

(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
2019年12月19日 (19.12.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/238046 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 491/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/090731

(22) 国际申请日: 2019年6月11日 (11.06.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810600770.8 2018年6月12日 (12.06.2018) CN

(71) 申请人: 青岛海洋生物医药研究院股份有限公司 (MARINE BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF QINGDAO CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省青岛市崂山区香港东路23号, Shandong 266071 (CN)。

(72) 发明人: 江涛 (JIANG, Tao); 中国山东省青岛市崂山区香港东路23号, Shandong 266701 (CN)。吴贯召 (WU, Guanzhao); 中国山东省青岛市崂山区香港东路23号, Shandong 266701 (CN)。何雄 (HE, Xiong); 中国山东省青岛市崂山区香港东路23号, Shandong 266701 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀

区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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。

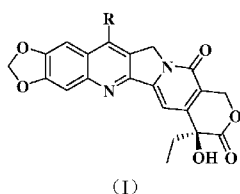
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: CAMPTOTHECIN DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 喜树碱衍生物及其制备方法和应用



(57) Abstract: The present invention relates to a compound having a structure as shown in formula (I), a stereoisomer thereof and a pharmaceutically acceptable salt form thereof, further relating to a method for preparing the compound, a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective dosage of the compound, and a use thereof in the preparation of a medicament for the prevention and/or treatment of cancer. The compound provided by the present invention is a camptothecin derivative having a novel structure in which a methylenedioxy group is introduced at the 10 and 11 positions of the parent ring while a different substituent group is introduced at the 7 position. The raw materials of the preparation method therefor are easy to obtain, the method of synthesis is simple, the manner of purification is simple and rapid, and the compound of the present invention has excellent in vitro cytotoxic activity and an excellent in vivo anti-tumor effect. Thus, such type of compound has broad medicinal prospects.

(57) 摘要: 本发明涉及一种具有如式(I)所示结构的化合物、其立体异构体和药学上可接受的盐形式, 也涉及所述化合物的制备方法、包含治疗有效剂量的所述化合物的药物组合物, 以及其在用于制备预防和/或治疗癌症中的用途。本发明提供的化合物是一类结构新颖的在母环的10,11位引入亚甲二氧基、7-位引入不同取代基团的喜树碱衍生物, 其制备方法原料易得, 合成方法简单, 纯化方式简便快捷, 并且本发明所述化合物具有极好的体外细胞毒活性和优秀的体内抗肿瘤效果, 因此此类化合物具有广泛的药用前景。



WO 2019/238046 A1

喜树碱衍生物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一类新型的喜树碱衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

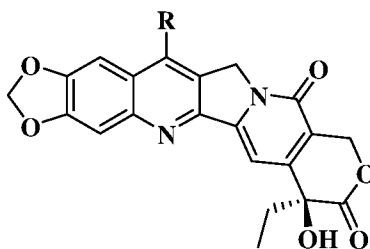
喜树碱衍生物被誉为 20 世纪 90 年代抗癌药物的三大发现之一，显示了广谱的抗肿瘤活性和巨大的研究与应用价值。早期的喜树碱类化合物其作用机制是与 Top I 和 DNA 形成三元复合物，阻断 DNA 的复制和转录，具有选择性低和毒副作用大等缺点。随着科技的发展，分子靶向性的抗肿瘤药物已经成为了近年来的研究热点，这类药物能够选择性的作用于与肿瘤细胞分化增殖相关的信号转导通路，本发明以喜树碱为先导化合物，对其进行结构改造来开发更加高效低毒的抗肿瘤候选化合物。

我们在喜树碱的结构基础上，在 10,11 位引入亚甲二氧基，在 7 位引入不同的取代基团，以获得抗肿瘤活性更好，毒性更小、溶解性好的化合物。

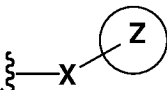
发明内容

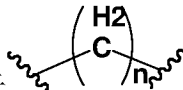
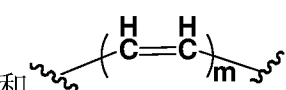
本发明提供了一种喜树碱衍生物及其制备方法和应用，可用于制备预防或治疗肿瘤的药物。

为解决上述技术问题，本发明一方面提供一种具有式 (I) 所示结构的化合物、其立体异构体和药学上可接受的盐形式：



(I)

式中 R 为 , 其中：

X 选自于  和 , n 为 0-2 的整数, m 为 0-2 的整数；

Z 为环结构，Z 环选自于取代或者非取代的苯环、取代或者非取代的吡啶环、取代或者非取代的咪唑环、取代或者非取代的噻吩环、取代或者非取代的吡唑环、取代或者非取代的吲哚环、取代或者非取代的苯并吡唑环、取代或者非取代的哌啶环、取代或者非取代的吗啉环、取代或者非取代的硫代吗啉环、取代或者非取代的萘环和取代或者非取代的三唑环；

当为取代结构时，所述取代基选自于卤素原子、取代或者非取代的烷基、取代或者非取代的酯基、取代或非取代的芳基、取代或者非取代的吡咯烷基、取代或非取代的哌啶基、取代或非取代的吗啉基和取代或非取代的硫代吗啉基；

所述取代为单取代或者多取代；

当 n 和 m 均为 0 时，所述 Z 环不为非取代的苯环。

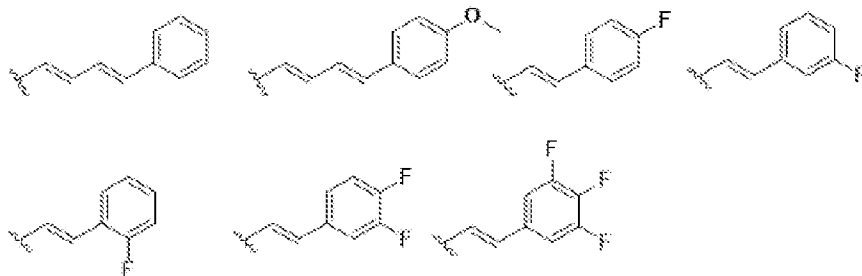
优选地，所述卤素原子为 F。

所述的立体异构体包括：构象异构体，光学异构体(如对映异构体和非对映异构体)，几何异构体(如顺反异构体)。这些异构体或其组合可以作为外消旋的混合物、单独的对映异构体、单独的非对映异构体、非对映异构体混合物、顺式或反式异构体存在。

