

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2013年12月27日 (27.12.2013)



(10) 国际公布号  
WO 2013/189266 A1

- (51) 国际专利分类号:  
A61K 31/47 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 491/22 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/077336
- (22) 国际申请日: 2013年6月17日 (17.06.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201210200616.4 2012年6月18日 (18.06.2012) CN  
201210280442.7 2012年8月8日 (08.08.2012) CN
- (72) 发明人; 及
- (71) 申请人: 李雨亮 (LI, Yuliang) [CN/CN]; 中国内蒙古自治区赤峰市水榭花都B区, Inner Mongolia 024000 (CN)。
- (72) 发明人: 王虎庭 (WANG, Huting); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。朱岩 (ZHU, Yan); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。王哲 (WANG, Zhe); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。张慧 (ZHANG, Hui); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。赵瑞玉 (ZHAO, Ruiyu); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。黄园园 (HUANG, Yuanyuan); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。王鹤 (WANG, He); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。彭勇 (PENG, Yong); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉

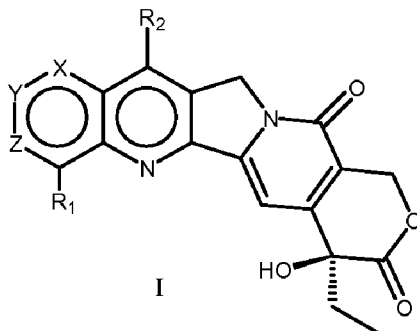
慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。罗鸿 (LUO, Hong); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。校登明 (XIAO, Dengming); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。曹寿松 (CAO, Shousong); 中国内蒙古自治区赤峰市水榭花都B区, Inner Mongolia 024000 (CN)。韩永信 (HAN, Yongxin); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园16号楼, Beijing 100195 (CN)。

- (74) 代理人: 隆天国际知识产权代理有限公司 (LUNGTIN INTERNATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路5号远大中心B座18层, Beijing 100101 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: COMPOUND OF CAMPTOTHECIN AND PREPARATION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 喜树碱类化合物及其制备和用途



(57) Abstract: The present invention relates to the compound of formula I, a pharmaceutical composition thereof and the use thereof as an anti-tumour drug.

(57) 摘要: 本发明涉及式I的化合物、其药物组合物及其作为抗肿瘤药的用途。

WO 2013/189266 A1

**本国际公布:**

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

## 喜树碱类化合物及其制备和用途

## 技术领域

5 本发明涉及一类新的具有抗肿瘤活性的喜树碱类化合物，其药物组合物及其用途。

## 背景技术

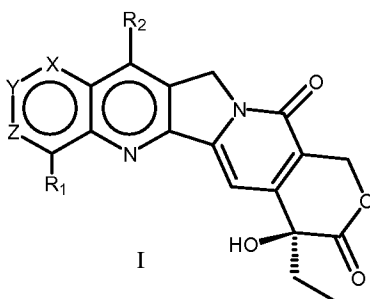
10 喜树碱(camptothecin, CPT, IUPAC 命名: (S)-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃[3'4':6,7]吲哚嗪并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮)是在 1966 年首先由 Wall 等人[J. Am. Chem. Soc., 1966, 88(16), 3888-990]从中国珙桐科植物喜树(camptotheca acuminata)中提取出来的一种生物碱。试验表明，它对白血病和许多实体瘤具有抗肿瘤活性，是一种天然的细胞毒性化合物。到 20 世纪 70 年代，已经对 CPT 进行了 I 期和 II 期临床试验，发现尽管其具有抗肿瘤活性，但存在着许多的副作用。副作用包括骨髓抑制、胃肠道毒性、出血性膀胱炎、脱发、腹泻、恶心、呕吐等。

15 为了得到活性高、毒性小的喜树碱衍生物，人们进行了结构改造和优化，通过半合成及全合成方法合成了一系列喜树碱衍生物。1994 年，美国 FDA 批准喜树碱类药物伊立替康(Irinotecan, CPT-11)上市，用于治疗结直肠癌。1996 年，拓扑替康(Topotecan)获准上市用于治疗卵巢癌，美国 FDA 又于 1999 年批准其作为小细胞肺癌(SCLC)的二线治疗药物。目前尚有十余种喜树碱类药物处于临床试验阶段。

20 喜树碱是继紫杉醇后的第二个从植物中提取的抗癌药物。由于喜树碱类药物疗效显著、抗肿瘤谱广、与其它抗肿瘤药物无交叉耐药性，因此自其上市以来，已成为临床上使用最多的抗肿瘤药物之一。但现有的喜树碱类化合物依然存在明显的副作用。因此提高喜树碱类衍生物的活性，降低其毒性一直是这类化合物研究的重点。

## 25 发明内容

一方面，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药：



其中：

30 X 为 CR<sub>3</sub> 或 N；

Y 为 CR<sub>4</sub> 或 N;

Z 为 CR<sub>5</sub> 或 N;

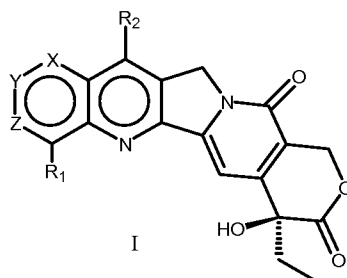
X、Y、Z 中至少有一个为 N;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 以及 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、氨基、单(烷基)氨基、二(烷基)氨基、环烷基氨基、巯基、烷硫基或氰基;

或者

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 二者或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>1</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成五至七元非芳香环。

另一方面, 本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药:



其中:

X 为 CR<sub>3</sub>;

Y 为 CR<sub>4</sub>;

Z 为 CR<sub>5</sub>;

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 二者或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>1</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成含有 1 个选自氮、氧或硫的杂原子的五至七元非芳香环, 且 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 中的其余基团各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、氨基、单(烷基)氨基、二(烷基)氨基、环烷基氨基、巯基、烷硫基或氰基; 或者

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 均为氢, 且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 互相不同且各自独立地选自卤素、羟基或烷氧基; 或者

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 均为氢, R<sub>2</sub> 为氨基或烷基, 且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自卤素、羟基、烷氧基、氨基、单(烷基)氨基或二(烷基)氨基。

另一方面, 本发明涉及药物组合物, 其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 以及药学上可接受的载体。

另一方面, 本发明涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药或者本发明的药物组合物, 其用于预防和/或治疗肿瘤。

另一方面, 本发明涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药或者本发明的药物组合物在制备抗肿瘤药中的应用。

另一方面, 本发明涉及治疗和/或预防哺乳动物、特别是人的肿瘤的方法, 所述方法包括对有需要的哺乳动物、特别是人给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受

的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药或者本发明的药物组合物。

## 具体实施方式

### 定义

5 除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

10 应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献（包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4<sup>TH</sup> ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York）中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/Vis  
15 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法  
20 实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

25 本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如， $\text{C}_{1-6}$ 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

30 除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

在本申请中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指-OH 基团。

“巯基”是指-SH 基团。

35 “氧代”是指=O 基团。

“氰基”是指-CN。

“氨基”是指-NH<sub>2</sub>。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素取代的烷基等基团中)，术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如 1 至 12 个(优选为 1 至 8 个，更优选为 1 至 6 个)碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。

在本申请中，术语“烷氧基”是指式-OR<sub>a</sub>基团，其中 R<sub>a</sub>为如上文所定义的烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基等。

在本申请中，术语“烷硫基”是指式-SR<sub>a</sub>基团，其中 R<sub>a</sub>为如上文所定义的烷基。烷硫基的实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基等。

在本申请中，术语“单(烷基)氨基”是指式-NHR<sub>a</sub>基团，其中 R<sub>a</sub>为如上文所定义的烷基。单(烷基)氨基的实例包括但不限于甲氨基、乙氨基、异丙氨基等。

在本申请中，术语“二(烷基)氨基”是指式-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基团，其中 R<sub>a</sub>和 R<sub>b</sub>各自独立地为如上文所定义的烷基。二(烷基)氨基的实例包括但不限于二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、甲基乙基氨基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系，具有 3 至 15 个碳原子，优选具有 3 至 10 个碳原子，更优选具有 3 至 8 个碳原子，且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明，环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茛基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

在本申请中，术语“环烷基氨基”是指式-NHR<sub>c</sub>基团，其中 R<sub>c</sub>为如上文所定义的环境烷基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环基”意指由 2 至 14 个碳原子以及 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系；其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可为部分或完全饱和。杂

环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基，条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言，杂环基优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧或硫的杂原子的稳定的 4 元至 11 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团，更优选为包含 1 个选自氮、氧或硫的杂原子的稳定的 5 元至 7 元非芳香性单环基团。杂环基的实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、喹啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吲哚基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

本文单独或组合使用的术语“稠合”是指其两个或多个环共同具有一个或多个键的环结构。

在本申请中，术语“非芳香环”包括上文所定义的环境基和杂环基环。本申请的非芳香环可包含不饱和键，但该不饱和键并不导致该环产生芳香性。

本文中使用的术语“芳香性”是指包含一个或多个环的环部分具有  $4n+2$  个电子的离域化电子共扼体系，其中  $n$  为整数。

在本申请中，“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的烷基”表示烷基被取代或未被取代，即该描述同时包括被取代的烷基与未被取代的烷基。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

当本发明的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺

酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本领域已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“多晶型物”是指本发明的某些化合物在固体状态下由于存在两种或两种以上不同分子排列而产生的不同固体结晶相。本发明的某些化合物可以存在一种以上的晶型，本发明旨在包括各种晶型及其混合物。

通常，结晶化作用会产生本发明化合物的溶剂化物。本发明中使用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水，该情况下的溶剂化物为水合物。或者，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明的化合物可以以水合物存在，包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化形式。本发明化合物可形成真实的溶剂化物，但在某些情况下，也可以仅保留不定的水或者水加上部分不定溶剂的混合物。本发明的化合物可以在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或结晶出来。本发明化合物的溶剂化物也包含在本发明的范围之内。

本发明还包括上述化合物的前药。在本申请中，术语“前药”表示可在生理学条件下或通过溶剂分解而被转化成本发明的生物活性化合物的化合物。因此，术语“前药”是指本发明的化合物的药学上可接受的代谢前体。当被给予有需要的个体时，前药可以不具有活性，但在体内被转化成本发明的活性化合物。前药通常在体内迅速转化，而产生本发明的母体化合物，例如通过在血液中水解来实现。前药化合物通常在哺乳动物生物体内提供溶解度、组织相容性或缓释的优点。前药包括已知的氨基保护基和羧基保护基。具体的前药制备方法可参照 Saulnier, M. G., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4, 1985-1990; Greenwald, R. B., et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 475。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物（例如人）的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质（如载体或稀释剂），并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以

不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、  
5 等渗剂、溶剂或乳化剂。

本文所用的有关术语“受试者”、“患者”或“个体”是指患有疾病或病症等的个体，包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人，非人的灵长类动物（例如黑猩猩和其它猿类和猴）；家畜，例如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物，例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠等。  
10 非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类和鱼类等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方案中，所述哺乳动物为人。

本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

15 (i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

(ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者

(iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

20 本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

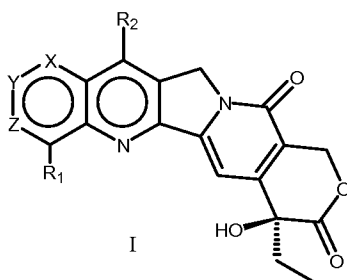
25 本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”、“给予”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射（包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and  
30 Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用  
35 至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和

