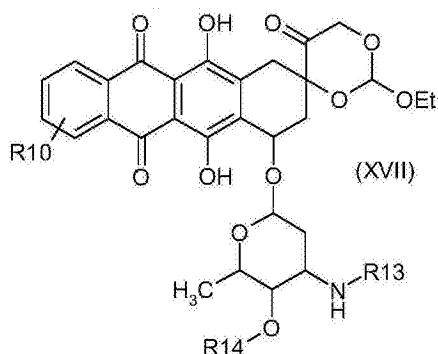


[0238] 其中R10、R13和R14如上述定义,

[0239] 与原甲酸乙酯和对甲苯磺酸吡啶鎓 (PPTS) 反应;

[0240] F4) 使得到的式 (XVII) 的化合物,

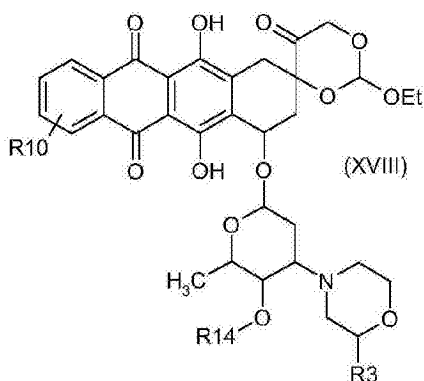
[0241]



[0242] 其中R13是氢,且R10和R14如上述定义,与如上述定义的式(IIa)的化合物反应;

[0243] F5) 使得到的式(XVIII)的化合物脱保护,

[0244]



[0245] 其中R3、R10和R14如上述定义,得到如上述定义的式(V)的化合物。

[0246] 根据步骤F1),该反应在有机溶剂、优选丙酮或二噁烷中在20℃-回流的温度下进行约30分钟-约24小时的时间。

[0247] 根据步骤F2),式(XV)的化合物的糖基化反应在三氟甲磺酸银的存在下按照本领域报道的众所周知的方法进行(参见,例如GB2225781;GB2215332A)。

[0248] 根据步骤F3),进行得到式(XVII)的化合物的反应,使式(XVI)的化合物与原甲酸乙酯和PPTS反应。该反应在有机溶剂、优选DCM中在0℃-回流的温度下进行约30分钟-约24小时的时间。

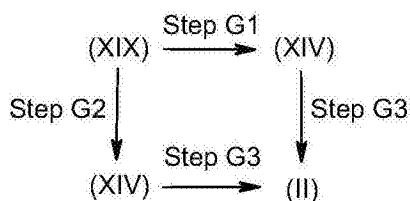
[0249] 根据步骤F4),该反应如上述步骤A1中所述进行。

[0250] 根据步骤F5),按照本领域报道的众所周知的方法除去羟基保护基(参见,例如Protective Groups in Organic Synthesis;Theodora W.Green,Peter G.M.Wuts,第4版)。

[0251] 途经G[0252] 根据下述方案8制备如上述定义的式(II)的化合物,其中R10如上述定义,除了NH₂和卤素。

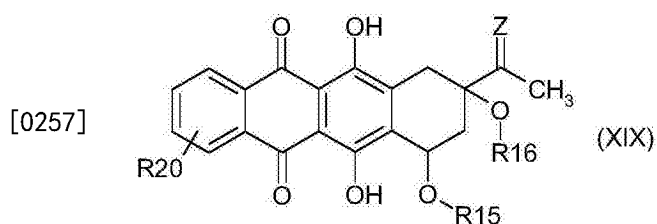
[0253] 方案8

[0254]



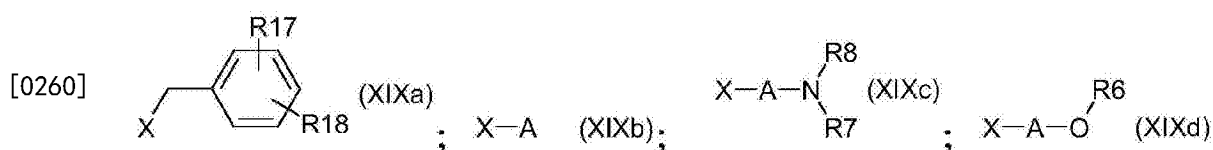
[0255] 因此,本发明的方法包括下列步骤:

[0256] G1) 使式 (XIX) 的化合物,



[0258] 其中R15和R16独立地是氢或适合的羟基保护基,例如三氟乙酰基、9-苄基甲基、二叔丁基甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或二苯基甲基甲硅烷基,R20是R10,其中R10是NH-R19,其中R19独立地是氢或适合的氮保护基,且Z是氧或适合的羰基保护基,例如乙缩醛或缩酮,优选1-3-二噁烷或1-3-二氧戊环,

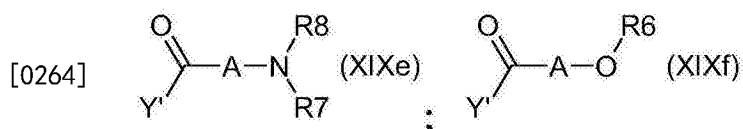
[0259] i) 与式 (XIXa)、(XIXb)、(XIXc) 或 (XIXd) 的化合物反应,



[0261] 其中X是离去基团,优选卤素;R17和R18相同或不同,其独立地是氢、卤素、直链或支链C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基;A是直链或支链C₁-C₆烷基;且R6、R7和R8如上述定义,如果存在,在除去保护基后,得到相应的如上述定义的式 (XIV) 的化合物,其中R10是式NR₄R₅的基团R1,其中R4和R5独立地是氢、单取代的-苄基、二取代的-苄基或任选取代的基团,所述基团选自直链或支链C₁-C₆烷基、NR₇R₈-C₁-C₆烷基和R6O-C₁-C₆烷基,但它们都不是氢;

[0262] 或

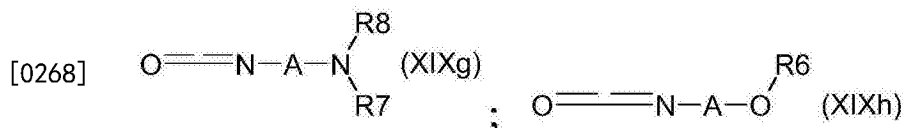
[0263] ii) 与式 (XIXe) 或 (XIXf) 的化合物反应,



[0265] 其中Y' 是OH或离去基团,优选氯,且A、R6、R7和R8如上述定义,如果存在,在除去保护基后,得到相应的如上述定义的式 (XIV) 的化合物,其中R10是式NR₄R₅的基团R1,其中R4或R5之一是氢,另一个是基团R₇R₈N-C₁-C₆烷基羰基或R6O-C₁-C₆烷基羰基;

[0266] 或

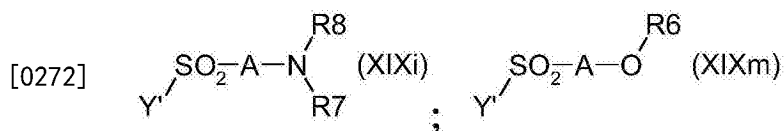
[0267] iii) 与式 (XIXg) 或 (XIXh) 的化合物反应,



[0269] 其中A、R6、R7和R8如上述定义,如果存在,在除去保护基后,得到相应的如上述定义的式 (XIV) 的化合物,其中R10是式NR₄R₅的基团R1,其中R4或R5之一是氢,另一个是基团R₇R₈N-C₁-C₆烷氨基羰基或R6O-C₁-C₆烷氨基羰基;

[0270] 或

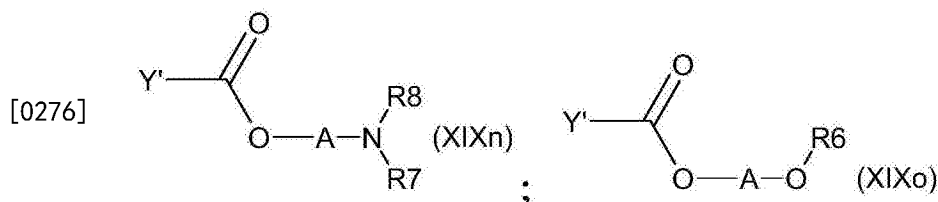
[0271] iv) 与式 (XIXi) 或 (XIXm) 的化合物反应,



[0273] 其中Y是OH或离去基团,优选氯,且A、R6、R7和R8如上述定义,如果存在,在除去保护基后,得到相应的如上述定义的式(XIV)的化合物,其中R10是式NR4R5的基团R1,其中R4或R5之一是氢,另一个是基团R7R8N-C₁-C₆烷基磺酰基或R6O-C₁-C₆烷基磺酰基;

[0274] 或

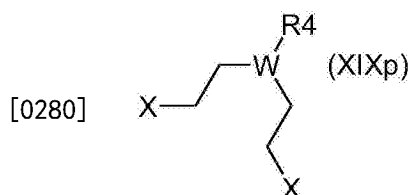
[0275] v) 与式(XIXn)或(XIXo)的化合物反应,



[0277] 其中Y'、A、R6、R7和R8如上述定义,如果存在,在除去保护基后,得到相应的如上述定义的式(XIV)的化合物,其中R10是式NR4R5的基团R1,其中R4或R5之一是氢,另一个是基团R7R8N-C₁-C₆烷氧羰基或R6O-C₁-C₆烷氧羰基;

[0278] 或

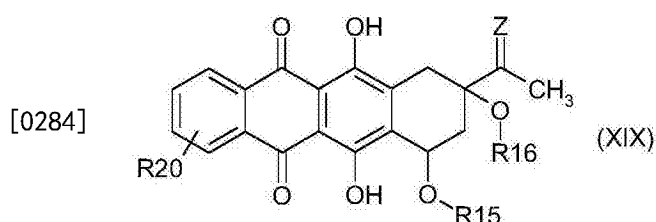
[0279] vi) 与式(XIXp)的化合物反应,



[0281] 其中W是CH或N,且R4和X如上述定义,如果存在,在除去保护基后,得到相应的如上述定义的式(XIV)的化合物,其中R10是式NR4R5的基团R1,其中R4或R5与所结合的N原子一起形成被R4取代的6-元杂环基;