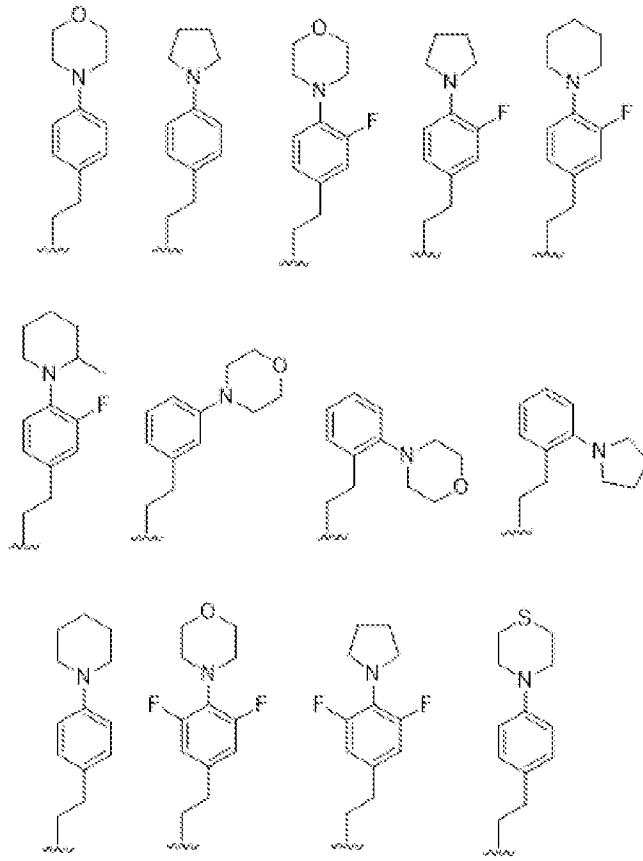
所述的药学上可接受的盐，是指上述化合物与无机酸、有机酸、碱金属或碱土金属等反应生成的盐。这些盐包括(但不限于)：(1)与如下无机酸形成的盐：如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸；(2)与如下有机酸形成的盐，如乙酸、乳酸、柠檬酸、琥珀酸、延胡索酸、葡萄糖酸、安息香酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、草酸、丁二酸、酒石酸、马来酸、或精氨酸(3)其它的盐，包括与碱金属或碱土金属(如钠、钾、钙或镁)形成的盐，铵盐或水溶性的胺盐(如 N-甲基葡萄糖胺盐)、低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐(比如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐，以及分别由吗啉、哌嗪、赖氨酸形成的胺盐)，或其它常规的“前体药物”的形式。

进一步的本发明还提供上述化合物的前体，所述前体指当用适当的方法服用后，该化合物的前体在病人体内进行代谢或化学反应而转变成本发明通式所包含的化合物，以及化合物所组成的盐或溶液。化合物的前体包括但不限于所述化合物的羧酸酯、碳酸酯、磷酸酯、硝酸酯、硫酸酯、砷酯、亚砷酯、氨基化合物、氨基甲酸盐、偶氮化合物、磷酰胺、葡萄糖苷、醚、乙缩醛等形式。

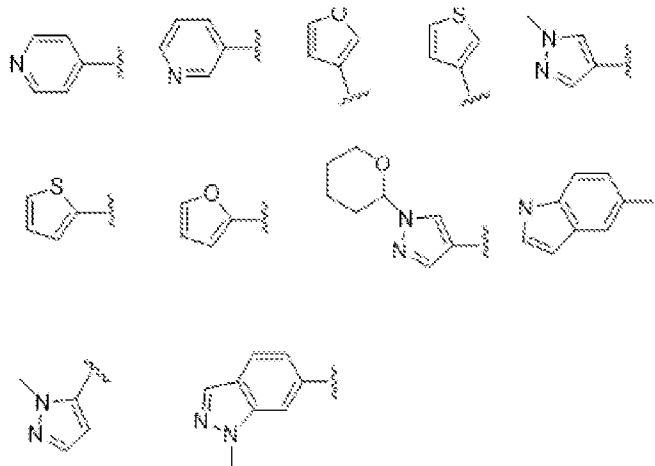
在一个优选的实施例中，所述 X 为 $\text{---}(\text{C}=\text{C})_m\text{---}$ ，m 为 1 或 2；Z 环为取代或者非取代的苯环。特别优选地，式 (I) 中 R 为以下基团中的任意一种：

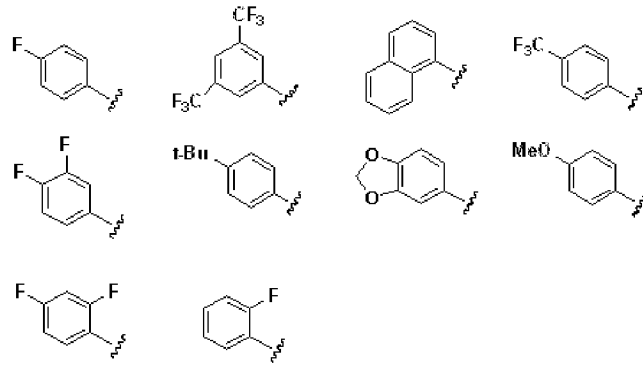


在另一个优选的实施例中，所述 X 为 $\text{---}(\text{C})_n\text{---}$ ，n 为 2；Z 环为取代或者非取代的苯环。特别优选地，式 (I) 中 R 为以下基团中的任意一种：