至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

### 本发明的具体实施方式

一方面，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药：



其中：

X 为 CR<sub>3</sub> 或 N；

Y 为 CR<sub>4</sub> 或 N；

10 Z 为 CR<sub>5</sub> 或 N；

X、Y、Z 中至少有一个为 N；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 以及 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、氨基、单(烷基)氨基、二(烷基)氨基、环烷基氨基、巯基、烷硫基或氰基；

或者

15 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 二者或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>1</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成五至七元非芳香环。

在一个优选的实施方式中，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

20 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 以及 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氨基、单(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基、巯基、C<sub>1-6</sub> 烷硫基或氰基；

或者

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 二者或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>1</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成含有 0 至 3 个选自氮、氧或硫的杂原子的五至七元非芳香环。

25 在一个更优选的实施方式中，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 以及 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自氢、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氨基、单(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、巯基或 C<sub>1-6</sub> 烷硫基。

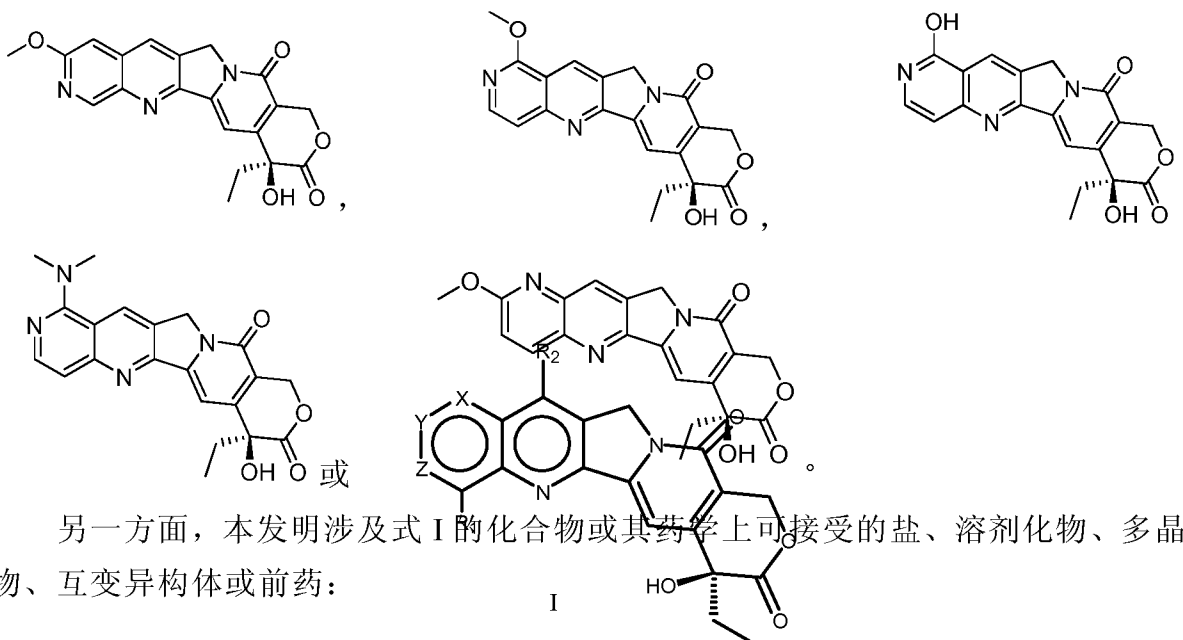
在一个更优选的实施方式中，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

30 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 均为氢；且

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自氢、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氨基、单(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基或

二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基。

在一个优选的实施方式中，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其选自：



另一方面，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药：

其中：

X 为 CR<sub>3</sub>；

Y 为 CR<sub>4</sub>；

10 Z 为 CR<sub>5</sub>；

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 二者或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>1</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成含有 1 个选自氮、氧或硫的杂原子的五至七元非芳香环，且 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 中的其余基团各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、氨基、单(烷基)氨基、二(烷基)氨基、环烷基氨基、巯基、烷硫基或氰基；或者

15 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 均为氢，且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 互相不同且各自独立地选自卤素、羟基或烷氧基；或者

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 均为氢，R<sub>2</sub> 为氨基或烷基，且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自卤素、羟基、烷氧基、氨基、单(烷基)氨基或二(烷基)氨基。

20 在一个优选的实施方式中，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成含有 1 个选自氮、氧或硫的杂原子的五至七元非芳香环，且 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氨基、单(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基或 C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基。

25 在一个更优选的实施方式中，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成含有 1 个选自氮、氧和硫的杂原子

的五元非芳香环，且  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  均为氢。

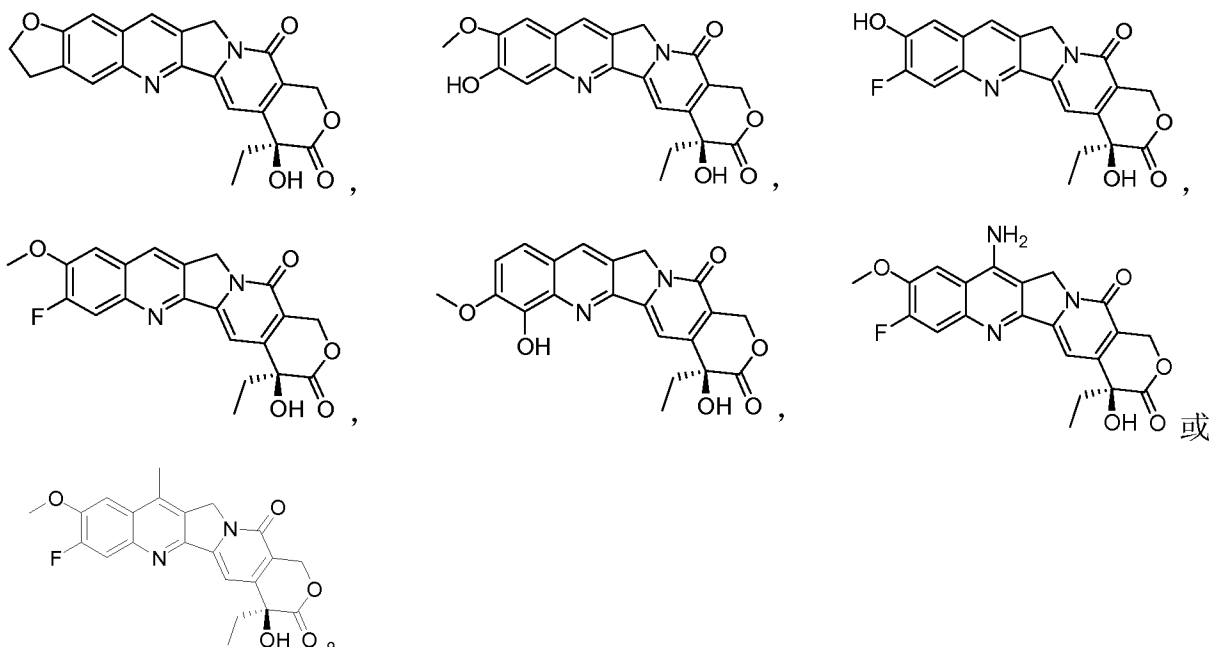
在另一个优选的实施方式中，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

5  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  均为氢，且  $R_4$ 、 $R_5$  互相不同且各自独立地选自卤素、羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基。

在另一个优选的实施方式中，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

$R_1$ 、 $R_3$  均为氢， $R_2$  为氨基或  $C_{1-6}$  烷基，且  $R_4$ 、 $R_5$  各自独立地选自卤素、羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基。

10 在一个更优选的实施方式中，本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其选自：



另一方面，本发明涉及药物组合物，其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，以及药学上可接受的载体。

15 本发明的药物组合物可以被配制为固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶。

20 本发明的药物组合物可以通过制药领域中公知的方法制备。例如，旨在注射给药的药物组合物可以通过将本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药与灭菌的蒸馏水组合来制备，从而形成溶液剂。可添加表面活性剂以促进形成均匀溶液或混悬液。制备药物组合物的实际方法为本领域技术人员所已知，例如可参见 *The Science and Practice of Pharmacy* (制药科学与实践), 20<sup>th</sup> Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。

本发明的药物组合物的给药途径包括但不限于口服、局部、经皮、肌肉、静脉、吸入、肠胃外、舌下、直肠、阴道及鼻内。例如，适合口服给药的剂型包括胶囊、片剂、颗粒剂

以及糖浆等。这些制剂中包含的本发明的化合物可以是固体粉末或颗粒；水性或非水性液体中的溶液或是混悬液；油包水或水包油的乳剂等。上述剂型可由活性化合物与一种或多种载体或辅料经由通用的药剂学方法制成。上述的载体需要与活性化合物或其他辅料兼容。对于固体制剂，常用的无毒载体包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、纤维素、葡萄糖、蔗糖等。用于液体制剂的载体包括但不限于水、生理盐水、葡萄糖水溶液、乙二醇和聚乙二醇等。活性化合物可与上述载体形成溶液或是混悬液。具体的给药方式和剂型取决于化合物本身的理化性质以及所应用疾病的严重程度等。本领域技术人员能够根据上述因素并结合其自身具有的知识来确定具体的给药途径。例如可参见：李俊，《临床药理学》，人民卫生出版社，2008.06；丁玉峰，论临床剂型因素与合理用药，《医药导报》，26(5)，2007；Howard C. Ansel, Loyd V. Allen, Jr., Nicholas G. Popovich 著，江志强主译，《药物剂型与给药体系》，中国医药科技出版社，2003.05。

另一方面，本发明涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药或者本发明的药物组合物，其用于预防和/或治疗肿瘤。

另一方面，本发明涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药或者本发明的药物组合物在制备抗肿瘤药中的应用。

另一方面，本发明涉及治疗和/或预防哺乳动物、特别是人的肿瘤的方法，所述方法包括对有需要的哺乳动物、特别是人给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药或者本发明的药物组合物。

在本申请中，术语“肿瘤”包括但不限于：白血病、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、肺癌、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、结肠癌、鼻咽癌、脑癌、骨癌、食道癌、黑色素瘤、肾癌、口腔癌等疾病。

通常，治疗有效的日剂量为约 0.001 mg/kg 至约 100 mg/kg；优选的治疗有效剂量为约 0.01 mg/kg 至约 50 mg/kg；更优选的治疗有效剂量为约 1 mg/kg 至约 25 mg/kg。

本文中所提供的有效剂量的范围并非意图限制本发明的范围，而是代表优选的剂量范围。但是，最优选的剂量可针对个别个体而进行调整，这是本领域技术人员所了解且可决定的（例如参阅 Berkow 等人编著，Merck 手册，第 16 版，Merck 公司，Rahway, N.J., 1992）。

本发明化合物可以与一种或多种其它的本发明化合物或者一种或多种其它抗癌药物联合或组合使用，以治疗和/或预防肿瘤。可以与本发明化合物联用的药物包括但不限于多西他赛、吉西他滨、顺铂、卡铂、格列卫、替莫唑胺、阿霉素、达卡巴嗪、特罗凯、依托泊苷、柔红霉素以及阿糖胞苷等。

## 实验部分

以下反应方案示例性地说明本发明化合物的制备方法。

本领域技术人员应当理解，在以下描述中，只有当取代基的组合可以得到稳定的化合

物时，这类取代基的组合才是允许的。

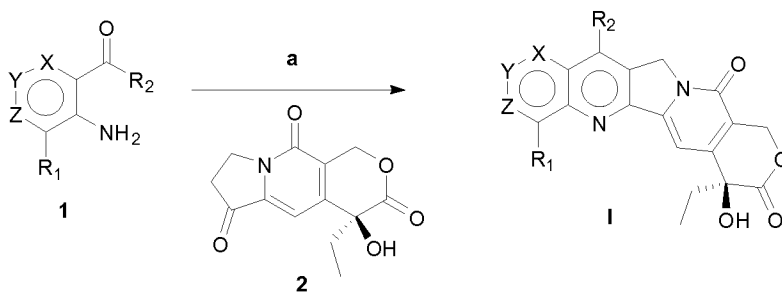
本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基（例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基）、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”（其中 R”为烷基、芳基或芳烷基）、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。