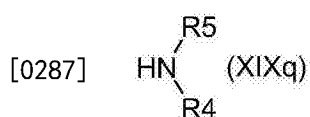
[0282] 或

[0283] G2) 使式(XIX)的化合物,



[0285] 其中R15、R16和Z如上述定义,且R20是适合的离去基团,例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或4-氟-苯磺酸酯,

[0286] 与式(XIXq)的化合物反应,

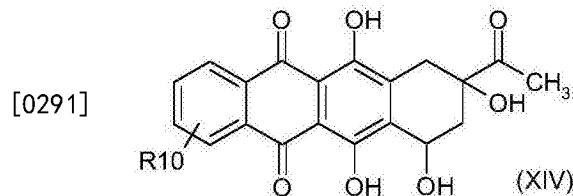


[0288] 其中R4和R5独立地是氢、单取代的-苄基、二取代的-苄基或任选取代的基团,其选

自直链或支链C₁-C₆烷基、NR₇R₈-C₁-C₆烷基和R₆O-C₁-C₆烷基；或R₄和R₅与所结合的N原子一起形成取代的杂环基；

[0289] 如果存在，在除去保护基后，得到相应的如上述定义的式 (XIV) 的化合物，其中R₁₀是式NR₄R₅的基团R₁，其中R₄或R₅如上述定义；

[0290] G3) 使得到的式 (XIV) 的化合物，



[0292] 其中R₁₀如步骤G1或G2中所定义，

[0293] 与如上述定义的式 (XVa) 的化合物在与上述步骤步骤F2中报道的相同的条件下反应，得到式 (II) 的化合物，其中R₁₀如上述定义。

[0294] 根据步骤G1i)，该反应按照本领域报道的众所周知的方法进行（参见，例如Ngu, K.; Patel, D.V. *Tetrahedron Lett* 1997, 38 (6), pp. 973-976）。作为不限于本方法的实例，该反应在DCM中在20℃-回流的温度下进行30分钟-约24小时的时间。

[0295] 根据步骤G1ii)，式 (XIX) 的化合物与式 (XIXe) 或 (XIXf) 的化合物之间的偶合反应按照本领域报道的众所周知的方法进行（对于通用偶合试剂，参见，例如Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, 第3卷; Andrew B. Hughes, Ayman El-Faham, Fernando Albericio, 2010）。作为不限于本方法的实例的是在缩合剂例如DCC、EDC、甲酸钠的存在下的反应。该反应在有机溶剂。优选DMF中、在20℃-回流的温度下进行30分钟-约24小时的时间。

[0296] 根据步骤G1iii)，该反应按照本领域报道的众所周知的方法进行（参见，例如Gopalsamy A.等人 *Bioorg Med Chem Lett* 2005, 15 (6), pp. 1591-1594; Lee Y.S.等人 *Bioorg Med Chem Lett* 2004, 314, (13), pp. 3379-3384）。作为不限于本方法的实例，该反应在吡啶、DCM中在20℃-回流的温度下进行30分钟-约24小时的时间。

[0297] 根据步骤G1iv)，该反应按照本领域报道的众所周知的方法进行（参见，例如Filimonov S. *J Heterocycl Chem* 2006, 43, pp. 663-671; Rockway, T.W.等人; *Bioorg Med Chem Lett* 2006, 16, p. 3833）。

[0298] 根据步骤G1v)，该反应按照本领域报道的众所周知的方法进行（参见，例如Fukuoka S.等人 *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 6, p. 399）。

[0299] 根据步骤G1vi)，该反应按照本领域报道的众所周知的方法进行（参见，例如Ismailov, V.等人; *Russ J Org Chem*, 2004, 40 (2), pp. 284-285; Mewshaw R.E.等人; *Bioorg Med Chem Lett* 1998, 8 (19), pp. 2675-2680; Mishani E.等人; *Tetrahedron Lett* 1996, 37 (3), pp. 319-322。作为不限于本方法的实例，该反应在DMSO、DCM、MeOH或它们的混合物中，任选地在碱或路易斯酸（例如Al₂Cl₃）的存在下，在20℃-回流的温度下进行30分钟-约24小时的时间。

[0300] 根据步骤G2)，该反应如专利申请GB2215322中所述进行。作为不限于本方法的实例，该反应在CH₃CN、THF或DMF中，任选地在碱的存在下，在20℃-回流的温度下进行1-72小

时的时间。根据步骤G3), 该反应如上述步骤F2中所述进行。

[0301] 可以如专利申请EP288268中所述, 制备式 (II) 的化合物, 其中R10是NH₂。

[0302] 可以如专利申请W09802446和Gary W等人J.O.C 1987, 52, p. 713中所述制备式 (II) 的化合物, 其中R10是卤素。

[0303] 可以如专利申请EP288268中所述制备式 (XIX) 的化合物。

[0304] 式 (IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(XVa)、(XiXa)–(XIXp) 的化合物是商购的或可以使用已知方法制备。

[0305] 综上, 本领域技术人员显而易见, 当根据任何前述方法的任何一种变型来制备式 (I) 的化合物时, 在原料或其中间体之中可引起不期望的副反应的任选的官能团需要根据常规技术被适宜地保护。同样地, 可以根据已知方法, 将这些后者转化为游离的脱保护的化合物。

[0306] 容易地理解的是, 如果根据上文所述的方法制备的式 (I) 化合物是以异构体的混合物的形式得到的, 使用常规技术将它们分离成式 (I) 的单个异构体也包括在本发明的范围内。

[0307] 药理学

[0308] 本发明新的吗啉基蒽环类抗生素衍生物用作抗肿瘤药。

[0309] 因此, 可以通过一种方法治疗哺乳动物, 例如人类或动物, 该方法包括对其施用药学有效量的式 (I) 的吗啉基蒽环类抗生素衍生物。

[0310] 按照这种方式可以改善或改进人类或动物的病症。

[0311] 如下所述评估对式 (I) 化合物细胞毒性的评价。

[0312] 体外细胞增殖测试

[0313] 人癌细胞系被接种于白色384孔板 (1250细胞/孔) 的完全培养基 (RPMI1640或EMEM加10%胎牛血清) 中, 并且在接种之后24h, 用在0.1% DMSO中溶解的化合物处理。在37℃和5% CO₂温育所述细胞, 在72h之后, 按照厂商说明, 使用Cell Titer-Glo测试 (Promega) 处理所述板。

[0314] CellTiter-Glo是基于定量存在的ATP的同源方法的代谢活性细胞的指示物。使用如下系统定量ATP, 所述系统基于萤光素酶和D-萤光素, 其导致光产生。简言之, 向每个孔中加入25μL/孔的试剂溶液, 振摇5分钟后, 用发光计读取微量培养板。发光信号与存在于培养物之中的活细胞数量成正比。

[0315] 通过8个浓度点的S型函数插入生成剂量-响应曲线, 将化合物的抗增殖活性报道为半数最大抑制浓度 (IC₅₀)。

[0316] 代表性的本发明式 (I) 化合物是在上文所述的特异性体外细胞增殖试验中被测定的。

[0317] Cell Line IC₅₀nM

Cell Line	A2780	HCC1954	HCT-116	HELA	MCF7	MDA-MB_213	MDA-MB-468
[0318] Compd. 1	0.032	0.377	0.146	0.349	3.52	0.306	0.072
Compd. 4	0.044	0.549	0.2	0.7	0.668	0.538	0.313

[0319] 正如本领域技术人员可以理解的, 所有这些有代表性的化合物由此在抗肿瘤疗法

中是特别有利的。

[0320] 本发明化合物可以作为单个药而施用,或者,与已知的抗癌治疗例如辐射治疗或化学治疗方案组合施用,与细胞生长抑制剂或细胞毒性药物,抗生素类药物,烷基化剂、抗代谢药、激素类药物,免疫学药物,干扰素类药物,环氧酶抑制剂(例如COX-2抑制剂),基质金属蛋白酶抑制剂、端粒末端转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、抗生长因子受体药,抗HER药,抗EGFR药,抗血管生成剂(例如血管生成抑制剂),法尼基转移酶抑制剂、Ras-Raf信号转导通路抑制剂、细胞周期抑制剂、其它CDKs抑制剂、微管蛋白结合剂,拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂等组合施用。

[0321] 如果配制为固定剂量,这样的组合产物应用在下文描述的剂量范围之内的本发明化合物和在认可的剂量范围之内的所述其它药学活性药。

[0322] 当组合制剂是不适当的时,式(I)的化合物可以与已知的抗癌药依次使用。

[0323] 适用于施用至哺乳动物例如至人类的本发明的式(I)化合物,可以通过通常途径被施用,剂量水平取决于患者的年龄,重量,病症和施用途径。

[0324] 例如,被调整用于口服施用的式(I)化合物的适宜的剂量,可以是每剂量约1至约300mg,每日1至5次。本发明的化合物可以是以多种剂型施用,例如,口服施用,以片剂、胶囊,糖或薄膜衣片,液体溶液或混悬剂的形式;经直肠施用,以栓剂的形式;胃肠外施用,例如,皮下,肌内,或通过静脉内和/或鞘内和/或脊柱内注射或输注。

[0325] 本发明也包括药物组合物,所述药物组合物包含与药学上可接受的赋形剂结合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,所述赋形剂可以是载体或稀释剂。