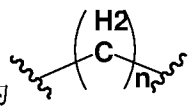
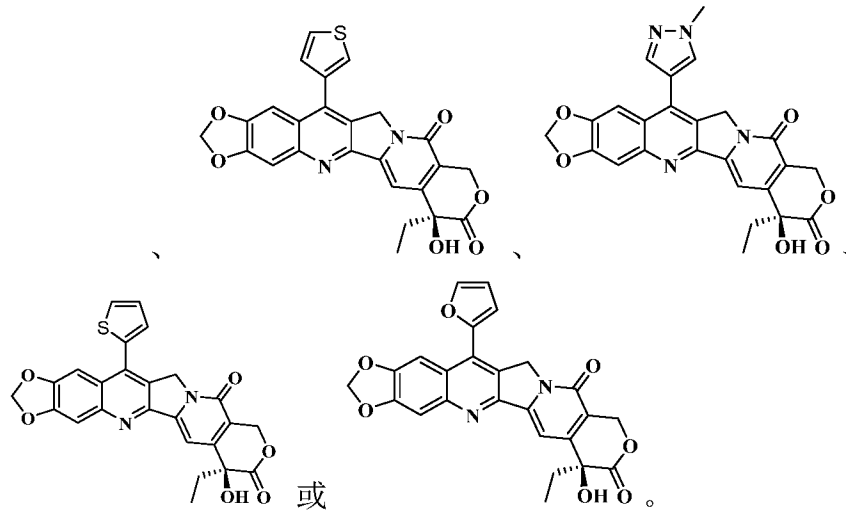


在另一个优选的实施例中，X 为 $\left(\text{C} \begin{matrix} \text{H}_2 \\ \text{---} \end{matrix} \right)_n$ 或 $\left(\text{C} = \text{C} \begin{matrix} \text{H} & \text{H} \\ \text{---} & \text{---} \end{matrix} \right)_m$ ，所述 n 和 m 均为 0。特别优选地，式 (I) 中 R 为以下基团中的任意一种：

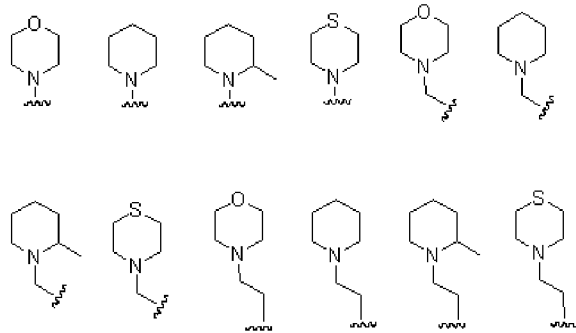




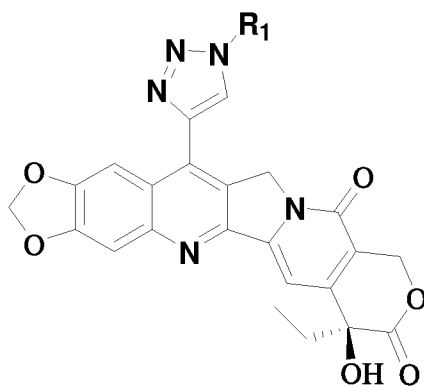
更佳地，所述化合物为



在另一个优选的实施例中，所述 X 为 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ ，n 为 0-2 的整数；Z 环选自于取代或者非取代的哌啶环、取代或者非取代的吗啶环和取代或者非取代的硫代吗啶环。特别优选地，式 (I) 中 R 为以下基团中的任意一种：



在另一个优选的实施例中，式 (I) 中 R 为取代或者非取代的三唑环，所述化合物具有式 (II) 所示结构：



(II)

式中 R_1 选自于取代或者非取代的烷基、取代或者非取代的酯基、取代或非取代的异羟肟酸链和取代或者非取代的芳基。

本发明另一方面提供了上述化合物在用于制备预防和/或治疗癌症的药物中的用途。优选地，所述癌症选自于肺癌、结肠癌、前列腺癌、白血病和乳腺癌。

本发明另一方面提供了上述化合物作为 EGF 或 FGF 抑制剂的用途。

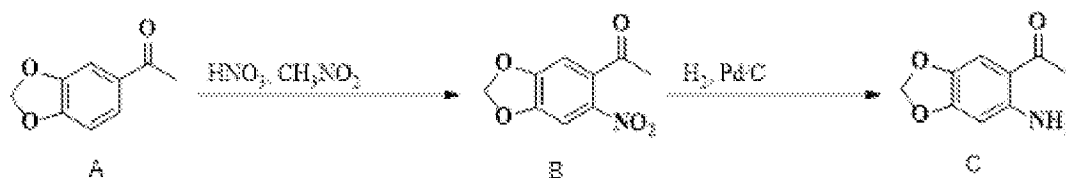
本发明另一方面还提供了一种药物组合物，包含：1) 有效剂量的上述的化合物，以及 2) 药学上可接受的载体。

所述药物组合物可以制成片剂、胶囊、粉剂、颗粒、锭剂、栓剂、口服液或无菌胃肠外悬液等液体制剂形式，以及大或小容量注射剂、冻干粉剂等针剂形式。上述剂型的药物均可按照药学领域的常规方法制备。