保护基的使用详述于 Greene, T. W.与 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4<sup>th</sup> Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

本发明通式 I 所示化合物可通过以下的合成路线一或二来制备。

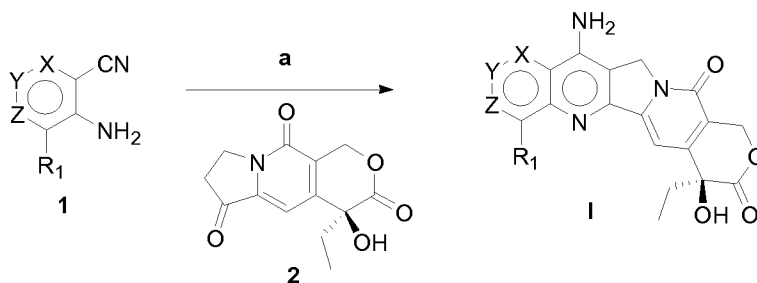
合成路线一：



试验条件：a. 对甲苯磺酸(催化量)，甲苯，回流。

15

合成路线二：

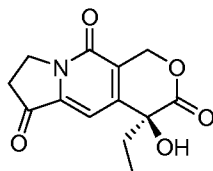


试验条件：a. 对甲苯磺酸(催化量)，甲苯，回流。

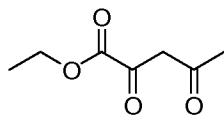
可通过以下的方法制备合成路线一和二中所用的化合物 2。

20

(S)-4-乙基-4-羟基-1,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮

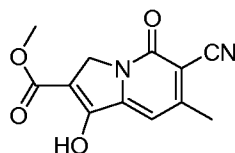


步骤 1：2,4-二氧代戊酸乙酯



在 30 分钟内, 向无水乙醇(600 mL)中加入金属钠(25.3 g, 1.1 mol), 将反应液在室温下搅拌 2 小时。在 1 小时的时间里, 向所得的醇钠溶液中缓慢滴加草酸二乙酯(146 g, 1.0 mol)和干燥的丙酮(58 g, 1.0 mol)的混合液, 滴加完毕后将反应液室温下继续搅拌 1 小时。将反应液过滤, 将滤饼转入冰(500 g)、水(1 L)混合物中, 用浓硫酸酸化至 pH 值为 1, 再用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯相用盐水洗, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题所示化合物(95 g, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.37 (1H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.26 (3H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

步骤 2: 6-氰基-1-羟基-7-甲基-5-氧代-3,5-二氢吡啶-2-羧酸甲酯

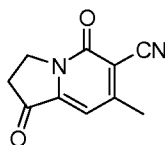


10

将 2,4-二氧代戊酸乙酯(95 g, 0.60 mol), 原甲酸三乙酯(177.6 g, 1.2 mol), 一水合对甲苯磺酸(2.28g, 12 mmol)与无水甲醇(150 mL)的混合液在 40°C 下搅拌 1 小时, 然后加入氰基乙酰胺(55.0 g, 0.66 mol), 碳酸钾(91 g, 0.66 mol)和二甲亚砜(2 L)。将反应液加热至 70°C, 搅拌 3 小时。然后在 2 小时内, 向混合液中滴加丙烯酸甲酯(413 g, 4.8 mol), 并将反应液在 70°C 下搅拌过夜。将反应液冷至室温, 倾入水(10 L)中, 用浓硫酸酸化至 pH 值为 1, 并继续在室温下搅拌 1 小时。将混合液过滤, 将滤饼用甲醇洗涤并干燥, 得到标题所示化合物(45.5 g, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.79 (1H, s), 4.62 (2H, s), 3.73 (3H, s), 2.43 (3H, s)。

15

步骤 3: 7-甲基-1,5-二氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-6-甲腈

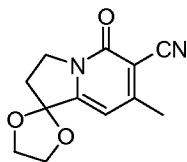


20

将 6-氰基-1-羟基-7-甲基-5-氧代-3,5-二氢吡啶-2-羧酸甲酯(45.5 g, 185 mmol)加入至 1:1 的浓盐酸与醋酸的混合液(500 mL)中, 将反应液加热至 100°C, 搅拌 2 小时, 冷却到室温。真空浓缩, 得到标题所示化合物(34.0 g, 97.8%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.84 (1H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.46 (3H, s)。

25

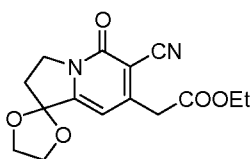
步骤 4: 7'-甲基-5'-氧代-3',5'-二氢-2'H-螺[[1,3]二氧环戊烷-2,1'-吡啶]-6'-甲腈



将 7-甲基-1,5-二氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-6-甲腈(34.0 g, 181 mmol)溶于二氯甲烷(1.5 L)中, 向此溶液中加入乙二醇(22.4 g, 361 mmol)和三甲基氯硅烷(78.1 g, 723

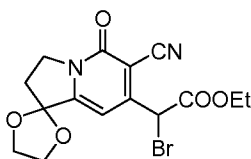
mmol)。将反应液在 25°C、氮气保护下搅拌 72 小时。将反应液过滤除去黑色悬浮物，然后用 1 M 的氢氧化钠溶液洗涤。将有机相用盐水洗，用无水硫酸钠干燥，将真空浓缩的残余物通过柱层析纯化，得到标题所示化合物(32.0 g, 76%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.19 (1H, s), 4.19-4.11 (6H, m), 2.48 (3H, s), 2.39 (2H, t, J = 7.8 Hz)。

- 5 步骤 5: 2-(6'-氰基-5'-氧代-3',5'-二氢-2'H-螺[[1,3]二氧环戊烷-2,1'-吡啶]-7'-基)乙酸乙酯



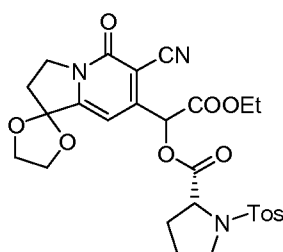
- 10 向 7'-甲基-5'-氧代-3',5'-二氢-2'H-螺[[1,3]二氧环戊烷-2,1'-吡啶]-6'-甲腈(32.0 g, 138 mmol), 碳酸二乙酯(32.6 g, 276 mmol)与干燥甲苯(500 mL)的混合液中, 加入氢氧化钠(11.0 g, 276 mmol, 60%)和无水乙醇(5 mL)。将反应液加热至 100°C, 搅拌 3 小时。然后除去溶剂, 将残余物倾入水中, 并用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗, 用无水硫酸钠干燥后真空浓缩, 并用柱层析纯化, 得到标题所示化合物 (30.2 g, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.33 (1H, s), 4.22-4.13 (8H, m), 3.78 (2H, s), 2.41 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.29 (3H, q, J = 7.8 Hz)。

- 15 步骤 6: 溴-[6-氰基-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]乙酸乙酯



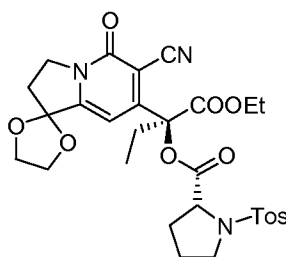
- 20 在 30°C 下, 向 2-(6'-氰基-5'-氧代-3',5'-二氢-2'H-螺[[1,3]二氧环戊烷-2,1'-吡啶]-7'-基)乙酸乙酯(30.2 g, 99 mmol), 氢氧化钠(3.96 g, 99 mmol, 60%)与干燥的乙二醇二甲醚(300 mL)的混合液中滴加冷的干燥的液溴(1.56 g, 99 mmol)的乙二醇二甲醚(20 mL)溶液。将反应液保持在该温度下搅拌 30 分钟, 随后一次加入冰水混合物(100 mL)。真空浓缩除去有机溶剂, 将残余物倾入水中, 并用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题所示化合物(33.6 g, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.68 (1H, s), 5.60 (1H, s), 4.31-4.14 (8H, m), 2.43 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.26 (3H, q, J = 7.8 Hz)。

- 25 步骤 7: 2-[N-对甲苯磺酰基-(R)-脯氨酸基]-2-[6-氰基-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]乙酸乙酯



将溴-[6-氰基-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]乙酸乙酯(33.6 g, 88 mmol), (R)-1-对甲苯磺酰基吡咯-2-甲酸(47.3 g, 176 mmol)与碳酸钠(18.3 g, 176 mmol)加入到干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(300 mL)中, 将该反应液加热至 100°C, 搅拌过夜。除去溶剂后, 将残余物倾入水中, 用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩并用柱层析纯化, 得标题所示化合物(光学异构体混合物, 比例约为 1:1)(41.7 g, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.66 (0.5H, s), 6.63 (0.5H, s), 6.31 (0.5H, s), 6.18 (0.5H, s), 4.56-4.53 (0.5H, m), 4.41-4.38 (0.5H, m), 4.34-4.00 (8H, m), 3.62-3.57 (0.5H, m), 3.48-3.43 (0.5H, m), 3.31-3.24 (1H, m), 2.45-2.40 (5H, m), 1.81-1.77 (4H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

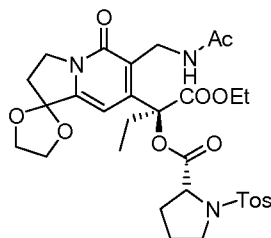
步骤 8: (S)-2-[N-对甲苯磺酰基-(R)-脯氨酸基]-2-[6-氰基-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]丁酸乙酯



向干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)中加入 2-[N-对甲苯磺酰基-(R)-脯氨酸基]-2-[6-氰基-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]乙酸乙酯(11.42 g, 20 mmol), 碘乙烷(3.43 g, 22 mmol)和氢氧化钠(840 mg, 21 mmol, 60%)。将反应液加热至 30°C, 搅拌 3 小时, 随后加入水(30 mL)。浓缩除去溶剂, 将残余物倾入水中, 用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩并用柱层析纯化, 得白色固体(6.10 g)。在 80°C 下, 将此固体溶于异丙醇(450 mL), 然后缓慢降温至室温, 有晶体析出。过滤, 将母液浓缩得到标题所示化合物(2.10 g, 17%, e.e. > 95%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.60 (1H, s), 4.51-4.47 (1H, m), 4.33-4.05 (8H, m), 3.56-3.51 (1H, m), 3.25-3.19 (1H, m), 2.59 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.45-2.41 (5H, m), 2.16-1.92 (3H, m), 1.73-1.65 (1H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

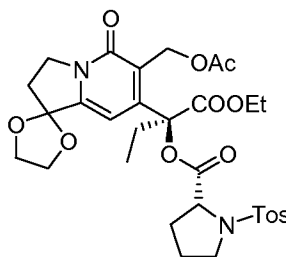
步骤 9: (S)-2-[N-对甲苯磺酰基-(R)-脯氨酸基]-2-[6-(乙酰胺甲基)-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]丁酸乙酯



将(S)-2-[N-对甲苯磺酰基-(R)-脯氨酸基]-2-[6-氰基-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代