[0326] 含有本发明化合物的药物组合物通常是按照常规方法制备且是以适宜的藥物形式施用。例如,固体口服形式可以连同所述活性化合物、包含稀释剂、例如,乳糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉;润滑剂、例如,硅土、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙、和/或聚乙二醇;结合剂、例如,淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂、例如,淀粉、海藻酸、海藻酸盐或羟乙酸淀粉钠;泡腾混合物;染料;甜味剂;润湿剂,例如卵磷脂、聚山梨酯、十二烷基硫酸酯;和通常用于药物制剂中的非毒性和药理学惰性物质。这些药物制剂可以如下制备:以已知的方式,例如,通过混合,制粒,压片,糖包衣,或薄膜包衣工艺。

[0327] 用于口服施用的液体分散体可以是例如糖浆剂、乳液和混悬剂。作为实例,糖浆剂可以包含蔗糖或含有甘油和/或甘露醇和山梨醇的蔗糖作为载体。

[0328] 混悬剂和乳液可以包含天然树胶,琼脂,海藻酸钠,果胶,甲基纤维素,羧甲基纤维素或聚乙烯醇作为载体的实例。用于肌肉注射的悬浮液或溶液可以包含活性化合物以及药学上可接受的载体,例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、二醇例如丙二醇、和根据需要的适量的盐酸利多卡因。用于静脉内注射或输注的溶液可以包含无菌水作为载体,或优选地它们可以是以无菌、水性、等渗盐水溶液的形式,或它们可以含有丙二醇作为载体。栓剂可以包含所述活性化合物以及药学上可接受的载体,例如可可脂,聚乙二醇,聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯表面活性剂或卵磷脂。

[0329] 为了目的在于更好地示例本发明,现在给出下列实施例,但这些实施例不对本发明做出任何限定。

[0330] 实施例

[0331] 在下列实施例中描述本发明的某些式(I)化合物的合成制备。本发明化合物,如根据下列实施例所制备的,也由 ^1H -NMR和/或通过准确质量数据ESI(+)表征。

[0332] ^1H -NMR光谱是在28℃的恒温在Varian INOVA400色谱仪上被记录的,所述色谱仪以400.50MHz操作,配备有5mm的z轴PFG间接测定探针($^1\text{H}\{^{15}\text{N}-^{31}\text{P}\}$)。

[0333] 化学位移参考残留溶剂信号(只要没有其它说明,DMSO- d_6 :2.50ppm用于 ^1H)。数据是报告的如下:化学位移(δ),多重态(s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,br.s=宽单峰,td=三重峰的双峰,dd=双峰的双峰,ddd=双峰的双峰的双峰,m=多重峰,spt=七重峰),偶合常数(J,Hz)和质子的数量。

[0334] 采用Waters Q-T的Ultima质谱仪得到准确质量数据ESI(+),所述质谱仪直接连接于先前描述的Agilent 1100micro-HPLC系统(M.Colombo,F.Riccardi-Sirtori,V.Rizzo,Rapid Commun.Mass Spectrom.2004,18,511-517)。

[0335] 下文实施例以及本申请通篇,下列缩写具有下列含义。如果不定义,术语具有它们通常接受的含义。

[0336]

缩写	
DCC	<i>N,N'</i> -二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMDO	二甲基二环氧乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砷
EDCI	<i>N</i> -乙基- <i>N'</i> , <i>N'</i> -二异丙基碳二亚胺盐酸盐
EDC	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺

[0337]

Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HCl	盐酸
HOBt	1H-苯并三唑-1-醇
MeOH	甲醇
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
PPTS	对甲苯磺酸吡啶鎓
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

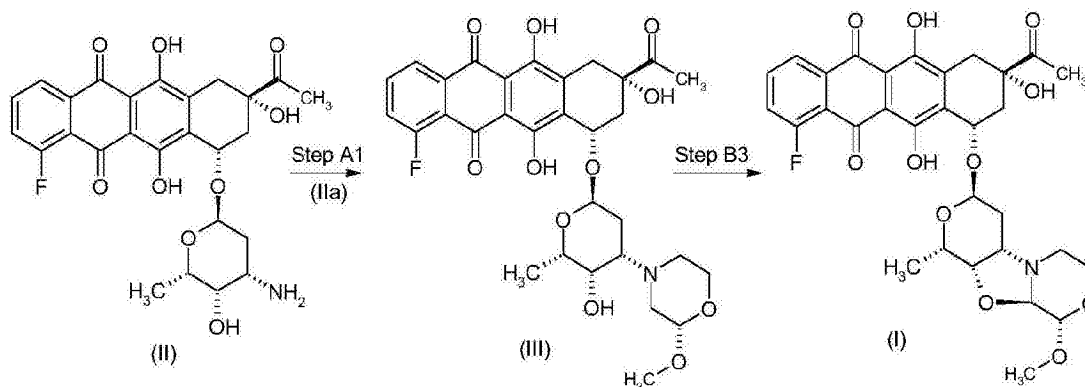
[0338] 实施例1

[0339] 步骤A1, 步骤B3 (根据A6a和A6b)

[0340] (8S,10S)-8-乙酰基-1-氟-6,8,11-三羟基-10-{{[(1S,3R,4aS,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮[(I)] (化合物1)

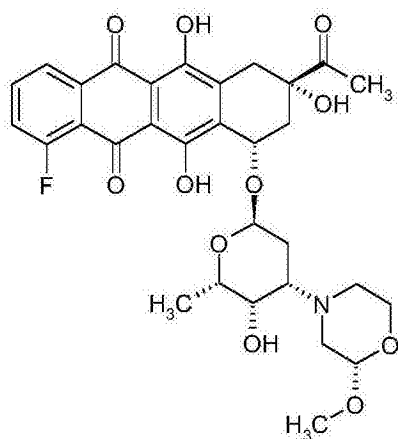
[0341] [R1=F, R2=CH₃CO-, R3=CH₃O-]

[0342]



[0343] 步骤A1

[0344] (1S,3S)-3-乙酰基-10-氟-3,5,12-三羟基-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基吗啉-4-基]-α-L-来苏-吡喃己糖苷[(III)]



[0345]

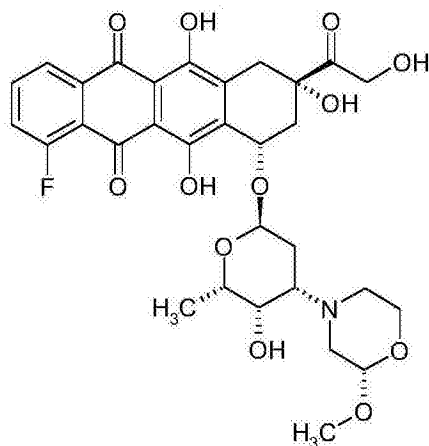
[0346] 将(1S,3S)-3-乙酰基-10-氟-3,5,12-三羟基-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基3-氨基-2,3,6-三脱氧-α-L-来苏-吡喃己糖苷(70.0mg,0.136mmol)[如W090/09392中报道的制备]溶于干DMF(3mL);加入二异丙基乙胺(106mg,0.82mmol)在干DMF(2mL)中的溶液和(1S)-2-碘-1-(2-碘乙氧基)-1-甲氧基乙烷(IIa)(965mg,2.71mmol)在干DMF(10mL)中的溶液。将该反应混合物在室温在暗处搅拌48小时,直到检测不到原料为止(HPLC分析)。然后用DCM稀释该反应混合物,用水洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机相,真空蒸发溶剂,通过硅胶(230-400目)快速色谱法纯化残余物(洗脱液:EtOH/DCM;0.2/9.8),得到期望的产物(35mg,红色蜡状物)。

[0347] ESI MS:m/z 616 (MH⁺)

[0348] ¹H NMR(500MHz,CHCl₃-d) δppm 1.39(d,J=6.71Hz,3H) 1.78-1.85(m,2H) 2.09-2.14(m,1H) 2.46-2.56(m,3H) 2.61(dd,J=11.41,3.97Hz,1H) 3.03(d,J=19.04Hz,1H) 3.27(dd,J=19.10,1.77Hz,1H) 3.40(s,3H) 3.57(ddd,J=11.57,5.34,3.11Hz,1H) 3.70(s,1H) 3.92-3.99(m,1H) 4.04(q,J=6.47Hz,1H) 4.48-4.52(m,1H) 4.67(s,1H) 5.28-5.30(m,1H) 5.56(br.s.,1H) 7.54(dd,J=10.44,8.48Hz,1H) 7.83(td,J=7.97,4.58Hz,1H) 8.25(d,J=7.69Hz,1H) 13.31(s,1H) 13.72(s,1H)

[0349] 通过类似方法制备如下化合物:

[0350] (1S,3S)-10-氟-3,5,12-三羟基-3-(羟基乙酰基)-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基吗啉-4-基]-α-L-来苏-吡喃己糖苷[(III)]

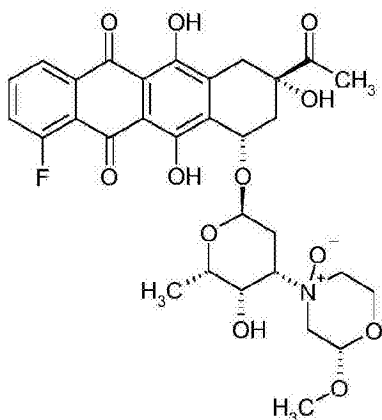


[0351]

[0352] ESI MS:m/z 632 (MH⁺)

[0353] 步骤B3 (A6a)

[0354] (1S,3S)-3-乙酰基-10-氟-3,5,12-三羟基-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基(3 ξ)-2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基-4-氧化吗啉-4-基]- α -L-苏型-吡喃己糖苷[(XX)]



[0355]