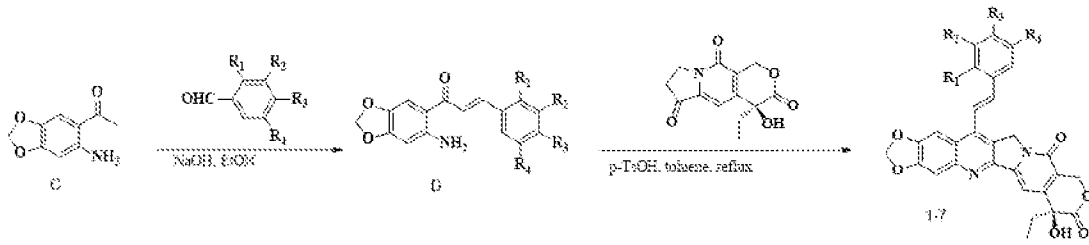
如需要，本发明的药物组合物还可以加入一种或多种药学上可接受的载体，载体包括药学领域常规的稀释剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂等。

本发明另一方面还提供了上述化合物的制备方法，其特征在于包括以下步骤：

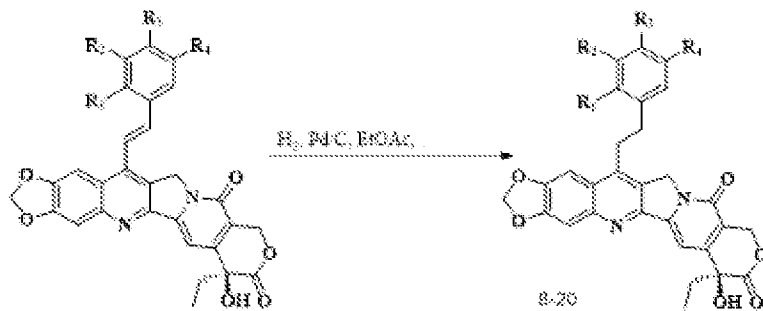
(1) 以 3,4-亚甲二氧基苯乙酮(A)为起始原料，经过浓硝酸硝化、氢气钯碳还原两步反应得到了 6-氨基-3,4-亚甲二氧基苯乙酮 (C)。



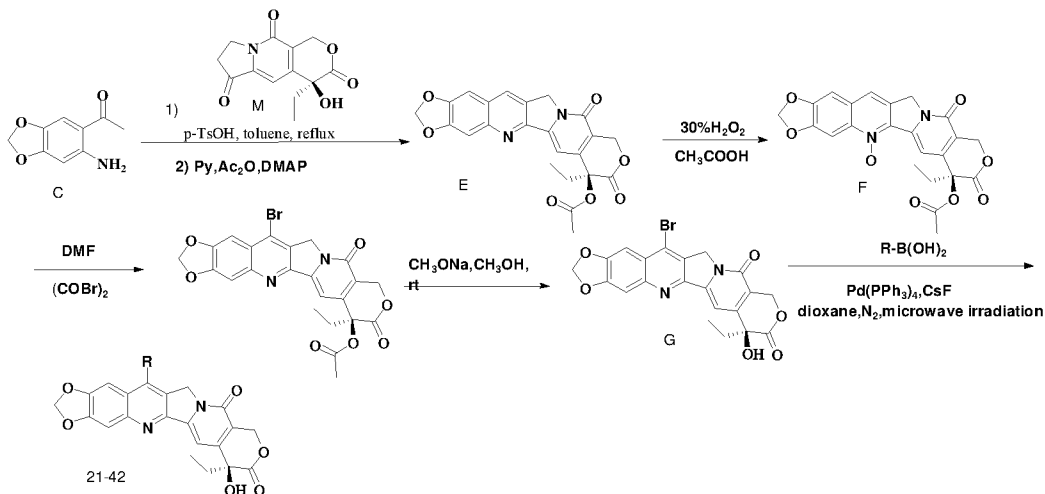
(2) 当结构式为 (I)，X 为 $\text{---}(\text{C}=\text{C})_m\text{---}$ ，m 为 1 或 2；Z 环为取代或者非取代的苯环，式 (I) 化合物的 R 基团为基团 1-7 时：将 6-氨基-3,4-亚甲二氧基苯乙酮再和不同取代的苯甲醛或不同取代的肉桂醛通过克莱森施密特反应得到中间体 D，再与 5'(S)-1,5-二氧代-(5'-乙基-5'-羟基-2'H, 5' H, 6' H-6-氧代吡喃)-[3',4',f]- $\Delta^{6(8)}$ -四氢中氮茛(M) 缩合环化反应，获得化合物 1-7。



(3) 当结构式为 (I) , X 为 $\left(\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right)_n$, n 为 2; Z 环为取代或者非取代的苯环, 式 (I) 化合物的 R 基团为基团 8-20 时: 将步骤 (2) 获得的 7 位苯乙烯基取代的喜树碱衍生物进行催化氢化, 获得化合物 8-20。



(4) 当结构式为 (I) , n 和 m 均为 0, 式 (I) 化合物的 R 基团为基团 21-42 时: 将步骤 (1) 获得的 6-氨基-3,4-亚甲二氧基苯乙酮 (C) 与 5'(S)-1,5-二氧代-(5'-乙基-5'-羟基-2'H, 5'H, 6'H-6-氧代吡喃)-[3',4',f] - $\Delta^{6(8)}$ -四氢中氮茛 (M) 在对甲苯磺酸的催化下, 加热回流, 发生缩合反应, 再与乙酸酐酰化反应、过氧化氢氧化得到中间体 F, F 再与草酰溴溴代得到 20-O-乙酰基-7-溴-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (G), G 与不同的芳杂环苯硼酸或芳环苯硼酸发生偶联反应, 经甲醇钠脱去保护基乙酰基, 得到 7 位为芳杂环或不同取代的苯基修饰的 (上述结构式 I 所标示的 21 至 42 基团) 化合物 21-42。



(5) 当结构式为 (I) , 式 (I) 中 R 为基团 43-46 时: 以步骤 4 获得的中间体 20-O-乙酰基-7-溴-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (G) 与不同的杂环发生取代反应得到 7 位为 N-甲基