-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]丁酸乙酯(1.0 g, 1.7 mmol), 雷尼镍(1.0 g), 醋酸酐(15 mL)和醋酸(5 mL)的混合液在氢气(1.5 atm)气氛下加热至 40°C, 搅拌 4 小时。过滤, 将滤液浓缩并用柱层析纯化, 得到标题所示化合物(890 mg, 82%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.70 (1H, s), 4.78-4.73 (1H, m), 4.45-4.02 (10H, m), 3.55-3.50 (1H, m), 3.26-3.20 (1H, m), 2.73-2.64 (1H, m), 2.59-2.51 (1H, m), 2.43-2.40 (5H, m), 2.05-1.92 (6H, m), 1.74-1.67 (1H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

步骤 10: (S)-2-[N-对甲苯磺酰基-(R)-脯氨酸基]-2-[6-(乙酰氧甲基)-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]-丁酸乙酯

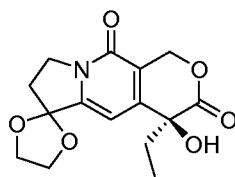


10

将(S)-2-[N-对甲苯磺酰基-(R)-脯氨酸基]-2-[6-(乙酰胺甲基)-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]丁酸乙酯(890 mg, 1.4 mmol)溶于醋酸酐(15 mL)和醋酸(5 mL)的混合溶液中。在 0°C 下, 向反应液中加入亚硝酸钠(380 mg, 5.5 mmol), 并保持在该温度下搅拌 4 小时。随后过滤, 向滤液中加入四氯化碳(30 mL), 加热回流过夜。浓缩除去溶剂后, 将残余物倾入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩后用柱层析纯化, 得到标题所示化合物(660 mg, 74%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.75 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.78 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.39-4.06 (9H, m), 3.61-3.56 (1H, m), 3.27-3.22 (1H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 2.45-2.33 (6H, m), 2.05-1.92 (6H, m), 1.71-1.67 (1H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

15

步骤 11: (S)-4-乙基-6,6-(亚乙二氧基)-1,4,7,8-四氢-4-羟基吡喃并[3,4-f]吡啶-3,10(6H)-二酮



向甲醇(6 mL)和水(2 mL)的混合液中加入(S)-2-[N-对甲苯磺酰基-(R)-脯氨酸基]-2-[6-(乙酰氧甲基)-1,1-(亚乙二氧基)-5-氧代-1,2,3,5-四氢吡啶-7-基]-丁酸乙酯(660 mg, 1.0 mmol), 水合氢氧化锂(171 mg, 4.1 mmol), 并在室温下搅拌 2 小时。随后真空浓缩除去甲醇, 向反应液中加入醋酸(1 mL)和二氯甲烷(20 mL)。将混合液在室温下搅拌 10 小时。真空浓缩, 残余物用柱层析纯化, 得到标题所示化合物(270 mg,

25

86 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (1H, s), 5.60 (1H, d, J = 16.4 Hz), 5.17 (1H, d, J = 16.4 Hz), 4.21-4.11 (6H, m), 3.77 (1H, s), 2.42 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.85-1.75 (2H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

5 步骤 12: (S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮(标题化合物)

将(S)-4-乙基-6,6-(亚乙二氧基)-1,4,7,8-四氢-4-羟基吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,10(6H)-二酮(270 mg, 0.88 mmol)与三氟醋酸(2 mL)和水(0.5 mL)的混合液在氮气保护下室温搅拌 3 小时。真空浓缩,将残余物用柱层析纯化,得到标题所示化合物(202 mg, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22 (1H, s), 5.68 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.24 (1H, d, J = 17.2 Hz),  
10 4.36-4.32 (2H, m), 3.65 (1H, s), 2.99-2.95 (2H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

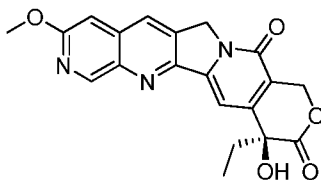
### 实施例

涉及对水和/或氧气敏感的实验的所有操作都在预干燥的玻璃仪器中于氮气氛下进行。除非另有说明,所有原料均为商业原料,并且在使用前未作进一步纯化。

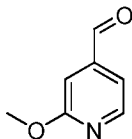
柱层析采用的是青岛海洋化工所生产的硅胶(200-300 目)。薄层色谱采用默克公司(E. Merck)的预涂色谱板(硅胶 60PF254, 0.25 毫米)。

核磁共振光谱分析使用的仪器为瓦里安 VNMRS-400 共振光谱仪。化学位移以四甲基硅烷(TMS = δ 0.00)为内标。核磁共振氢谱数据的记录格式为:质子数,峰型(s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰),耦合常数(以赫兹为单位)。  
20 液质联用使用的是安捷伦 LC 1200 系列(5 微米 C18 色谱柱)仪器。

实施例 1: 10-甲氧基-11-氮杂-20(S)-喜树碱



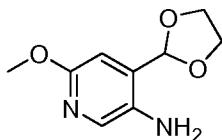
25 步骤 1: 2-甲氧基吡啶-4-甲醛



0°C 下,向 2-甲氧基异烟酸(5.0 g, 33 mmol)的四氢呋喃(40 mL)溶液中分批加入四氢铝锂(1.9 g, 49 mmol)。反应液在 0°C 下继续搅拌 1 小时,然后缓慢滴加饱和硫酸钠溶液。过滤,所得滤液用乙酸乙酯萃取,有机相饱和食盐水洗,真空浓缩。将所得残余物溶于二氯甲烷(30 mL)中,加入三氧化铬吡啶(10.6 g, 49 mmol)。反应混合物  
30 室温下搅拌 2 小时后倾倒入硅胶短柱上并用乙酸乙酯淋洗,所得溶液真空浓缩去除溶

剂。通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)对所得残余物纯化得到标题所示化合物(646 mg, 14%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.01 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 3.99 (3H, s)。

步骤 2: 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-6-甲氧基吡啶-3-胺



5

室温下, 向 2-甲氧基吡啶-4-甲醛(137 mg, 1.0 mmol)的三氟乙酸酐(2 mL)溶液中滴加发烟硝酸(1 mL)。反应液在 25°C 下搅拌 3 天后倾倒入冰水混合物中, 加入饱和碳酸钠溶液调节 pH 值到大于 10。所得混合物用乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗, 干燥并真空去除溶剂。将所得残余物溶于甲苯(5 mL), 并加入对甲苯磺酸(5 mg)和乙二醇(105 mg, 1.7 mmol)。使反应混合液回流过夜, 冷却后用饱和碳酸钠和食盐水洗, 干燥, 并真空去除溶剂。将残余物溶于甲醇(10 mL), 加入钨/碳催化剂(20 mg)并氢气置换。反应体系在 1 大气压的氢气氛下搅拌 2 小时, 过滤去除催化剂并真空浓缩去除溶剂。通过柱层析对所得残余物纯化, 得到标题所示化合物(15 mg, 8%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.31 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.34 (1H, s), 6.55 (1H, s), 5.43 (2H, s), 5.30 (2H, s), 4.02 (3H, s), 2.04-1.91 (2H, m), 0.90-0.85 (3H, m)。

10

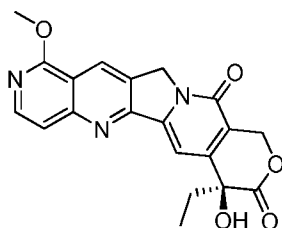
15

步骤 3: 10-甲氧基-11-氮杂-20(S)-喜树碱 (标题化合物)

向 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-6-甲氧基吡啶-3-胺(11 mg, 0.05 mmol)的甲苯溶液中加入(S)-4-乙基-4-羟基-1,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]喹啉-3,6,10(4H)-三酮(13 mg, 0.05 mmol)和对甲苯磺酸(2 mg)并氮气置换。使反应液在氮气氛下加热回流三小时, 真空浓缩去除溶剂。通过高效液相色谱将所得残余物纯化, 得到标题所示化合物(3 mg, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.31 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.34 (1H, s), 6.55 (1H, s), 5.43 (2H, s), 5.30 (2H, s), 4.02 (3H, s), 2.04-1.91 (2H, m), 0.90-0.85 (3H, m)。

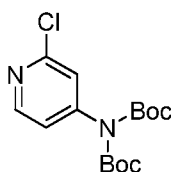
20

实施例 2: 9-甲氧基-10-氮杂-20(S)-喜树碱



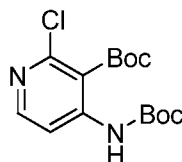
25

步骤 1: 4-[(二叔丁氧羰基)氨基]-2-氯吡啶



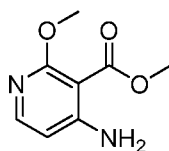
在 0°C 氮气保护下, 向 2-氯-4-氨基吡啶(1.0 g, 7.8 mmol)的干燥四氢呋喃(30 mL)溶液中滴加 NaHMDS (9 mL, 2 M, 18 mmol)。继续搅拌 30 分钟, 然后加入二碳酸二叔丁酯(3.75 g, 17 mmol)的干燥四氢呋喃溶液。将反应液在室温下搅拌过夜, 然后倾倒入饱和氯化铵溶液中。将混合物用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 真空浓缩去除溶剂。通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 8:1)将所得残余物纯化, 得到标题所示化合物(923 mg, 36%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 1.47 (18H, s)。

步骤 2: 2-氯-4-(叔丁氧羰基氨基)烟酸叔丁酯



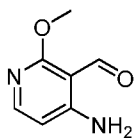
10 在 0°C 和氮气保护下, 向二异丙胺(2.74 g, 27 mmol)的干燥四氢呋喃(50 mL)溶液中滴加正丁基锂(11.3 mL, 2.4 M, 27 mmol)。继续搅拌 30 分钟后冷却至 -60°C, 并在此温度下滴加 4-[(二叔丁氧羰基)氨基]-2-氯吡啶(2.55 g, 7.8 mmol)的四氢呋喃溶液。继续搅拌 1 小时, 加入饱和氯化铵溶液。将所得混合物用乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗, 干燥并真空浓缩去除溶剂。通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10:1)将所得残余物纯化, 得到标题所示化合物(1.85 g, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.72 (1H, s), 8.24-8.20 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.53 (9H, s)。

15 步骤 3: 2-甲氧基-4-氨基烟酸甲酯



20 向 2-氯-4-(叔丁氧羰基氨基)烟酸叔丁酯(330 mg, 1 mmol)的干燥甲苯(15 mL)溶液中加入氢化钠(60%, 120 mg, 3.0 mmol)和甲醇(约 0.5 mL)。将混合物在封管中加热到 100°C 并搅拌 6 小时。冷却后, 将反应液倾倒入硅胶短柱上并用乙酸乙酯淋洗, 真空浓缩去除溶剂。通过柱层析将所得残余物纯化, 得到标题所示化合物(155 mg, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.18 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.09 (2H, br), 3.95 (3H, s), 3.89 (3H, s)。

25 步骤 4: 2-甲氧基-4-氨基-3 吡啶醛



在 0°C 下, 向 2-甲氧基-4-氨基烟酸甲酯(30 mg, 0.18 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液中滴加硼烷的四氢呋喃溶液(0.9 mL, 1 M, 0.9 mmol), 室温搅拌 4 小时。滴加大约 1 mL 水, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用食盐水洗, 干燥并真空浓缩去除溶剂。将残

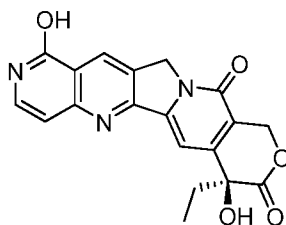
余物溶于四氢呋喃(5 mL)溶液中, 加入二氧化锰(42 mg, 0.48 mmol), 室温搅拌过夜。过滤, 将滤液真空浓缩去除溶剂。通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)将所得残余物纯化, 得到标题所示化合物(22 mg, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.31 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.15 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.98 (3H, s)。