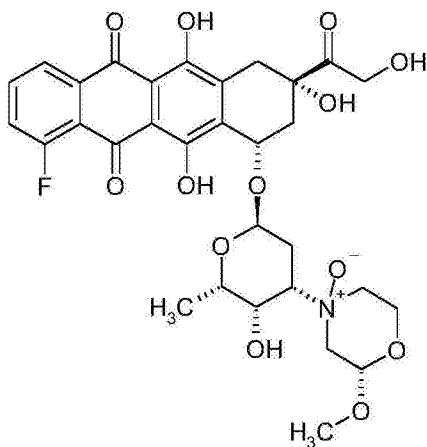
[0356] 将(1S,3S)-3-乙酰基-10-氟-3,5,12-三羟基-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基吗啉-4-基]- α -L-来苏-吡喃己糖苷(28mg, 0.045mmol)[如步骤A1中报道的制备]溶于DCM(3.0mL)。在室温用0.1M DMDO的丙酮溶液(0.8mL)处理该溶液30分钟,直到检测不到原料为止(HPLC分析)。然后将该反应混合物真空浓缩至干,得到期望的中间体(红色蜡状物,24.1mg)。

[0357] ESI MS:m/z 632(MH⁺)

[0358] ¹H NMR(500MHz, CH₃CN-d₃) δ ppm 1.23(d, J=6.7Hz, 3H) 1.96-2.00(m, 1H) 2.10(m, 1H) 2.35(s, 3H) 2.33-2.38(m, 1H) 2.56-2.64(m, 2H) 2.94-3.00(m, 1H) 3.07-3.12(m, 1H) 3.13-3.16(m, 1H) 3.23-3.29(m, 1H) 3.37(s, 3H) 3.38-3.46(m, 2H) 3.86-3.95(m, 1H) 3.99(q, J=6.7Hz, 1H) 4.14(s, 1H) 4.22-4.29(m, 1H) 4.32(br.s., 1H) 4.91(dd, J=8.1, 2.3Hz, 1H) 5.20(dd, J=4.6, 1.9Hz, 1H) 5.60(d, J=3.9Hz, 1H) 7.62(dd, J_{HH}=8.3, J_{HF}=10.8Hz, 1H) 7.91(m, 1H) 8.20(d, J_{HH}=7.7Hz, 1H) 13.26(br.s., 1H) 13.69(br.s., 1H)

[0359] 通过类似方法制备如下化合物:

[0360] (1S,3S)-10-氟-3,5,12-三羟基-3-(羟基乙酰基)-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基(3 ξ)-2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基-4-氧化吗啉-4-基]- α -L-苏型-吡喃己糖苷[(XX)]



[0361]

[0362] ESI MS:m/z 648 (MH⁺)

[0363] 步骤B3 (A6b)

[0364] 标题化合物(化合物1)

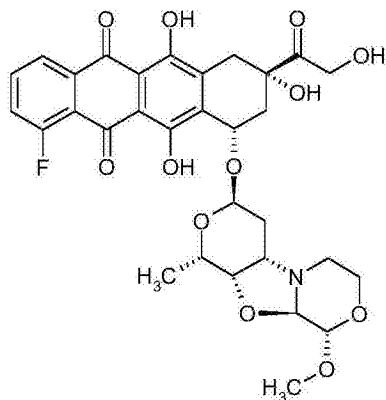
[0365] 向化合物(1S,3S)-3-乙酰基-10-氟-3,5,12-三羟基-6,11-二氧化-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基(3ξ)-2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基-4-氧化吗啉-4-基]-α-L-苏型-吡喃己糖苷[(XX)](20mg,0.032mmol)在5.0ml干CH₃CN中的溶液中加入K₂CO₃(13.2mg,0.096mmol)和氰尿酰氯(11.8mg,0.064mmol)。将该反应混合物在暗处在室温剧烈搅拌20分钟,直到检测不到原料为止。然后将3-氨基-1,2-丙二醇(17.5mg,0.192mmol)在水(0.84ml)中的溶液加入到该反应混合物中,用DCM(4x 10mL)萃取水相。用无水Na₂SO₄干燥合并的有机相,过滤,真空蒸发。通过硅胶(230-400目)快速柱色谱法纯化粗产物(AcOEt/甲苯;4/6),得到7.0mg标题化合物,为红色固体。

[0366] ESI MS:m/z 614 (MH⁺)

[0367] ¹H NMR(500MHz,CH₃CN-d₃) δppm 1.29(d,J=6.6Hz,3H) 1.68-1.73(m,1H) 1.86-1.91(m,1H) 2.05(dd,J=14.8,4.3Hz,1H) 2.34(s,3H) 2.42-2.47(m,1H) 2.67-2.81(m,2H) 2.93-2.98(m,1H) 3.05-3.11(m,1H) 3.37(s,3H) 3.42-3.47(m,1H) 3.52-3.58(m,1H) 3.71-3.76(m,1H) 4.03(dd,J=7.1,1.8Hz,1H) 4.06-4.12(m,1H) 4.26(d,J=2.8Hz,1H) 4.53(d,J=2.8Hz,1H) 4.54(s,1H) 5.20(dd,J=4.3,2.1Hz,1H) 5.35(t,J=5.5Hz,1H) 7.60(dd,J_{HH}=8.3,J_{HF}=11.6Hz,1H) 7.89(m,1H) 8.19(dd,J_{HH}=7.7,J_{HF}=0.8Hz,1H) 13.25(br.s.,1H) 13.61(br.s.,1H)

[0368] 类似地,通过使用适合的原料,制备如下化合物:

[0369] (8S,10S)-1-氟-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-10-[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮[(I)](化合物2)[R₁=F,R₂=HOCH₂CO-,R₃=CH₃O-]

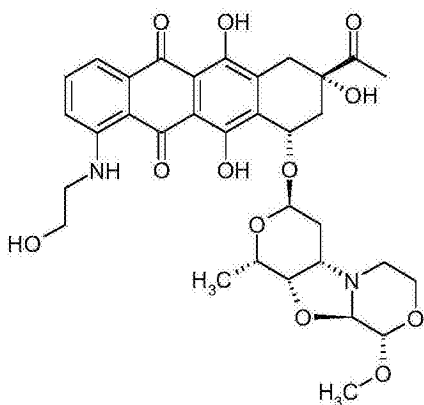


[0370]

[0371] ESI MS:m/z 630 (MH⁺)

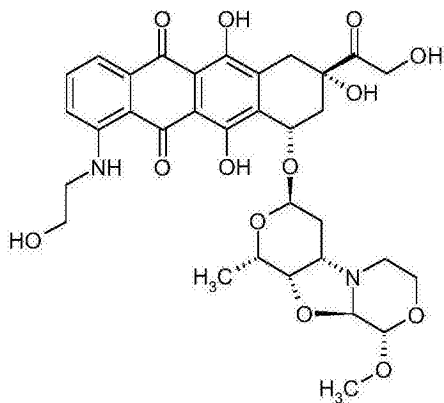
[0372] (8S,10S)-8-乙酰基-6,8,11-三羟基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-10-[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮[(I)](化合物5)[R₁=HO(CH₂)₂NH-,R₂=CH₃CO-,R₃=CH₃O-]

[0373]

[0374] ESI MS:m/z 655 (MH⁺)

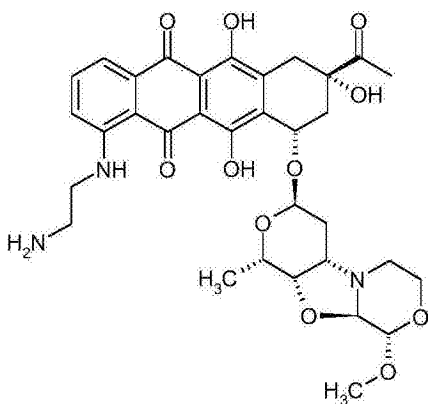
[0375] (8S,10S)-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-1-[(2-羟基乙基)氨基]-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮(I) (化合物6) [R1=HO(CH₂)₂NH-, R2=HOCH₂CO-, R3=CH₃O-]

[0376]

[0377] ESI MS:m/z 671 (MH⁺)

[0378] (8S,10S)-8-乙酰基-1-[(2-氨基乙基)氨基]-6,8,11-三羟基-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮(I) (化合物7) [R1=H₂N(CH₂)₂NH-, R2=CH₃CO-, R3=CH₃O-]

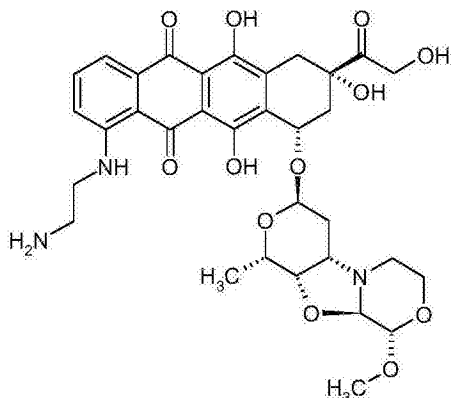
[0379]

[0380] ESI MS:m/z 654 (MH⁺)

[0381] (8S,10S)-1-[(2-氨基乙基)氨基]-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-10-{[(1S,

3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮[(I)](化合物8) [R1=H₂N(CH₂)₂NH-, R2=HOCH₂CO-, R3=CH₃O-]

[0382]

[0383] ESI MS:m/z 670 (MH⁺)

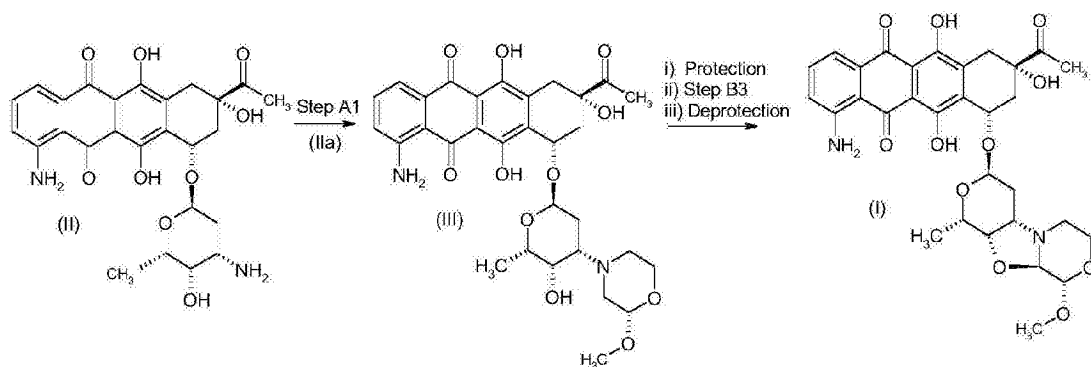
[0384] 实施例2

[0385] 步骤A1, 步骤B3 (根据A6a和A6b)