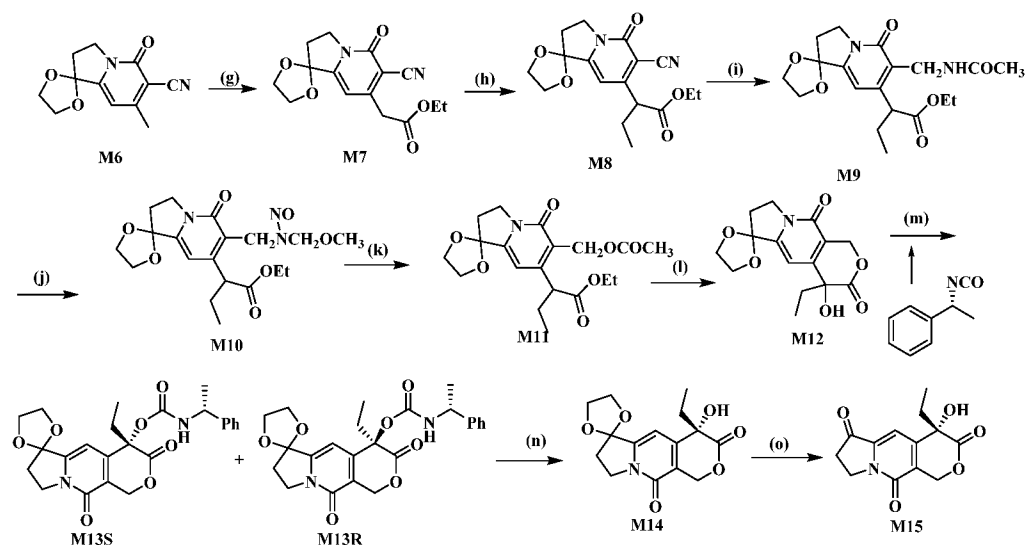
吗啉、N-甲基哌啶、N-甲基-2-甲基哌啶和 N-甲基硫代吗啉修饰的化合物 43-46。

(6) 当结构式为 (I)，式 (I) 中 R 为基团 47-50 时：以步骤 4 获得的中间体 (F) 与不同的含氮杂环发生取代反应得到 7 位为 N-亚甲基吗啉、N-亚甲基哌啶、N-亚甲基-2-甲基哌啶和 N-亚甲基硫代吗啉取代的(上述结构式 I 所标示的 **47** 至 **50** 基团)化合物 47-50。

(7) 当结构式为 (I)，式 (I) 中 R 为基团 51-54 时：以步骤 (1) 制备的中间体 C，经过与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩合、杂环取代基取代，得到含有不同杂环取代的中间体 (J)，再与中氮茛 M 在对甲苯磺酸的催化下，加热回流，发生缩合反应获得 7 位含有 N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、N-乙基-2-甲基哌啶和 N-乙基硫代吗啉修饰的化合物 51-54。

(8) 当 R 为含有不同取代基的三唑环，结构式为 (II) 时：以步骤 4 获得的中间体 20-O-乙酰基-7-溴-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (G) 与三甲基硅烷乙炔在醋酸钨催化下与三甲基硅烷乙炔，在氟化钾作用获得 20-O-乙酰基-7-乙炔基-10,11-亚甲二氧基喜树碱(K)，K 与含有不同取代基的叠氮化合物发生点击化学反应，得到式 (II) 化合物。

本发明还提供一种上述中间体 M 的制备方法：



将 M 6 在叔丁醇钾作用下和碳酸二乙酯反应得到中间体 M7；中间体 M 7 和溴乙烷反应得到中间体 M8；中间体 M 8 在高压下经过雷尼镍催化氢化得到中间体 M9； 中间体 M9 和亚硝酸钠反应得到中间体 M10；中间体 M10 在四氯化碳中回流重排得到中间体 M11；中间体 M11 经过氧气氧化得到中间体 M12；中间体 M12 为手性化合物，采用手性异氰酸酯衍生化的方法进行手性拆分，中间体 M12 在氯化亚铜催化下和手性异氰酸酯反应得到两个非对应异构体 M13R 和 M13S，用柱层析将二者分离纯化；中间体 M13S 在碱性条件下水解得到中间体 M14；中间体 M14 在三氟乙酸条件下脱保护得到立体专一性的三环中间体 M15（即中间体 M）。

本发明的化合物对肿瘤组织的选择性要高于传统的喜树碱类化合物，溶解性高于传统的喜树碱类化合物，抗肿瘤活性与母体化合物相比显著提高，同时保持着较小的毒性，可用于制备预防或治疗癌症的药物。本发明的喜树碱衍生物结构特征清晰，合成方便，纯化方式简便快捷，具有良好的生物活性，因此此类化合物在预防或治疗癌症方面有着广泛的

应用前景。

附图说明

图 1. 本发明化合物的合成路线简图。

图 2. 化合物 23 对 HCT-116 移植瘤模型小鼠肿瘤体积变化的影响。

图 3. 化合物 23 对 HCT-116 移植瘤模型小鼠体重变化的影响。

具体实施方式

本发明的方法与技术通常依据本领域已知的传统方法进行，除非另有说明。与本文中描述的生物学、药理学、及医学与医药化学相关的命名法，及实验方法与技术是本领域已知且常用的。化学合成法、化学分析法、医药制法、调配法与传送法，及患者的治疗法均采用标准技术。

除非另有说明，否则本文中所使用的科学与技术术语应具有那些本领域普通技术人员通常理解的含义。但下列术语具有如下定义：

“癌症”是指一大类以异常细胞在体内不受控制地生长为特征的各种疾病。不受控制的细胞分裂和生长导致形成恶性肿瘤或细胞，它们侵入邻近组织，还可以通过淋巴系统或血流转移到身体的远端部分。在本发明中“治疗癌症”的另一种等同的描述是“治疗肿瘤”或者“抗癌”或者“抗肿瘤”。