5 步骤 5: 9-甲氧基-10-氮杂-20(S)-喜树碱 (标题化合物)

以类似于实施例 1 步骤 3 中所描述的方法, 由 2-甲氧基-4-氨基-3 吡啶醛和(S)-4-乙基-4-羟基-1,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吡啶-3,6,10(4H)-三酮反应, 得到标题所示化合物。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.86 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.49 (1H, d, J = 16.4 Hz), 5.30 (1H, d, J = 16.4 Hz), 5.22 (2H, s), 3.56 (3H, s), 1.87-1.84 (2H, m), 0.92-0.88 (3H, m)。

10

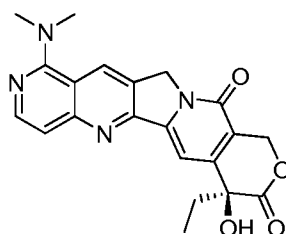
实施例 3: 9-羟基-10-氮杂-20(S)-喜树碱



9-羟基-10-氮杂-20(S)-喜树碱为合成 9-甲氧基-10-氮杂-20(S)-喜树碱(实施例 2, 15 步骤 5)时所得副产物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.70 (1H, br), 8.86 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 7.2 Hz), 7.30 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.54 (1H, s), 5.43 (2H, s), 5.24 (2H, s), 1.89-1.82 (2H, m), 0.88-0.84 (3H, m)。

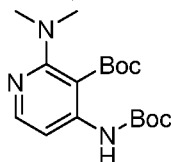
15

实施例 4: 9-(二甲氨基)-10-氮杂-20(S)-喜树碱



20

步骤 1: 2-(二甲氨基)-4-(叔丁氧羰基氨基)烟酸叔丁酯

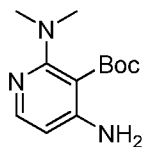


向 2-氯-4-(叔丁氧羰基氨基)烟酸叔丁酯(657 mg, 2.0 mmol)的 DME (10 mL)溶液中加入二甲胺盐酸盐(490 mg, 6.0 mmol)和三乙胺(1.01 g, 10 mmol)。将反应液在封管中加热到 110°C, 搅拌过夜。冷却后, 将反应液倾倒入饱和碳酸钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗, 真空浓缩去除溶剂。通过柱层析(石油醚:

25

乙酸乙酯 = 8:1)将所得残余物纯化, 得到标题所示化合物(670 mg, 96 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.22 (1H, br), 8.03 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.00 (6H, s), 1.60 (9H, s), 1.51 (9H, s)。

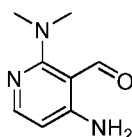
步骤 2: 2-(二甲氨基)-4-氨基烟酸叔丁酯



5

以类似于实施例 2 步骤 3 中所描述的方法, 由 2-(二甲氨基)-4-(叔丁氧羰基氨基)烟酸叔丁酯合成标题所示化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.75 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.92 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.45 (2H, br), 3.01 (6H, s), 1.59 (9H, s)。

步骤 3: 2-(二甲氨基)-4-氨基-3 吡啶醛



10

以类似于实施例 2 步骤 4 中所描述的方法, 由 2-(二甲氨基)-4-氨基烟酸叔丁酯合成标题所示化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.74 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.02 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.08 (6H, s)。

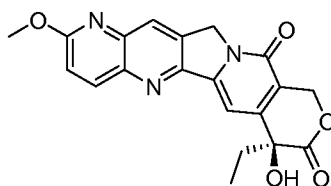
步骤 4: 9-(二甲氨基)-10-氮杂-20(S)-喜树碱 (标题化合物)

15

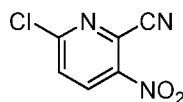
以类似于实施例 1 步骤 3 中所描述的方法, 由 2-(二甲氨基)-4-氨基-3 吡啶醛和 (S)-4-乙基-4-羟基-1,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮反应, 得到标题所示化合物。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 9.16 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.41-5.36 (3H, m), 3.56 (6H, s), 1.96-1.93 (2H, m), 1.00-0.96 (3H, m)。

20

实施例 5: 9-氮杂-10-甲氧基-20-(S)-喜树碱



步骤 1: 6-氯-3-硝基吡啶脒

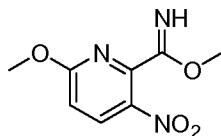


25

将 2,6-二氯-3-硝基吡啶(3.00 g, 16 mmol), 氰化亚铜(2.87 g, 32 mmol)和 N-甲基吡咯烷酮(10 mL)的混合液在 180°C 下搅拌 3 小时。随后冷却至室温, 过滤。将滤饼用乙酸乙酯(30 mL)洗涤两次, 将所得的乙酸乙酯合并, 真空浓缩得到标题所示化合物(1.10 g, 39

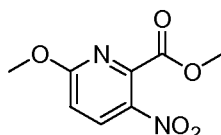
%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

步骤 2: 6-甲氧基-3-硝基吡啶亚胺甲酯



向甲醇(30 mL)中加入氢氧化钠(560 mg, 14 mmol), 室温搅拌 30 分钟后, 加入  
5 6-氯-3-硝基吡啶腈(1.00 g, 5.6 mmol)。将反应液在室温下继续搅拌 3 小时, 然后倾入  
水中, 用二氯甲烷萃取。有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩, 得到标题所示化合物(1.10  
g, 93 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.28 (1H, br), 8.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8  
Hz), 4.05 (3H, s), 3.92 (3H, s)。

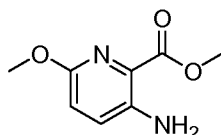
步骤 3: 6-甲氧基-3-硝基吡啶甲酸甲酯



10

将 6-甲氧基-3-硝基吡啶亚胺甲酯(1.10 g, 5.2 mmol)溶于甲醇(10 mL), 加入浓盐  
酸(3 mL)。将反应液室温搅拌 6 小时后, 用碳酸钠溶液中中和。所得混合液用乙酸乙酯  
萃取, 有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩, 得到标题所示化合物 (1.03 g, 93 %)。<sup>1</sup>H  
15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.06 (3H, s), 4.03 (3H,  
s)。

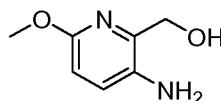
步骤 4: 3-氨基-6-甲氧基吡啶甲酸甲酯



15

将 6-甲氧基-3-硝基吡啶甲酸甲酯(1.03 g, 4.8 mmol), 铁粉(1.08 g, 19 mmol), 氯  
化铵(389 mg, 7.3 mmol)和乙醇/水(50 mL, 4: 1)的混合液在 80°C 下搅拌 4 小时。冷却  
20 后过滤, 将滤液倾入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗, 干燥, 真空浓缩, 所得  
残余物经柱层析纯化, 得到标题所示化合物(420 mg, 48 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05  
(1H, d, J = 8.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.46 (2H, br), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s)。

步骤 5: (3-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇

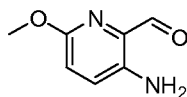


25

0°C 下, 向 3-氨基-6-甲氧基吡啶甲酸甲酯(420 mg, 2.3 mmol)的四氢呋喃(10 mL)  
溶液中加入四氢铝锂(262 mg, 6.9 mmol)。将反应液在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后滴加  
饱和硫酸钠溶液, 混合液继续搅拌 2 小时, 然后过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取, 将有  
机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。所得残余物经柱层析纯化, 得到标题所示化合物(170

mg, 48 %).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.04-7.02 (1H, m), 6.56 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.61 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.39 (2H, br)。

步骤 6: 3-氨基-6-甲氧基吡啶甲醛

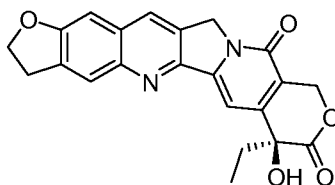


5 将(3-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(154 mg, 1.0 mmol), 二氧化锰(522 mg, 6.0 mmol)和二氯甲烷(10 mL)的混合液在室温下搅拌 6 小时。然后过滤, 将滤饼用二氯甲烷洗涤, 合并有机相, 真空浓缩。所得残余物经柱层析纯化, 得到标题所示化合物(28 mg, 18 %).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.92 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.82 (2H, br), 3.90 (3H, s)。

10 步骤 7: 9-氮杂-10-甲氧基-20-(S)-喜树碱 (标题化合物)

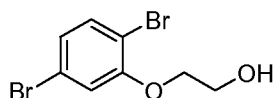
将 3-氨基-6-甲氧基吡啶甲醛(10 mg, 0.066 mmol), (S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮(17 mg, 0.066 mmol), 对甲苯磺酸(2 mg)与干燥的甲苯(5 mL)的混合液在氮气保护下回流 3 小时。然后将反应液真空浓缩, 向所得残余物加入甲醇(10 mL), 室温搅拌 30 分钟, 过滤, 固体用甲醇洗涤, 干燥得到标题所示化合物(12 mg, 49 %).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.49 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.28 (1H, s), 6.51 (1H, s), 5.42 (2H, s), 5.28 (2H, s), 4.05 (3H, s), 1.89-1.82 (2H, m), 0.88-0.85 (3H, m)。

实施例 6: 2,3-二氢呋喃并[2,3-j]-20-(S)-喜树碱



20

步骤 1: 2-(2,5-二溴苯氧基)乙醇

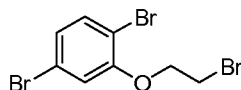


25

将 1,4-二溴-2-氟苯(6.86 g, 27 mmol), 乙二醇(35 mL), N-甲基吡咯烷酮(35 mL)和叔丁醇钾(11.2 g, 95 mmol)的混合液在  $100^\circ\text{C}$ 、氮气保护下搅拌过夜。冷却至室温, 在 30 分钟内慢慢加入水(15 mL)。过滤, 将滤饼用乙二醇洗涤, 向滤液中加入水, 搅拌 30 分钟。冷却至  $15^\circ\text{C}$ , 静置 1 小时。将析出的固体过滤, 用水洗涤, 干燥, 得到标题所示化合物(4.70 g, 59 %).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.02-6.70 (1H, m), 4.14 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 4.02-3.98 (2H, m), 2.13 (1H, t,  $J = 6.4$  Hz)。

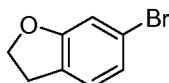
30

步骤 2: 1,4-二溴-2-(2-溴乙氧基)苯



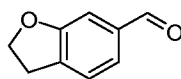
向 2-(2,5-二溴苯氧基)乙醇(2.00 g, 6.8 mmol)的甲苯(20 mL)溶液中加入三溴化磷(2.01 g, 7.4 mmol)。将混合液加热至 90°C, 搅拌 10 小时, 然后冷却至室温。缓慢加入 1 N 的氢氧化钠溶液猝灭反应。将有机相用水洗, 干燥, 真空浓缩, 得到标题所示化合物(2.13 g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.04-7.01 (2H, m), 4.33 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.4 Hz)。

步骤 3: 6-溴-2,3-二氢苯并呋喃



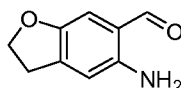
在-78°C 氮气保护下, 向 1,4-二溴-2-(2-溴乙氧基)苯(2.13 g, 5.9 mmol)的苯/四氢呋喃(28mL, 2:5)溶液中滴加正丁基锂(2.5 mL, 6.1 mmol)。将混合液在-78°C 下搅拌 1 小时, 然后用醋酸猝灭。加入水, 分离有机相, 干燥, 真空浓缩, 得到标题所示化合物(1.00 g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.91-6.93 (2H, m), 4.58 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.15 (2H, t, J = 4.8 Hz)。