[0386] (8S,10S)-8-乙酰基-1-氨基-6,8,11-三羟基-10-{[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基}-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮[(I)](化合物4)

[0387] [R1=NH₂-, R2=CH₃CO-, R3=CH₃O-]

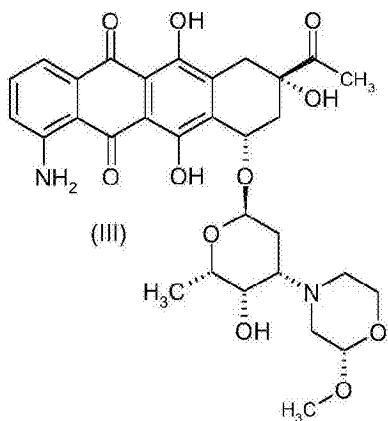
[0388]



[0389] 步骤A1

[0390] (1S,3S)-3-乙酰基-10-氨基-3,5,12-三羟基-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基吗啉-4-基]-α-L-来苏-吡喃己糖苷[(III)]

[0391]



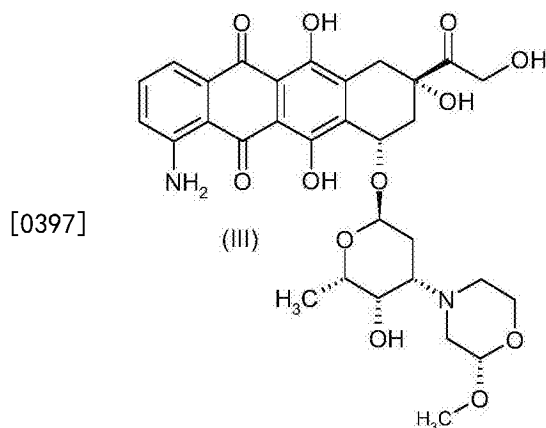
[0392] 将(1S,3S)-3-乙酰基-10-氨基-3,5,12-三羟基-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基3-氨基-2,3,6-三脱氧- α -L-来苏-吡喃己糖苷(165.0mg,0.322mmol)[如下文实施例3中所报道的制备]溶于干DMF(3.0mL);加入二异丙基乙胺(221mg,1.71mmol)在干DMF(3mL)中的溶液和(1S)-2-碘-1-(2-碘乙氧基)-1-甲氧基乙烷(IIa)(2.0g,5.64mmol)在干DMF(10mL)中的溶液。将该反应混合物在室温在暗处甲苯48小时,直到检测不到原料为止(HPLC分析)。然后用DCM稀释该反应混合物,用水洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机相,真空蒸发溶剂,通过硅胶(230-400目)快速色谱法纯化残余物(洗脱液:EtOH/DCM;0.2/9.8),得到期望的产物(105.0mg,红色固体)。

[0393] ESI MS:m/z 613 (MH⁺)

[0394] ¹H NMR(500MHz,CH₃CN-d₃) δ ppm 1.22-1.28(m,3H) 1.65-1.83(m,2H) 2.30-2.36(m,4H) 2.40(dd,J=11.22,4.94Hz,3H) 2.46-2.54(m,2H) 2.87-2.96(m,1H) 3.04-3.11(m,1H) 3.32(s,3H) 3.50(ddd,J=11.34,6.51,2.83Hz,1H) 3.65(br.s.,1H) 3.77-3.89(m,1H) 4.04(d,J=6.51Hz,1H) 4.44(dd,J=4.63,2.41Hz,1H) 5.16(d,J=1.99Hz,1H) 5.43-5.47(m,1H) 7.12-7.16(m,1H) 7.24(br.s.,1H) 7.50-7.55(m,1H) 7.58-7.61(m,1H)

[0395] 通过类似方法制备如下化合物:

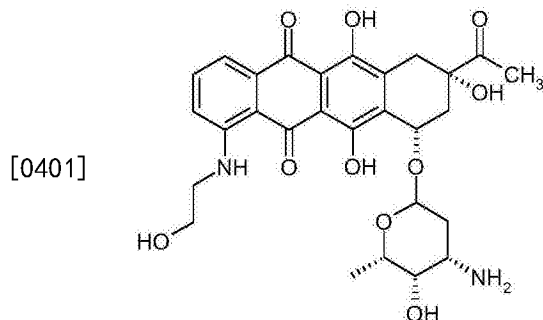
[0396] (1S,3S)-10-氨基-3,5,12-三羟基-3-(羟基乙酰基)-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基吗啉-4-基]- α -L-来苏-吡喃己糖苷



[0398] ESI MS:m/z 629 (MH⁺)

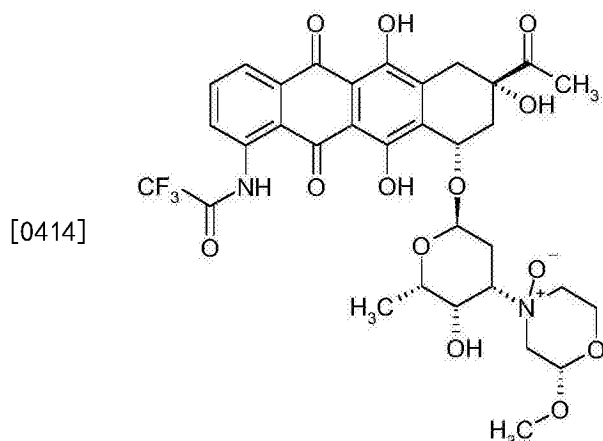
[0399] 类似地,通过使用适合的原料,制备如下化合物:

[0400] (1S,3S)-3-乙酰基-3,5,12-三羟基-10-[(2-羟基乙基)氨基]-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基3-氨基-2,3,6-三脱氧-L-来苏-吡喃己糖苷



[0402] ESI MS:m/z 557 (MH⁺)

六氢并四苯-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺[(XX)]



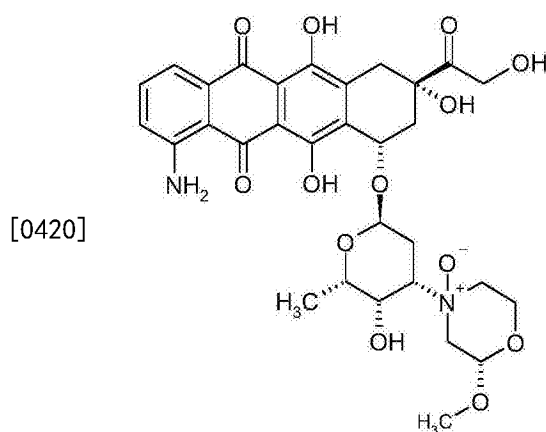
[0415] 将N-[(8S,10S)-8-乙酰基-6,8,11-三羟基-5,12-二氧化-10-({2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基吗啉-4-基]-α-L-来苏-吡喃己糖基}氧基)-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺(72.0mg,0.102mmol)溶于DCM(6.4mL)。用0.1M DMD0的丙酮溶液(1.7mL)在室温将该溶液处理30分钟,直到检测不到原料为止(HPLC分析)。然后将该反应混合物真空浓缩至干,得到期望的中间体(红色蜡状物,73.0mg)。

[0416] ESI MS:m/z 725 (MH⁺)

[0417] ¹H NMR (500MHz, CH₃CN-d₃) δppm 1.23 (d, J=6.51Hz, 3H) 2.32-2.39 (m, 4H) 2.57 (d, J=4.54Hz, 1H) 2.74 (d, J=11.65Hz, 1H) 2.96-3.02 (m, 1H) 3.08-3.15 (m, 1H) 3.25-3.45 (m, 7H) 3.57 (br. s., 1H) 3.92 (d, J=12.79Hz, 1H) 4.04 (d, J=6.88Hz, 1H) 4.18 (s, 1H) 4.21-4.28 (m, 1H) 4.92 (dd, J=8.21, 2.08Hz, 1H) 5.19 (d, J=2.19Hz, 1H) 5.61 (d, J=3.71Hz, 1H) 7.97 (t, J=8.10Hz, 1H) 8.23 (d, J=7.64Hz, 1H) 8.98 (d, J=8.32Hz, 1H)

[0418] 通过类似方法,可以制备如下化合物:

[0419] (1S,3S)-10-氨基-3,5,12-三羟基-3-(羟基乙酰基)-6,11-二氧化-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基(3ξ)-2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基-4-氧化吗啉-4-基]-α-L-苏型-吡喃己糖苷[(XX)]

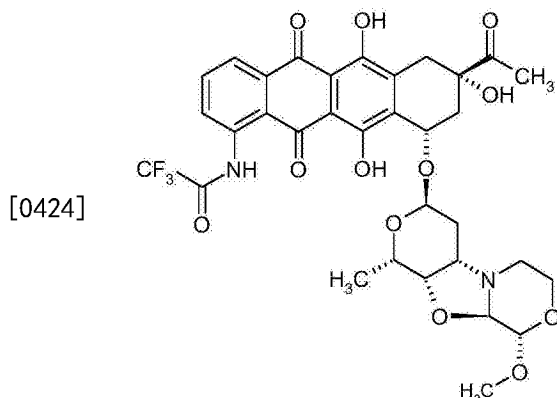


[0421] ESI MS:m/z 645 (MH⁺)