癌症是不受控制的妨碍身体器官和系统的正常功能的细胞生长的病症。患有癌症的受试者是具有客观可测量的存在于受试者机体内的癌症细胞的受试者。处于发展癌症的危险中的受试者是易于发展癌症(例如基于家族史、遗传倾向)的受试者、接触放射或其他引起癌症的试剂的受试者。

本发明化合物可用于治疗多种癌症或处于发展癌症的危险中的受试者。这种癌症的例子包括乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、皮肤癌、黑素瘤、结肠癌、胃癌、肝癌、食道癌、肾癌、咽喉癌、甲状腺癌、胰腺癌、睾丸癌、脑癌、骨癌和血癌(如白血病、慢性淋巴细胞性白血病)等。其他的癌症包括但不限于基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脑和中枢神经系统(CNS)癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠直肠癌、结缔组织癌、消化系统癌、子宫内膜癌、食道癌、眼癌、头颈癌、上皮内肿瘤、喉癌、肺癌(小细胞、大细胞)、淋巴瘤(包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤)；黑素瘤；神经母细胞瘤；口腔癌(例如唇、舌头、口和咽)；视网膜母细胞瘤；横纹肌肉瘤；呼吸系统癌；肉瘤；子宫癌；泌尿系统癌；以及其他癌和肉瘤。

“治疗有效剂量”是药物的任何如下所述的量，当单独使用或与另一种治疗剂组合使用该量的药物时，可促进疾病消退，疾病消退表现为疾病症状的严重度降低、无疾病症状期的频率和持续时间增加、或者防止由患病导致的障碍或失能。药物的治疗有效量或剂量包括“预防有效量”或“预防有效剂量”，“预防有效量”或“预防有效剂量”是药物的任何如下所述的量，当将该量的药物单独施用或者与另一种治疗剂组合施用于具有发生疾病的风险或者遭受疾病复发的受试者时，可抑制疾病的发生或复发。治疗剂促进疾病消退或抑制疾病发展或复发的能力可以用技术人员已知的各种方法进行评估，例如在人类受试者的临床试

验中，在可预测在人类中的效力的动物模型系统中，或者通过在体外测定系统中测定试剂的活性。

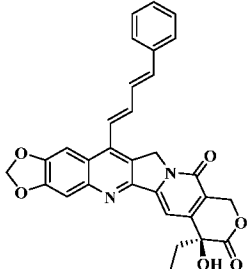
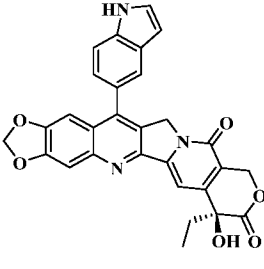
作为举例，抗癌剂（治疗癌症的药物组合物）促进受试者体内的肿瘤消退。在优选的实施方案中，治疗有效剂量的药物促进癌细胞消退乃至消除癌症。“促进癌症消退”意思是单独施用或与抗肿瘤剂(anti-neoplastic agent)组合施用治疗有效量的药物导致肿瘤生长减少或大小减小、肿瘤坏死、至少一种疾病症状的严重程度降低，无疾病症状期的频率和持续时间增加，防止由患病导致的障碍或失能，或者以其他方式改善患者的疾病症状。此外，术语关于治疗的“有效”和“有效性”包括药理学有效性和生理学安全性二者。药理学有效性是指药物促进患者癌症消退的能力。生理学安全性是指由于药物施用导致的细胞、器官和/或生物体水平上的毒性或者其它不良生理效果(不良作用)的水平。