步骤 4: 2,3-二氢苯并呋喃-6-甲醛



将 6-溴-2,3-二氢苯并呋喃(1.00 g, 5.0 mmol)的干燥的四氢呋喃(20 mL)溶液冷却至-78°C, 在氮气保护下滴加正丁基锂(2.3 mL, 2.4 M, 5.5 mmol)。将反应液在-78°C 下搅拌 30 分钟, 然后滴加干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(731 mg, 10 mmol)。将反应液在-78°C 下继续搅拌 1 小时, 然后用饱和氯化铵溶液猝灭。将混合液用乙酸乙酯萃取, 分离有机相, 干燥浓缩得到标题所示化合物(384 mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.92 (1H, s), 7.40-7.33 (2H, m), 4.64 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.31-3.26 (2H, m)。

步骤 5: 5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲醛



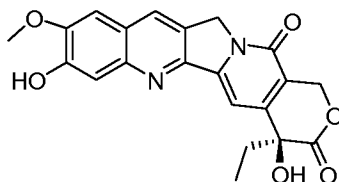
将 2,3-二氢苯并呋喃-6-甲醛(249 mg, 1.7 mmol)加入浓硝酸(5 mL)中, 室温搅拌 2 小时, 然后倾入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗, 真空浓缩。向残余物中加入乙醇/水(12 mL, 5:1)混合液, 铁粉(290 mg, 5.2 mmol)和氯化铵(104 mg, 1.9 mmol)。将混合液在 80°C 下搅拌 2 小时, 过滤。将滤液浓缩, 将残余物用柱层析纯化, 得到标题所示化合物(56 mg, 27%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.75 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.57 (1H, s), 5.89 (2H, br), 4.52 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.19-3.15 (2H, m)。

步骤 6: 2,3-二氢呋喃并[2,3-j]-20-(S)-喜树碱 (标题化合物)

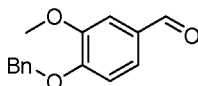
向干燥的甲苯(5 mL)中加入 5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-6-甲醛(35 mg, 0.22 mmol),

(S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮(37 mg, 0.14 mmol)和对甲苯磺酸(3 mg), 使反应液在氮气保护下回流 3 小时, 真空浓缩。所得残余物经制备型高效液相色谱分离, 得到标题所示化合物(7 mg, 13 %)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.45 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.26 (1H, s), 6.51 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.23 (2H, s), 4.71 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.47 (2H, t, J = 8.0 Hz), 1.99-1.86 (2H, m), 0.90-0.85 (3H, m)。

实施例 7: 10-甲氧基-11-羟基-20-(S)-喜树碱

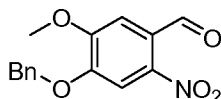


10 步骤 1: 4-(苄氧基)-3-甲氧基苯甲醛



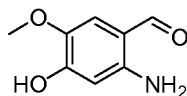
将 4-羟基-3-甲氧基苯甲醛(2.0 g, 12.8 mmol), 苄溴(2.2 g, 12.8 mmol)和碳酸钾(880 mg, 6.4 mmol)加入丙酮(30 mL)中, 使反应液回流过夜。加入水, 过滤, 将滤饼用水洗涤, 在乙醇中重结晶, 得到标题所示化合物(3.1 g, 99 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.84 (1H, s), 7.45-7.31 (7H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.25 (2H, s), 3.95 (3H, s)。

15 步骤 2: 4-(苄氧基)-5-甲氧基-2-硝基苯甲醛



向浓硝酸(3 mL)中加入 4-(苄氧基)-3-甲氧基苯甲醛(242 mg, 1.0 mmol), 在 0°C 下搅拌 1 小时, 过滤。将所得固体水洗, 干燥, 得到标题所示化合物(280 mg, 97 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.45 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.48-7.35 (7H, m), 5.28 (2H, s), 4.03 (3H, s)。

20 步骤 3: 2-氨基-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛



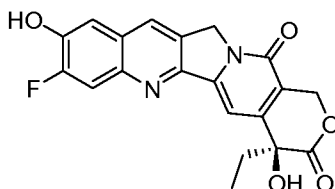
将 4-(苄氧基)-5-甲氧基-2-硝基苯甲醛(280 mg, 0.97 mmol)和醋酸(3 mL)的混合物加热至 85°C, 然后加入氢溴酸(48 %, 1 mL)。将反应液在 85°C 下搅拌 1 小时。冷却, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。向所得残余物中加入乙醇/水(10 mL, 4:1), 铁粉(212 mg, 3.8 mmol)和氯化铵(76 mg, 1.4 mmol)。将混合液在 80°C 下搅拌 30 分钟, 过滤。向滤液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。所得残余物经柱层析纯化, 得到标题所示化合物(62 mg,

52 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.67 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.20 (1H, br), 6.03 (2H, br), 3.89 (3H, s)。

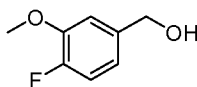
步骤 4: 10-甲氧基-11-羟基-20-(S)-喜树碱 (标题化合物)

将 2-氨基-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛(19 mg, 0.11 mmol), (S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮(26 mg, 0.1 mmol)和水合对甲苯磺酸(1 mg)与干燥的甲苯(3 mL)的混合液在氮气保护下加热至 90°C, 搅拌 2 小时。真空浓缩以除去溶剂, 向残余物中加入甲醇(10 mL), 在室温下搅拌 30 分钟, 过滤, 将固体用甲醇洗涤, 干燥, 得到标题所示化合物(19 mg, 48 %)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (1H, br), 8.41 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.23 (1H, s), 6.49 (1H, s), 5.40 (2H, s), 5.21 (2H, s), 3.94 (3H, s), 1.97-1.84 (2H, m), 0.89-0.82 (3H, m)。

实施例 8: 10-羟基-11-氟-20-(S)-喜树碱

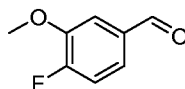


步骤 1: (4-氟-3-甲氧基苯基)甲醇



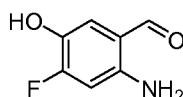
在 0°C 下, 向 4-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯(8.3 g, 45 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中加入四氢铝锂(3.42 g, 90 mmol)。将反应液在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后滴加饱和硫酸钠溶液。过滤, 将滤液真空浓缩, 得到标题所示化合物(7.1 g, 100 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.06-7.00 (2H, m), 6.81-6.83 (1H, m), 4.63 (2H, s), 3.89 (3H, s), 1.90 (1H, s)。

步骤 2: 4-氟-3-甲氧基苯甲醛



向(4-氟-3-甲氧基苯基)甲醇(1.56 g, 10 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液中加入三氧化铬吡啶(4.31 g, 20 mmol)。将混合液在室温下搅拌 30 分钟, 过滤。将滤液倾入硅胶短柱中, 用二氯甲烷洗脱。将所得溶液真空浓缩, 得到标题所示化合物(1.25 g, 81 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.92 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.47-7.43 (1H, m), 7.26-7.22 (1H, m), 3.96 (3H, s)。

步骤 3: 2-氨基-4-氟-5-羟基苯甲醛



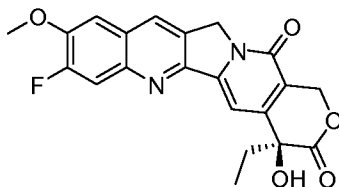
在 0°C 下, 向 4-氟-3-甲氧基苯甲醛(770 mg, 5.0 mmol)的浓硫酸(10 mL)溶液中滴

加发烟硝酸(95%, 315 mg, 4.8 mmol)。将反应液在室温下搅拌 1 小时, 倾入冰水中, 过滤, 将滤饼用水洗, 干燥。将所得残余物溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入氯化锂(1.06 g, 25 mmol), 回流 4 小时, 倾入水中, 滴加浓盐酸酸化至 pH < 4, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。向所得残余物中加入乙醇/水(25 mL, 4:1)混合液, 铁粉(1.21 g, 22 mmol)和氯化铵(433 mg, 8.1 mmol)。将混合液加热至 80°C 搅拌 2 小时, 过滤。向滤液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩, 所得残余物经柱层析纯化, 得到标题所示化合物(125 mg, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.75 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.41 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.96 (2H, br), 4.58 (1H, d, J = 3.6 Hz)。

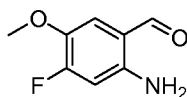
10 步骤 4: 10-羟基-11-氟-20-(S)-喜树碱 (标题化合物)

使 2-氨基-4-氟-5-羟基苯甲醛(33 mg, 0.21 mmol), (S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮(37 mg, 0.14 mmol), 对甲苯磺酸(3 mg)与干燥甲苯(5 mL)的混合液在氮气保护下回流 3 小时。然后将反应液真空浓缩, 残余物经制备型高效液相色谱分离, 得到标题所示化合物(5 mg, 10%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.01 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.27 (1H, s), 6.51 (1H, s), 5.42 (2H, s), 5.24 (2H, s), 1.86-1.84 (2H, m), 0.89-0.86 (3H, m)。

实施例 9: 10-甲氧基-11-氟-20-(S)-喜树碱



20 步骤 1: 2-氨基-4-氟-5-甲氧基苯甲醛



0°C 下, 向 4-氟-3-甲氧基苯甲醛(770 mg, 5.0 mmol)的浓硫酸(10 mL)溶液中滴加发烟硝酸(95%, 315 mg, 4.8 mmol)。将反应液在室温下搅拌 1 小时后, 倾入冰水中, 过滤, 将滤饼水洗, 干燥。向所得残余物中加入乙醇/水(25 mL, 4:1), 铁粉(1.12 g, 20 mmol)和氯化铵(404 mg, 7.6 mmol)。将反应液在 80°C 搅拌 2 小时, 过滤。向滤液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。所得残余物经柱层析纯化, 得到标题所示化合物(180 mg, 21%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.78 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.41 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.03 (2H, br), 3.86 (1H, s)。

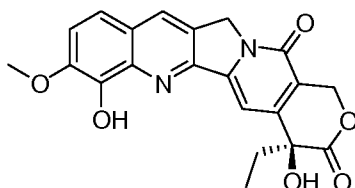
步骤 2: 10-甲氧基-11-氟-20-(S)-喜树碱 (标题化合物)

30 使 2-氨基-4-氟-5-甲氧基苯甲醛(34 mg, 0.20 mmol), (S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮(34 mg, 0.13 mmol), 对甲苯磺酸(3 mg)与干

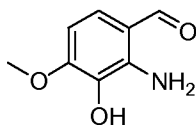
干燥的甲苯(6 mL)的混合液在氮气保护下回流 3 小时。将反应液真空浓缩, 将所得残余物用甲醇洗涤, 干燥, 得到标题所示化合物(40 mg, 78%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.58 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, s), 6.51 (1H, s), 5.40 (2H, s), 5.26 (2H, s), 1.86-1.82 (2H, m), 0.87-0.83 (3H, m)。

5

实施例 10: 11-甲氧基-12-羟基-20-(S)-喜树碱



步骤 1: 2-氨基-3-羟基-4-甲氧基苯甲醛

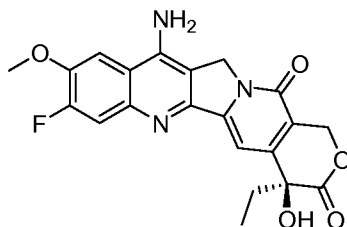


10 向 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛(456 mg, 3.0 mmol)的醋酸(10 mL)溶液中滴加浓硝酸(65%, 290 mg, 3.0 mmol), 将反应液在室温下搅拌 2 小时后, 倾入水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。向所得残余物中加入乙醇/水(50 mL, 4:1)混合液, 铁粉(672 mg, 12 mmol)和氯化铵(636 mg, 12 mmol), 加热至 80°C, 搅拌 1 小时。过滤, 向滤液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓  
15 缩, 所得残余物经柱层析纯化, 得到标题所示化合物(140 mg, 28%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.77 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.37 (2H, br), 5.06 (1H, br), 3.95 (3H, s)。