[0422] 步骤B3 (A6b)

[0423] N-[(8S,10S)-8-乙酰基-6,8,11-三羟基-10-{(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基}氧基)-5,

12-二氧代-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺[(I)]



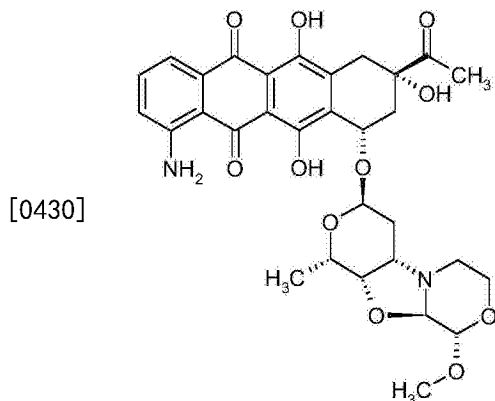
[0425] 向化合物N-[(8S,10S) -8-乙酰基-6,8,11-三羟基-5,12-二氧代-10-((3 ξ)-2,3,6-三脱氧-3-[(2S)-2-甲氧基-4-氧化吗啉-4-基]- α -L-苏型-吡喃己糖基)氧基)-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺[(XX)] (60.0mg, 0.083mmol) 在13mL干CH₃CN中的溶液中加入K₂CO₃ (34.4mg, 0.249mmol) 和氰尿酸氯 (30.6mg, 0.166mmol)。将该反应混合物在暗处在室温剧烈搅拌15分钟,直到检测不到原料为止。然后将3-氨基-1,2-丙二醇 (45.3mg, 0.5mmol) 在水 (0.22mL) 中的溶液加入到该反应混合物中,用DCM (4x 10mL) 萃取水相。用无水Na₂SO₄干燥合并的有机相,过滤,真空蒸发。通过硅胶 (230-400目) 快速柱色谱法纯化粗产物 (AcOEt/甲苯; 4/6), 得到12.0mg标题化合物,为红色固体。

[0426] ESI MS:m/z 707 (MH⁺)

[0427] ¹H NMR (500MHz, CH₃CN-d₃) δ ppm 1.29 (d, J=6.58Hz, 4H) 1.70 (d, J=15.21Hz, 1H) 1.90 (d, J=15.59Hz, 2H) 2.04-2.08 (m, 2H) 2.45 (d, J=14.98Hz, 1H) 2.69-2.76 (m, 1H) 2.77-2.83 (m, 1H) 2.97 (s, 1H) 3.08-3.14 (m, 2H) 3.38 (s, 4H) 3.45 (d, J=6.88Hz, 2H) 3.56 (d, J=5.22Hz, 2H) 3.74 (s, 1H) 4.04 (d, J=1.89Hz, 2H) 4.09 (d, J=6.88Hz, 1H) 4.26 (d, J=2.72Hz, 1H) 4.52-4.54 (m, 2H) 5.22 (br. s., 1H) 5.36 (t, J=5.60Hz, 1H) 7.98 (t, J=8.06Hz, 1H) 8.26 (d, J=7.87Hz, 1H) 9.00 (d, J=8.10Hz, 1H)

[0428] 脱保护

[0429] 标题化合物(化合物4)



[0431] 将N-[(8S,10S) -8-乙酰基-6,8,11-三羟基-10-[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS) -9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基)-5,12-二氧代-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺中间体 (4.8mg, 0,

00679mmol) 在0℃冷却,加入0.1N NaOH水溶液(0.5mL)。将该反应混合物在暗处在0℃搅拌15分钟,直到检测不到原料为止。然后用H₂O稀释该反应混合物,用DCM(4x 5mL)萃取。用饱和NaCl水溶液(1X 10mL)洗涤合并的有机相,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空蒸发,得到4.0mg标题化合物,为红色固体。

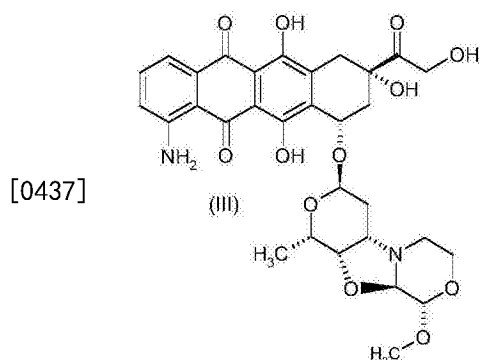
[0432] ESI MS:m/z 611 (MH⁺)

[0433] ¹H NMR (500MHz, CH₃CN-d₃) δppm 1.70 (dt, J=15.06, 5.82Hz, 2H) 1.87 (dt, J=15.17, 5.54Hz, 1H) 2.34 (s, 3H) 2.43 (d, J=14.41Hz, 1H) 2.68-2.81 (m, 2H) 2.91-2.96 (m, 1H) 3.07 (d, J=18.66Hz, 1H) 3.37 (s, 3H) 3.44 (q, J=5.87Hz, 1H) 3.51-3.61 (m, 2H) 3.74 (ddd, J=11.63, 8.25, 2.96Hz, 1H) 4.01-4.04 (m, 1H) 4.06-4.13 (m, 1H) 4.26 (d, J=2.66Hz, 1H) 4.54 (d, J=2.58Hz, 1H) 5.21 (br. s., 1H) 5.37 (t, J=5.61Hz, 1H) 7.16 (d, J=8.57Hz, 1H) 7.54 (t, J=7.89Hz, 1H) 7.62 (d, J=7.06Hz, 1H)

[0434] 类似地,通过使用适合的原料,制备如下化合物:

[0435] (8S,10S)-1-氨基-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-10-[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-甲氧基-1-甲基八氢-1H-吡喃并[4',3':4,5][1,3]噁唑并[2,3-c][1,4]噁嗪-3-基]氧基]-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮(化合物3)

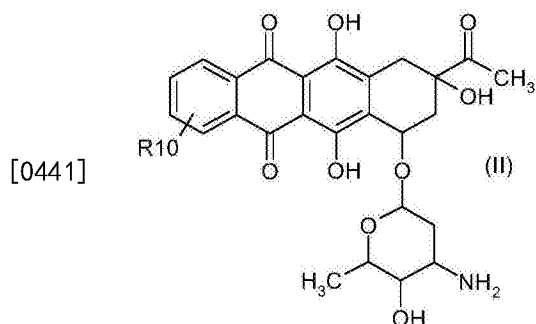
[0436] [R1=NH₂-, R2=HOCH₂CO-, R3=CH₃O-]



[0438] ESI MS:m/z 627 (MH⁺)

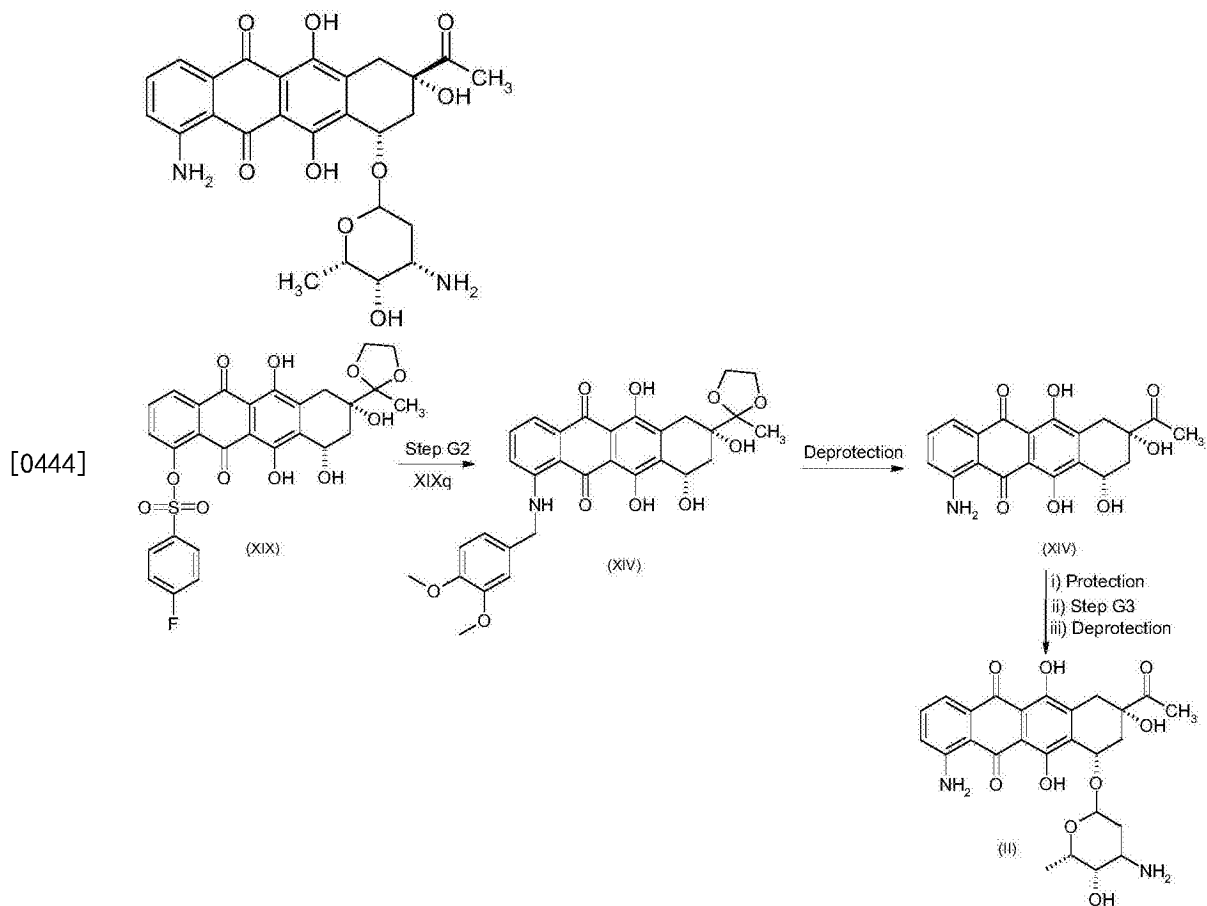
[0439] 实施例3

[0440] 式(II)的中间体的制备



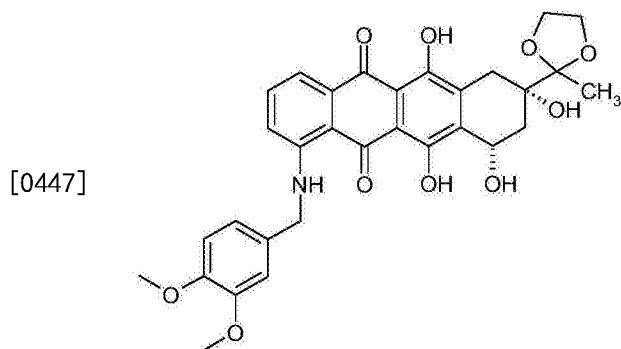
[0442] 步骤G2,脱保护,保护,步骤G3,脱保护

[0443] (1S,3S)-3-乙酰基-10-氨基-3,5,12-三羟基-6,11-二氧化代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基3-氨基-2,3,6-三脱氧-L-来苏-吡喃己糖苷的合成