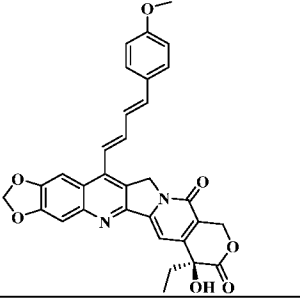
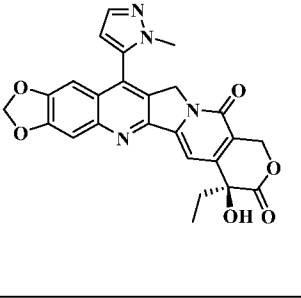
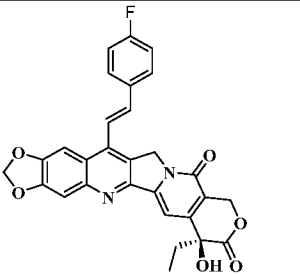
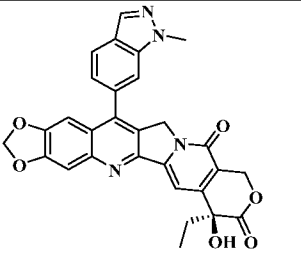
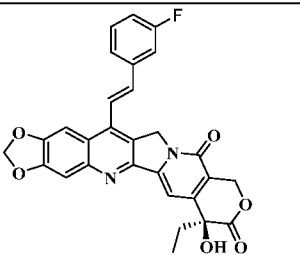
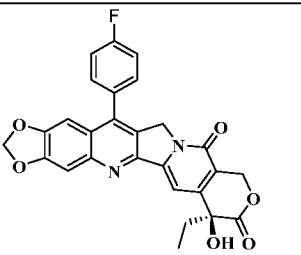
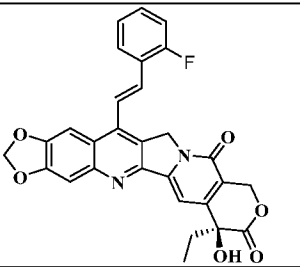
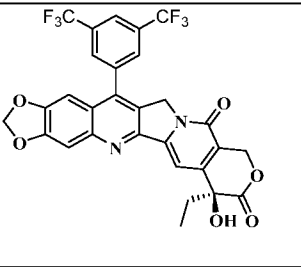
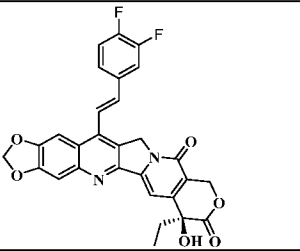
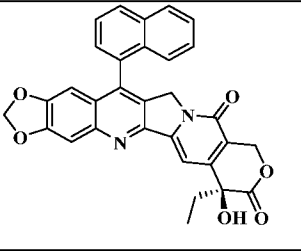
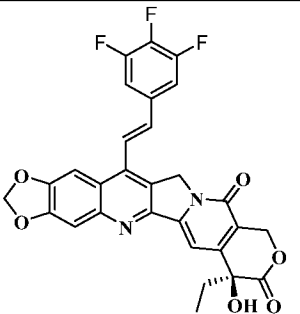
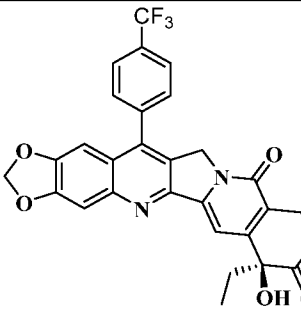
作为肿瘤治疗的例子，与未经治疗的受试者相比，治疗有效量或剂量的药物优选地可以抑制细胞生长或肿瘤生长至少大约 20%，更优选至少大约 40%，甚至更优选至少大约 60%，并且还更优选至少大约 80%。在最优选的实施方案中，治疗有效量或剂量的药物可完全抑制细胞生长或肿瘤生长，即优选地抑制细胞生长或肿瘤生长达 100%。化合物抑制肿瘤生长的能力可以在动物模型系统中进行评价，它们能够预测在人肿瘤中的效力。作为替代，组合物的这一性质可以通过检验化合物抑制细胞生长的能力进行评估，这样的抑制可以通过技术人员已知的测定法在体外加以测量。在本发明的其他优选实施方案中，肿瘤消退可以观察到，并持续至少约 20 天，更优选至少约 40 天，或甚至更优选至少约 60 天的时间。

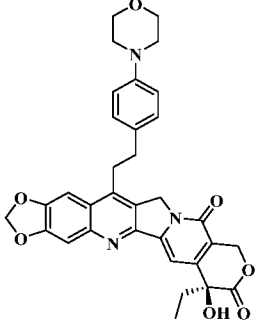
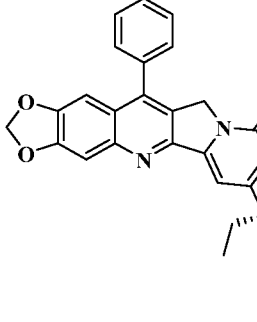
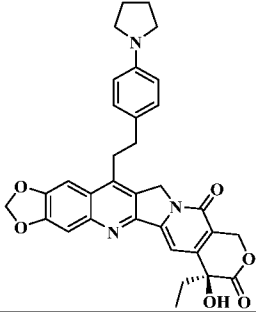
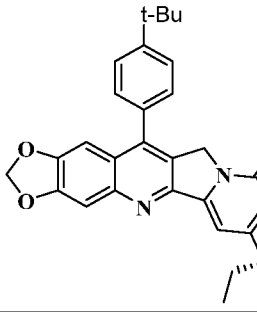
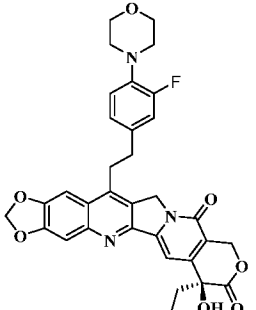
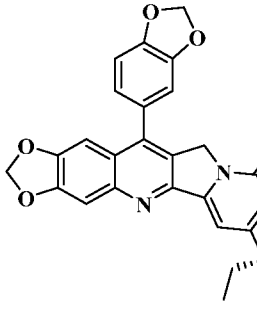
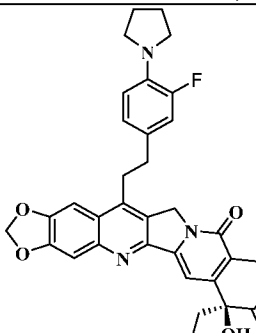
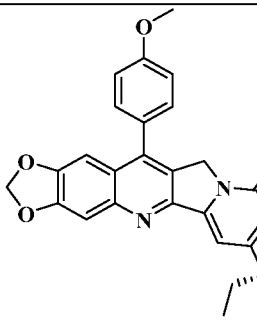
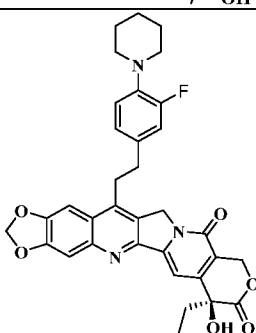
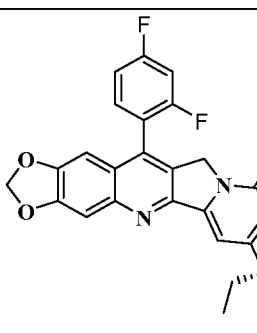
对受试者的“治疗”是指以逆转、减轻、改善、抑制、减缓或防止与疾病有关的症状、并发症、病症或生化指标的出现、进展、发展、严重程度或复发为目的对受试者进行任何类型的干预或处理。