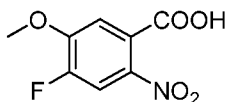
步骤 2: 11-甲氧基-12-羟基-20-(s)-喜树碱 (标题化合物)

20 将 2-氨基-3-羟基-4-甲氧基苯甲醛(19 mg, 0.11 mmol), (S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮(26 mg, 0.1 mmol), 对甲苯磺酸(1 mg)与干燥的甲苯(5 mL)的混合液在氮气保护下加热至 90°C, 搅拌 2 小时。将反应液真空浓缩, 向残余物中加入甲醇(10 mL), 在室温下搅拌 30 分钟。过滤, 所得固体用甲醇洗涤, 干燥, 得到标题所示化合物(17 mg, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.50 (1H, br), 8.54 (1H, s), 7.56-7.55 (2H, m), 6.54-6.53 (1H, m), 5.41 (2H, s), 5.23 (2H, s), 3.94 (3H, s),  
25 1.97-1.84 (2H, m), 0.89-0.82 (3H, m)。

实施例 11: 7-氨基-9-甲氧基-10-氟-20-(S)-喜树碱

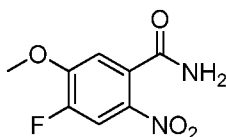


步骤 1: 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸



5  $0^{\circ}\text{C}$  下, 向 4-氟-3-甲氧基苯甲酸(3.40 g, 20 mmol)的浓硫酸(25 mL)溶液中加入硝酸钾(202 mg, 20 mmol), 将反应液在  $40^{\circ}\text{C}$  下搅拌 2 小时。冷至室温后, 倾入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。所得残余物经柱层析纯化, 得到标题所示化合物(1.81 g, 42 %)。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.08-8.05 (1H, m), 7.49-7.47 (1H, m), 3.95 (3H,s)。

步骤 2: 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯甲酰胺

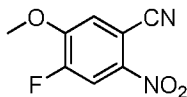


10

向二氯亚砷/氯仿(10 mL, 1:2)混合液中加入 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸(860 mg, 4.0 mmol), 将反应液加热至  $65^{\circ}\text{C}$ , 搅拌过夜。真空浓缩, 将所得残余物溶于干燥的乙酸乙酯 EtOAc (30 mL), 在  $0^{\circ}\text{C}$  下通入氨气 15 分钟。然后将混合液用饱和碳酸钠溶液洗涤, 将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩, 得到标题所示化合物(856 mg, 100 %).

15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.08-8.02 (1H, m), 7.70 (1H, br), 7.33-7.31 (1H, m), 3.93 (3H,s)。

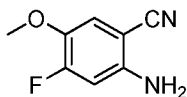
步骤 3: 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯腈



20

向三氟醋酸酐/二氯甲烷(10 mL, 1:2)混合液中加入 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯甲酰胺(856 mg, 4.0 mmol), 将反应液在室温下搅拌 4 小时。然后加入水, 用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。所得残余物经柱层析纯化, 得到标题所示化合物(675 mg, 86 %)。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.12-8.09 (1H, m), 7.40-7.38 (1H, m), 4.11 (3H,s)。

步骤 4: 2-氨基-4-氟-5-甲氧基苯腈



25

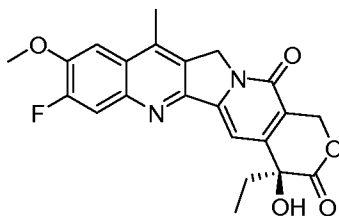
向乙醇/水(30 mL, 1:1)混合液中加入 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯腈(196 mg, 1.0 mmol)和保险粉(522 mg, 3.0 mmol), 将反应液加热至  $80^{\circ}\text{C}$ , 搅拌 2 小时。真空浓缩

后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥, 真空浓缩。所得残余物用柱层析纯化, 得到标题所示化合物(130 mg, 78%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.95-6.93 (1H, m), 6.53-6.50 (1H, m), 4.23 (2H, br), 3.82 (3H, s)。

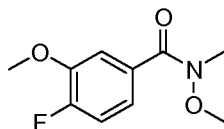
步骤 5: 7-氨基-9-甲氧基-10-氟-20-(S)-喜树碱 (标题化合物)

- 5 使 2-氨基-4-氟-5-甲氧基苯腈(18 mg, 0.11 mmol), (S)-4-乙基-4-羟基-7,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-f]吲哚啉-3,6,10(4H)-三酮(26 mg, 0.10 mmol), 对甲苯磺酸(1 mg)和干燥的甲苯(5 mL)的混合液在氮气保护下回流 24 小时。真空浓缩, 所得残余物经制备型高效液相色谱分离, 得到标题所示化合物(3 mg, 7%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.10 (1H, br), 7.91-7.89 (1H, m), 7.68-7.65 (1H, m), 7.31 (1H, s), 6.50 (1H, br), 5.39 (2H, s), 5.01 (2H, m), 3.85 (3H, s), 1.97-1.84 (2H, m), 0.89-0.82 (3H, m)。
- 10

实施例 12: 10-甲氧基-11-氟-7-甲基-20(S)-喜树碱



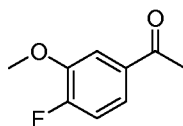
步骤 1: 4-氟-N,3-二甲氧基-N-甲基苯甲酰胺



15

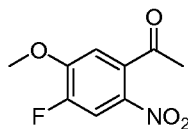
- 室温下, 向 4-氟-3-甲氧基苯甲酸(1.7 g, 10 mmol), *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐(1.17 g, 12 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入三乙胺(7.0 mmol, 50 mmol), EDCI (2.11 g, 11 mmol)。反应液在室温下搅拌 36 小时, 然后倾入 30 mL 水中, 用二氯甲烷萃取。将有机相用饱和食盐水洗, 真空浓缩。所得残余物通过柱层析纯化得到标题所示化合物(628 mg, 29%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.35 (1H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.36 (3H, s)。
- 20

步骤 2: 4-氟-3-甲氧基苯乙酮



- 将 4-氟-N,3-二甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(628 mg, 2.9 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液冷却至 0°C。在氮气保护下, 滴加甲基溴化镁溶液(3.2 mL, 4.4 mmol)。在 0°C 搅拌 15 分钟后, 用饱和氯化铵溶液猝灭。所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥并真空去除溶剂得到标题所示化合物(465 mg, 94%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64-7.61 (1H, m), 7.55-7.52 (1H, m), 7.17-7.12 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.60 (3H, s)。
- 25

步骤 3: 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯乙酮



5 将 4-氟-3-甲氧基苯乙酮(465 mg, 2.8 mmol)溶于浓硫酸(3 mL)中, 冷却至 0°C, 缓慢滴加发烟硝酸(183 mg, 2.8 mmol)。反应液在 0°C 继续搅拌半小时后, 倾入水中。所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗, 干燥并真空去除溶剂得到标题所示化合物(435 mg, 74%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.02 (3H, s), 2.54 (3H, s)。

步骤 4: 2-氨基-4-氟-5-甲氧基苯乙酮



10 将 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯乙酮(435 mg, 2.0 mmol)、氯化铵(164 mg, 3.0 mmol)和铁粉(456 mg, 8.2 mmol)在乙醇/水(20 mL, 4:1)混合溶液中回流 3 小时, 然后过滤。将滤液倾入水(30 mL)中, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用饱和食盐水洗, 真空浓缩。所得残余物通过柱层析纯化得到标题所示化合物(271 mg, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 6.18 (2H, br), 3.85 (3H, s), 2.54 (3H, s)。

步骤 5: 10-甲氧基-11-氟-7-甲基-20(*S*)-喜树碱 (标题化合物)

20 向 2-氨基-4-氟-5-甲氧基苯乙酮(13 mg, 0.071 mmol)的甲苯溶液中加入(*S*)-4-乙基-4-羟基-1,8-二氢-1H-吡喃并[3,4-*f*]吲哚嗪-3,6,10(4H)-三酮(13 mg, 0.05 mmol)和对甲苯磺酸(2 mg)并氮气置换。将反应液在氮气氛下加热回流三小时, 真空浓缩去除溶剂。通过高效液相色谱对所得残余物纯化得到标题所示化合物(6 mg, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.92 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.24 (1H, s), 6.51 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.21 (2H, s), 4.03 (3H, s), 2.74 (3H, s), 1.87-1.83 (2H, m), 0.88-0.84 (3H, m)。

25 体外活性实验:

将人肺癌细胞 A549 用补充有 10%胎牛血清 (Hyclone®) 的 DMEM (Gibco®) 培养基进行培养; 将人结肠癌细胞 SW620, HT-29 和人前列腺癌细胞 PC-3 用补充有 10%胎牛血清 (Hyclone®) 的 RPMI-1640 (Gibco®) 培养基进行培养。上述细胞的培养条件是 37°C, 95%空气和 5% CO<sub>2</sub>, 培养于 25 cm<sup>2</sup> 或 75 cm<sup>2</sup> 塑料组织培养瓶 (Corning®) 中, 一周传代培养 2~3 次。

将细胞以 1×10<sup>3</sup> 细胞/孔 (A549), 2×10<sup>3</sup> 细胞/孔 (SW620 和 HT29), 3×10<sup>3</sup> 细

胞/孔 (PC-3) 的密度接种在 96 孔细胞培养板 (Corning®) 中, 195  $\mu\text{l}$ /孔, 并在 37  $^{\circ}\text{C}$ , 95%空气和 5%  $\text{CO}_2$  中进行培养。24 小时后加入待测化合物, 将化合物从 10 mM (溶于 100 % DMSO 中) 开始用 100% DMSO 进行 3 倍梯度稀释, 每个浓度取 4  $\mu\text{l}$  加入到 96  $\mu\text{l}$  的无血清培养基中, 最后取 5  $\mu\text{l}$  培养基稀释后的化合物加入到接种有细胞的培养板中。细胞培养液中 DMSO 终浓度为 0.1%, 所试化合物的终浓度是 0.3 nM~10  $\mu\text{M}$ 。将所述细胞于 37 $^{\circ}\text{C}$  温育 3 天。

3 天后, 根据 ATP 和萤光素酶的反应用发光计测量活细胞的活力水平 (Cell Titre Glo® 萤光试剂盒, Promega)。在该方法中, 可以根据所述化合物对细胞生长的影响来判断化合物的效力。由产生的数据生成剂量响应曲线, 并通过 Prism 程序计算  $\text{IC}_{50}$ 。

10

本发明代表性化合物的生物活性:

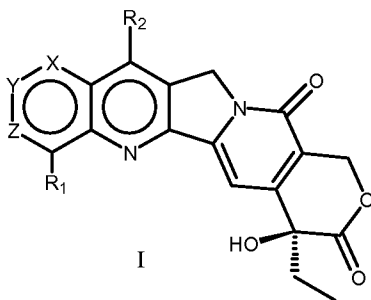
化合物	A549 $\text{IC}_{50}$ (nM)	HT-29 $\text{IC}_{50}$ (nM)	PC-3 $\text{IC}_{50}$ (nM)	SW620 $\text{IC}_{50}$ (nM)
实施例 1	<100	<100	<500	<100
实施例 2	>1000	<1000	>1000	<500
实施例 3	<500	<1000	>1000	<500
实施例 4	<100	>1000	<500	<100
实施例 5	<100	<500	<500	<100
实施例 6	>1000	<1000	>1000	<500
实施例 7	<100	<100	<100	<100
实施例 8	<100	<100	<100	<100
实施例 9	<100	<100	<100	<100
实施例 10	<500	<500	<500	<100
实施例 11	<100	<500	<100	<100
实施例 12	<100	<100	<100	<100