[0445] 步骤G2

[0446] 中间体 (8S,10S)-1-[(3,4-二甲氧基苄基)氨基]-6,8,10,11-四羟基-8-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮 (XIV) 的合成

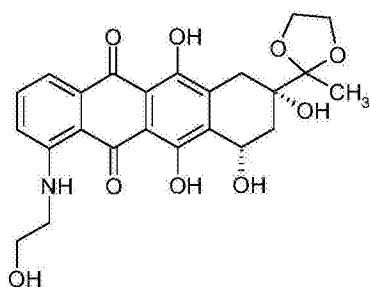


[0448] 向 (8S,10S)-4-氟苯磺酸-6,8,10,11-四羟基-8-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-5,12-二氧代-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基酯 (400mg, 0.682mmol) [如GB2215332中报道的制备] 在 THF (10mL) 中的溶液中加入 3,4-二甲氧基苄胺 (0.532mg, 3.1mmol)。将该溶液在 60℃ 加热, 在暗处搅拌 24 小时。然后在真空下部分除去溶剂, 通过过滤采集深紫色沉淀, 用 THF (3mL)、然后用 Et₂O (10mL) 洗涤。最终在 30℃ 在烘箱中真空干燥固体, 得到标题中间体 (188mg, y=48%)。

[0449] 类似地, 通过使用适合的胺类, 制备如下化合物:

[0450] (8S,10S)-6,8,10,11-四羟基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-8-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮

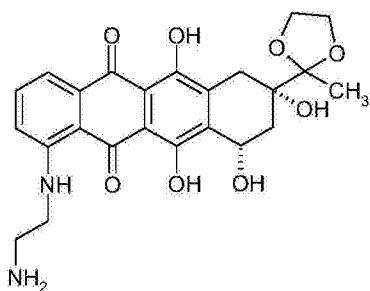
[0451]

[0452] ESI MS:m/z 472 (MH⁺)

[0453] ¹H NMR (499.75MHz, DMSO-d₆) δppm 1.33 (s, 3H), 1.82 (dd, J=14.3, 4.3Hz, 1H), 2.20 (d, J=14.3Hz, 1H), 2.67 (d, J=18.7Hz, 1H), 3.10 (d, J=18.7Hz, 1H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 2H), 3.92-4.01 (m, 4H), 5.00 (t, J=5.1Hz, 1H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.56 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.7, 6.8Hz, 1H), 9.61 (t, J=5.1Hz, 1H), 13.52 (br.s., 1H), 13.74 (br.s., 1H)

[0454] (8S,10S)-1-[(2-氨基乙基)氨基]-6,8,10,11-四羟基-8-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮

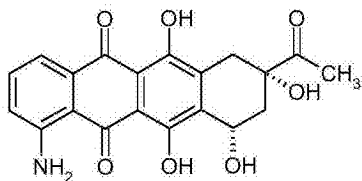
[0455]

[0456] ESI MS:m/z 471 (MH⁺)

[0457] 脱保护

[0458] 中间体 (8S,10S)-8-乙酰基-1-氨基-6,8,10,11-四羟基-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮 (XIV) 的合成

[0459]



[0460] 向冷的三氟乙酸 (2mL) 中加入 (8S,10S)-1-[(3,4-二甲氧基苄基)氨基]-6,8,10,11-四羟基-8-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮 (133mg, 0.230mmol) 和 2 滴茴香醚。将该溶液在 5℃ 搅拌 20min, 然后在室温搅拌 2 小时, 直到检测不到原料为止。用水 (5mL) 稀释该反应体系, 用 NaHCO₃ 溶液中和, 用 DCM (3x 50mL) 萃取水相。用无水 Na₂SO₄ 干燥合并的有机相, 过滤, 真空蒸发溶剂, 用 Et₂O (10mL) 处理粗产物。通过过滤采集深紫色沉淀, 在 30℃ 在烘箱中真空干燥, 得到期望的中间体 (82mg, y=93%)。

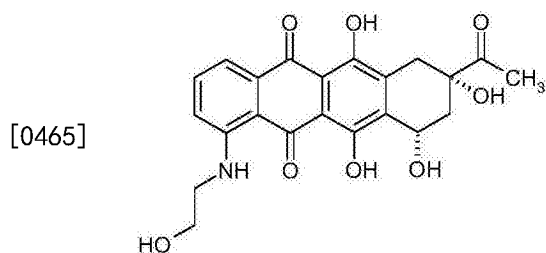
[0461] ESI MS:m/z 384 (MH⁺)

[0462] ¹H NMR (400.5MHz, DMSO-d₆) δppm 1.99 (dd, J=14.4, 4.6Hz, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.29 (br.s., 1H), 6.07 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.3, 1.1Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H),

8.05 (br.s., 2H), 13.49 (br.s., 1H), 13.85 (br.s., 1H)

[0463] 类似地,通过使用适合的原料,可以制备如下化合物:

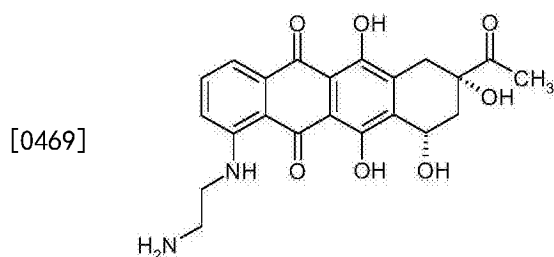
[0464] (8S,10S)-8-乙酰基-6,8,10,11-四羟基-1-[(2-羟基乙基)氨基]-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮



[0466] ESI MS:m/z 428 (MH⁺)

[0467] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.98 (dd, J=14.2, 4.6Hz, 1H), 2.16 (d, J=14.2Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 2H), 5.01 (t, J=5.1Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 5.30 (d, J=6.7Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.7, 7.1Hz, 1H), 9.62 (t, J=5.1Hz, 1H), 13.47 (br.s., 1H), 13.76 (br.s., 1H)

[0468] (8S,10S)-8-乙酰基-1-[(2-氨基乙基)氨基]-6,8,10,11-四羟基-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮

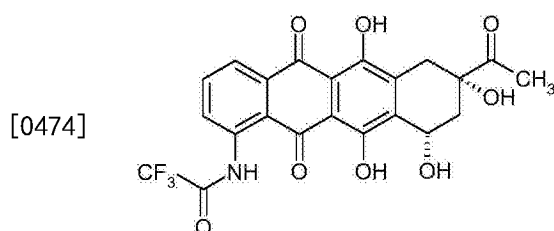


[0470] ESI MS:m/z 427 (MH⁺)

[0471] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.97 (dd, J=14.2, 4.6Hz, 1H), 2.14 (d, J=14.2Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.05-3.22 (m, 4H), 5.05-5.10 (m, 1H), 5.30 (d, J=6.7Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.7, 7.1Hz, 1H), 9.60 (t, J=5.1Hz, 1H), 13.46 (br.s., 1H), 13.76 (br.s., 1H)

[0472] 保护

[0473] 中间体N-[(8S,10S)-8-乙酰基-6,8,10,11-四羟基-5,12-二氧代-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺的合成



[0475] 将中间体 (8S,10S)-8-乙酰基-1-氨基-6,8,10,11-四羟基-7,8,9,10-四氢并四苯-5,12-二酮 (600.0mg, 1.56mmol) 溶于干DCM (120mL), 加入三氟乙酐 (1.2mL)。将该反应在

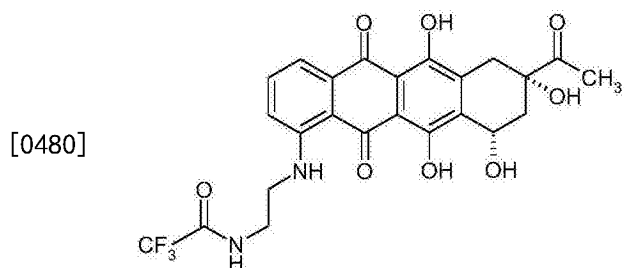
室温在暗处搅拌5分钟,直到检测不到原料为止(HPLC分析)。然后用DCM(100mL)稀释该反应混合物,用饱和NaHCO₃水溶液(3X 100mL)、然后用水(1X 100mL)洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机相,真空除去溶剂。通过硅胶(230-400目)快速色谱法纯化由此得到的残余物(洗脱液:CH₃COCH₃/DCM;0.3/9.7),得到期望的产物(494.1mg,红色固体)。

[0476] ESI MS:m/z 480 (MH⁺)

[0477] ¹H NMR(500MHz,CHCl₃-d) δppm 2.22(dd,J=14.5,4.9Hz,1H),2.36-2.41(m,1H),2.45(s,3H),3.01(d,J=18.7Hz,1H),3.23(dd,J=18.7,2.2Hz,1H),3.81(d,J=5.2Hz,1H),4.54(s,1H),5.35(m,1H),7.93(dd,J=8.4,7.7Hz,1H),8.29(dd,J=7.7,1.1Hz,1H),9.12(dd,J=8.4,1.1Hz,1H),13.29(br.s.,1H),13.29(s,1H),13.46(s,1H)。

[0478] 类似地,通过使用适合的原料,制备如下化合物:

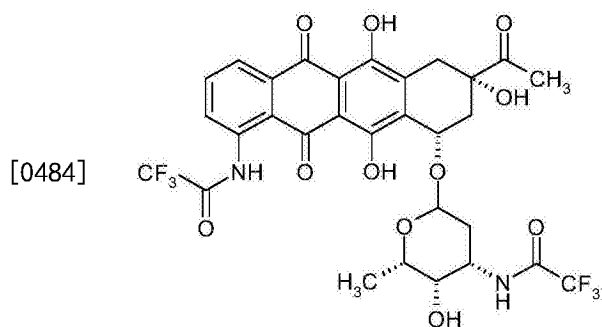
[0479] N-(2-[(8S,10S)-8-乙酰基-6,8,10,11-四羟基-5,12-二氧代-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]氨基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[0481] ESI MS:m/z 523 (MH⁺)

[0482] 步骤G3

[0483] N-[(8S,10S)-8-乙酰基-6,8,11-三羟基-5,12-二氧代-10-({2,3,6-三脱氧-3-[(三氟乙酰基)氨基]-L-来苏-吡喃己糖基}氧基)-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺的合成



[0485] 在氩气气氛中在干的3-颈圆底烧瓶中将中间体N-[(8S,10S)-8-乙酰基-6,8,10,11-四羟基-5,12-二氧代-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺(480.0mg,1.0mmol)溶于干DCM(110mL),加入粉状分子筛(4Å,20.0mg)。在10℃冷却该反应混合物;同时加入三氟甲磺酸银(334.0mg,1.3mmol)在干Et₂O(15mL)中的溶液和2,3,6-三脱氧-4-O-[(三氟乙酰基)-3-[(三氟乙酰基)氨基]-8-L-来苏-吡喃己糖基氯(511.4mg,1.43mmol)在干DCM(15mL)中的溶液。将该反应混合物在10℃在暗处搅拌45分钟,直到检测不到原料为止(HPLC分析)。加入饱和NaHCO₃水溶液(50mL),将该反应混合物在室温搅拌30分钟,然后通过硅藻土垫过滤。分离有机相,用水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥。真空除去溶剂,在

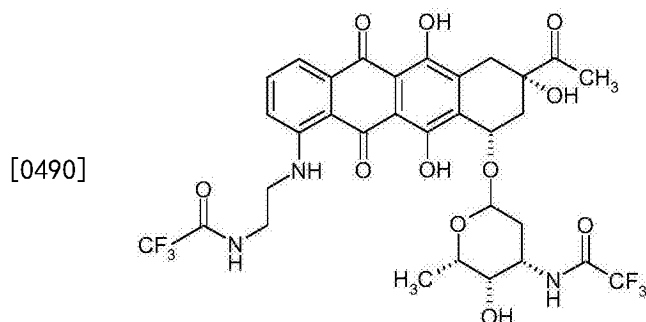
0℃冷却由此得到的残余物,用MeOH (20mL) 和固体NaHCO₃处理15分钟。真空蒸发溶剂,通过硅胶 (230-400目) 快速色谱法纯化残余物 (洗脱液:CH₃COCH₃/DCM;0.5/9.5),得到期望的产物 (320.0mg,红色固体)。

[0486] ESI MS:m/z 705 (MH⁺)

[0487] ¹H NMR (500MHz, CH₃CN-d₃) δppm 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H) 1.77 (dd, J=13.18, 4.64Hz, 1H) 2.00 (td, J=13.15, 3.97Hz, 1H) 2.10 (d, J=10.13Hz, 1H) 2.33-2.35 (m, 1H) 2.87-3.00 (m, 1H) 3.01-3.13 (m, 1H) 3.22 (br. s., 1H) 3.61 (br. s., 1H) 4.09-4.16 (m, 1H) 4.22 (q, J=6.47Hz, 1H) 4.29 (s, 1H) 5.10 (br. s., 1H) 5.40 (d, J=3.54Hz, 1H) 7.32 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.89 (t, J=7.63Hz, 1H) 8.11 (d, J=7.08Hz, 1H) 8.89 (d, J=8.30Hz, 1H) 13.08 (br. s., 2H)

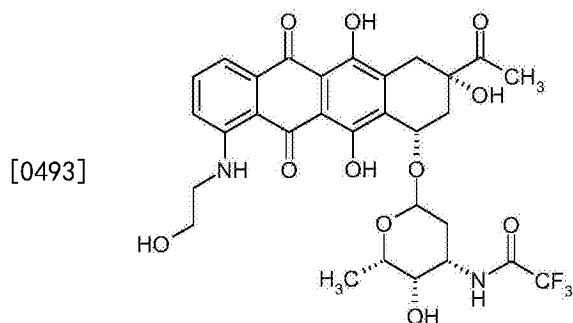
[0488] 类似地,通过使用适合的原料,制备如下化合物:

[0489] N-(2-[(8S,10S)-8-乙酰基-6,8,11-三羟基-5,12-二氧代-10-({2,3,6-三脱氧-3-[(三氟乙酰基)氨基]-L-来苏-吡喃己糖基}氧基)-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]氨基}乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[0491] ESI MS:m/z 748 (MH⁺)

[0492] (1S,3S)-3-乙酰基-3,5,12-三羟基-10-[(2-羟基乙基)氨基]-6,11-二氧代-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基2,3,6-三脱氧-3-[(三氟乙酰基)氨基]-L-来苏-吡喃己糖苷



[0494] ESI MS:m/z 653 (MH⁺)

[0495] 脱保护

[0496] 标题化合物(II)

[0497] 在0℃在氩气气氛中冷却中间体N-[(8S,10S)-8-乙酰基-6,8,11-三羟基-5,12-二氧代-10-({2,3,6-三脱氧-3-[(三氟乙酰基)氨基]-α-L-来苏-吡喃己糖基}氧基)-5,7,8,9,10,12-六氢并四苯-1-基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (340.2mg, 0.432mmol), 用0.1N NaOH水溶液 (12mL) 处理。将该反应混合物在暗处在0℃搅拌1小时,直到检测不到原料为止 (HPLC分析)。然后用DCM (50mL) 稀释该反应混合物,用饱和NaHCO₃水溶液 (3X 30mL)、然后用水 (1X

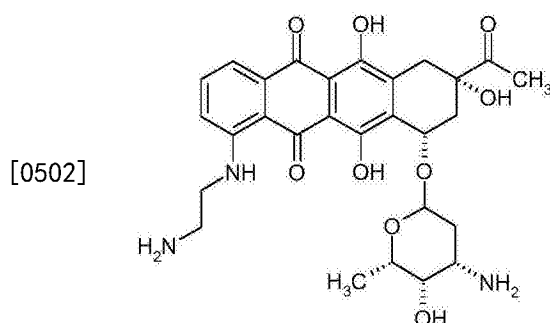
30mL)、最终用饱和NaCl溶液(1X30mL)洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机相,真空除去溶剂,得到期望的产物(180.0mg,红色固体)。

[0498] ESI MS:m/z 513 (MH⁺)

[0499] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δpm 1.14 (d, J=6.52Hz, 2H) 1.47 (dd, J=12.61, 4.33Hz, 1H) 1.60 (d, J=3.30Hz, 1H) 2.06-2.21 (m, 2H) 2.24-2.27 (m, 3H) 2.86 (d, J=12.58Hz, 1H) 2.88-3.01 (m, 2H) 3.28 (br. s., 1H) 4.09 (d, J=6.29Hz, 1H) 4.45 (br. s., 1H) 4.94 (t, J=4.22Hz, 1H) 5.19 (d, J=3.53Hz, 1H) 5.44 (s, 1H) 7.24 (d, J=8.28Hz, 1H) 7.50 (d, J=7.13Hz, 1H) 7.51-7.52 (m, 0H) 7.55-7.59 (m, 1H) 8.06 (br. s., 2H)

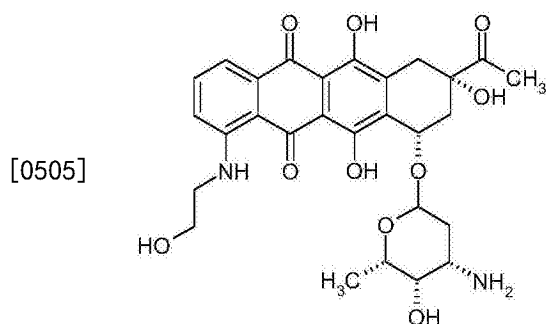
[0500] 类似地,通过使用适合的原料,制备如下化合物:

[0501] (1S,3S)-3-乙酰基-10-[(2-氨基乙基)氨基]-3,5,12-三羟基-6,11-二氧化-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基-3-氨基-2,3,6-三脱氧-L-来苏-吡喃己糖苷



[0503] ESI MS:m/z 556 (MH⁺)

[0504] (1S,3S)-3-乙酰基-3,5,12-三羟基-10-[(2-羟基乙基)氨基]-6,11-二氧化-1,2,3,4,6,11-六氢并四苯-1-基-3-氨基-2,3,6-三脱氧-L-来苏-吡喃己糖苷



[0506] ESI MS:m/z 557 (MH⁺)