尽管本文描述了本发明的优选实施方式, 但是这些实施方式仅作为示例提供。应理解本文所述的本发明实施方式的变体也可用于实施本发明。本领域普通技术人员应理解, 可出现多种变体、变化和替换而不脱离本发明的范围。应理解本发明各个方面的保护范围由权利要求书决定, 并且这些权利要求范围内的方法和结构以及其等价的方法和结构均在随附的权利要求书涵盖的范围之内。

15

权利要求书:

1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药:



5 其中:

X 为 CR<sub>3</sub> 或 N;

Y 为 CR<sub>4</sub> 或 N;

Z 为 CR<sub>5</sub> 或 N;

X、Y、Z 中至少有一个为 N;

10 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 以及 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、氨基、单(烷基)氨基、二(烷基)氨基、环烷基氨基、巯基、烷硫基或氰基;

或者

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 二者或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>1</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成五至七元非芳香环。

15 2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其中:

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 以及 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氨基、单(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基、巯基、C<sub>1-6</sub> 烷硫基或氰基;

或者

20 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 二者或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>1</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成含有 0 至 3 个选自氮、氧或硫的杂原子的五至七元非芳香环。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其中:

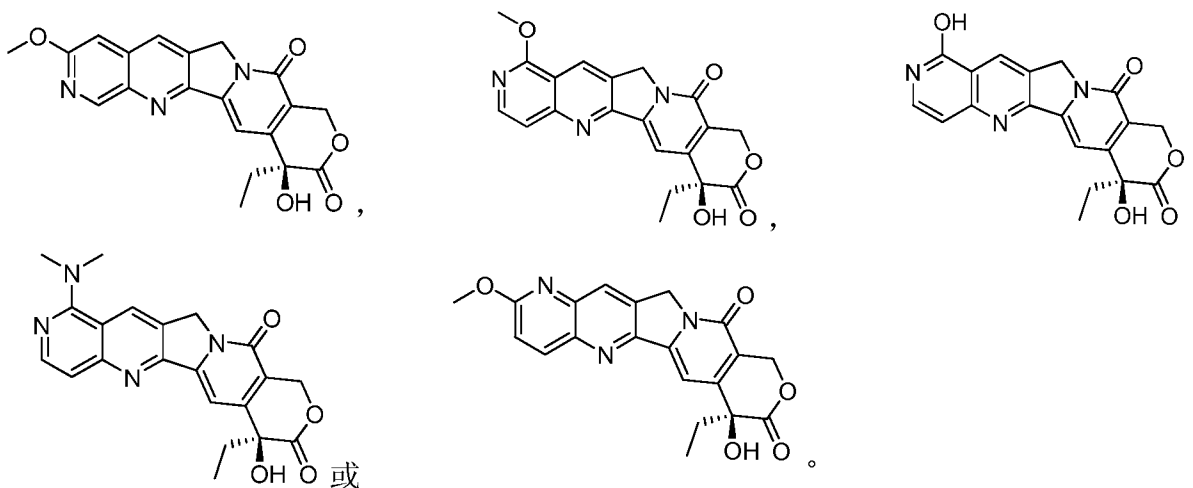
25 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 以及 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自氢、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氨基、单(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、巯基或 C<sub>1-6</sub> 烷硫基。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其中:

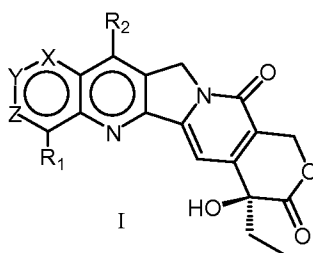
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 均为氢;

30 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自氢、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氨基、单(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其选自：



6. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药：



5

其中：

X 为 CR<sub>3</sub>；

Y 为 CR<sub>4</sub>；

Z 为 CR<sub>5</sub>；

10 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 二者或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者或 R<sub>5</sub> 和 R<sub>1</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成含有 1 个选自氮、氧或硫的杂原子的五至七元非芳香环，且 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 中的其余基团各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、氨基、单(烷基)氨基、二(烷基)氨基、环烷基氨基、巯基、烷硫基或氰基；或者

15 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 均为氢，且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 互相不同且各自独立地选自卤素、羟基或烷氧基；或者

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> 均为氢，R<sub>2</sub> 为氨基或烷基，且 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 各自独立地选自卤素、羟基、烷氧基、氨基、单(烷基)氨基或二(烷基)氨基。

7. 如权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

20 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 二者与它们所连接的碳原子共同组成含有 1 个选自氮、氧和硫的杂原子的五至七元非芳香环，且 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氨基、单(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、二(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基和 C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基。

8. 如权利要求 6 或 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其中:

$R_4$  和  $R_5$  二者与它们所连接的碳原子共同组成含有 1 个选自氮、氧或硫的杂原子的五元非芳香环, 且  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  均为氢。

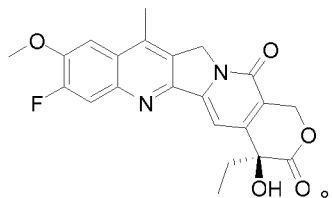
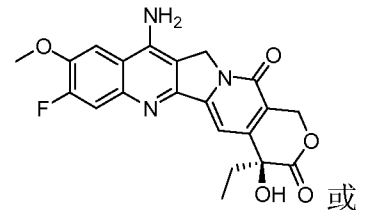
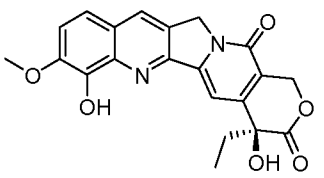
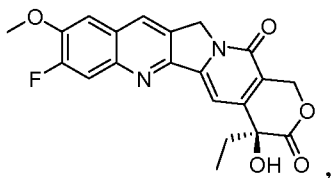
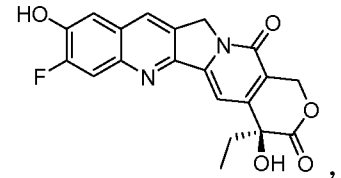
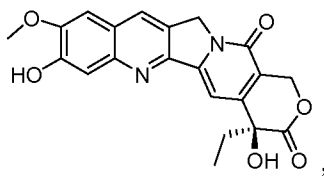
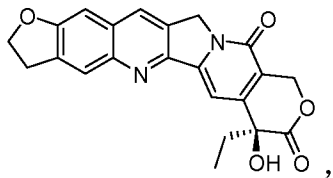
5 9. 如权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其中:

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  均为氢, 且  $R_4$ 、 $R_5$  互相不同且各自独立地选自卤素、羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基。

10 10. 如权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其中:

$R_1$ 、 $R_3$  均为氢,  $R_2$  为氨基或  $C_{1-6}$  烷基, 且  $R_4$ 、 $R_5$  各自独立地选自卤素、羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基。

11. 如权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其选自:



15 12. 一种药物组合物, 其包含: 权利要求 1-11 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 以及药学上可接受的载体。

13. 权利要求 1-11 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药或者权利要求 12 所述的药物组合物在制备抗肿瘤药中的应用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2013/077336

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K 31/-; C07D 491/-; A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, WPI, EPODOC, Registry, Marpat, CAplus: structure, camptothecin, analog+, derivative+, a ring, cancer, tumor

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9105556 A1 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 02 May 1991 (02.05.1991) see description, page 5, line 12 to page 9, line 7	1-13
X	LU, A.J. et al., 3D-QSAR study of 20(s)-camptothecin analogs, Acta Pharmacol Sin February 2007, vol. 28, no. 2, pp.307-314	1-13
X	WO 9003169 A1 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 05 April 1990 (05.04.1990) see description, page 6, line 1 to page 9, line 8	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
12 August 2013 (12.08.2013)

Date of mailing of the international search report  
26 September 2013 (26.09.2013)

Name and mailing address of the ISA  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer  
  
WANG, Kewei  
Telephone No. (86-10) 62413746

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/077336

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MU, Yaosong et al., Advance in Research of Structure Modification and Structure-Activity Relation of Camptothecin and Its Analogues, Chin Pharm J, June 2006, vol. 41, No.11, pp.804-806	6-13
A	GB 2280674 A (Glaxo INC.) 08 February 1995 (08.02.1995) see the abstract of description	1-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2013/077336

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
WO 9105556 A	02.05.1991	AU 6886691 A	16.05.1991		
		ZA 9008479 A	27.11.1991		
		US 5106742 A	21.04.1992		
		EP 0497910 A1	12.08.1992		
		US 5244903 A	14.09.1993		
		JPH 05508619 A	02.12.1993		
		PT 95662 A	28.02.1994		
		AU 652728 B	08.09.1994		
		US 5364858 A	15.11.1994		
		US 5401747 A	28.03.1995		
		EP 0497910 A4	21.10.1992		
		KR 0178808 B1	20.03.1999		
		WO 9003169 A	05.04.1990	AU 4418789 A	18.04.1990
				US 4981968 A	01.01.1991
EP 0436653 A	17.07.1991				
US 5122526 A	16.06.1992				
JPH 04503505 A	25.06.1992				
US 5227380 A	13.07.1993				
EP 0436653 A4	15.01.1992				
GB 2280674 A	08.02.1995	None			

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/077336

Continuation of Second Sheet: A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/47 (2006.01) i

C07D 491/22 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

<b>A. 主题的分类</b>  参见附加页 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC: A61K31/-; C07D491/-; A61P35/-  包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献  在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNKI, WPI, EPODOC, Registry, Marpat, CAplus: 结构式, 喜树碱, 衍生物, A 环, 癌症, 肿瘤, camptothecin, analog+, derivative+, a ring, cancer, tumor		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 9105556A1 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE)  02.5月 1991 (02.05.1991) 参见说明书第 5 页 12 行至第 9 页第 7 行	1-13
X	LU, A.J. 等 3D-QSAR study of 20(s)-camptothecin analogs, Acta. Pharmacol. Sin. 2月 2007, 第 28 卷, 第 2 期, 第 307-314 页	1-13
X	WO 9003169A1 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE)  05.4月 1990 (05.04.1990) 参见说明书第 6 页第 1 行至第 9 页第 8 行	1-13
X	牟瑶松 等, 喜树碱及其衍生物结构修饰及构效关系的研究  《中国药学杂志》, 6月 2006 年, 第 41 卷第 11 期, 第 804-806 页	6-13
A	GB 2280674A (Glaxo Inc)  08.2月 1995 (08.02.1995) 参见说明书摘要	1-13
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 12.8月 2013 (12.08.2013)	国际检索报告邮寄日期 26.9月 2013 (26.09.2013)	
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员  王克伟  电话号码: (86-10) 62413746	

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2013/077336**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO9105556A	02.05.1991	AU6886691A	16.05.1991
		ZA9008479A	27.11.1991
		US5106742A	21.04.1992
		EP0497910A1	12.08.1992
		US5244903A	14.09.1993
		JPH05508619A	02.12.1993
		PT95662A	28.02.1994
		AU652728B	08.09.1994
		US5364858A	15.11.1994
		US5401747A	28.03.1995
		EP0497910A4	21.10.1992
		KR0178808B1	20.03.1999
		WO9003169A	05.04.1990
US4981968A	01.01.1991		
EP0436653A	17.07.1991		
US5122526A	16.06.1992		
JPH04503505A	25.06.1992		
US5227380A	13.07.1993		
GB2280674A	08.02.1995	EP0436653A4	15.01.1992
		无	

续：A. 主题的分类

A61K 31/47 (2006.01) i

C07D 491/22 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i