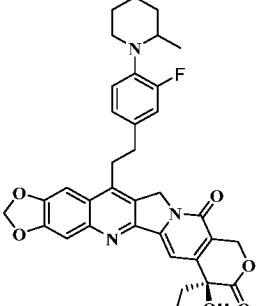
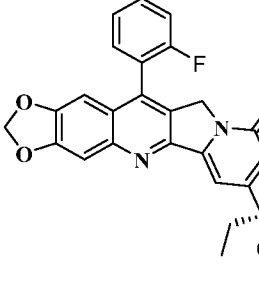
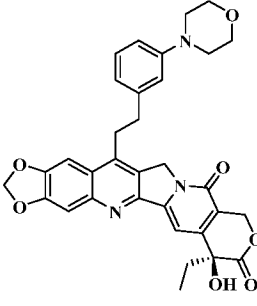
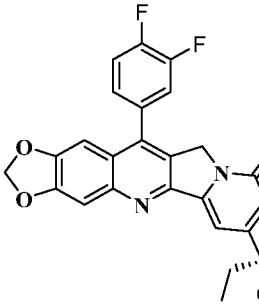
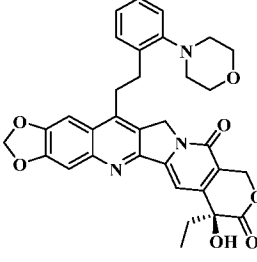
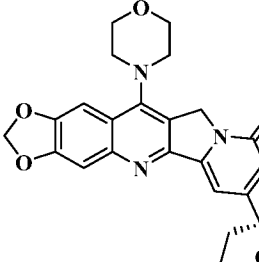
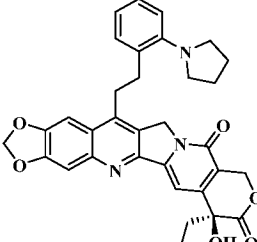
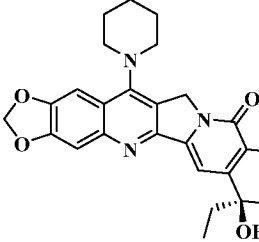
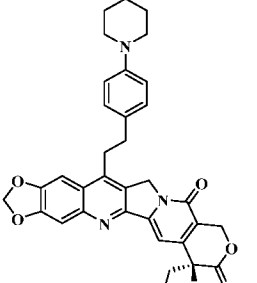
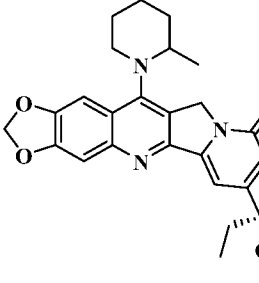
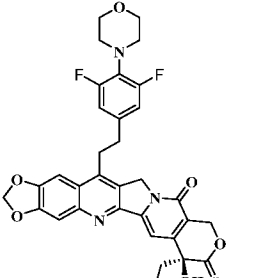
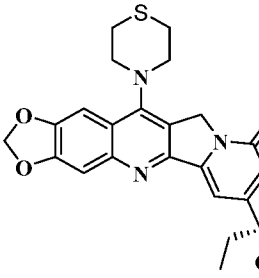
以下结合实施例对本发明作进一步的详细描述。

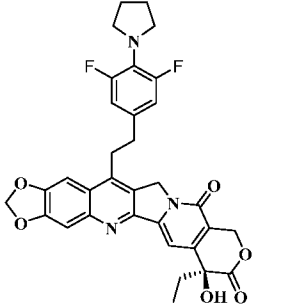
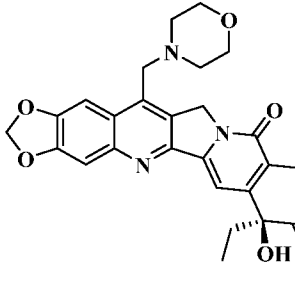
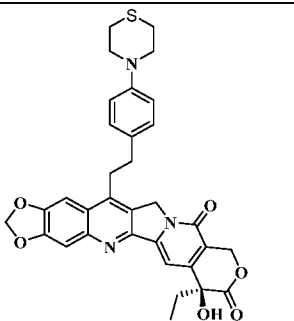
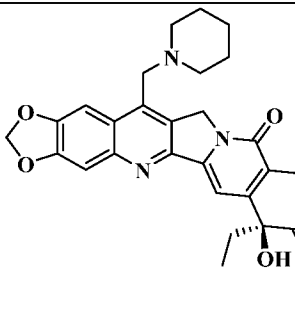
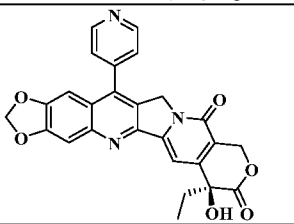
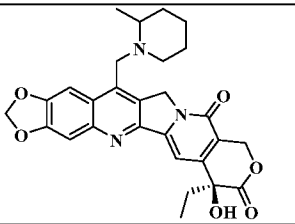
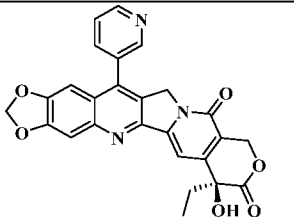
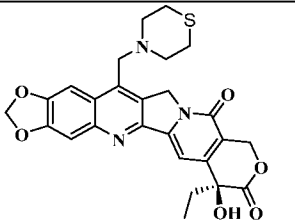
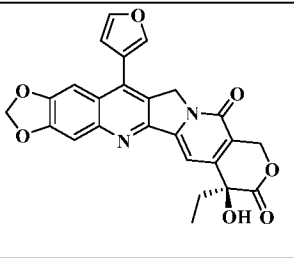
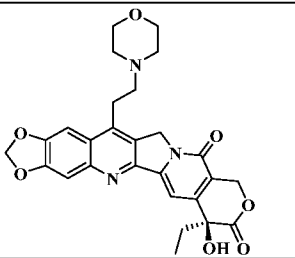
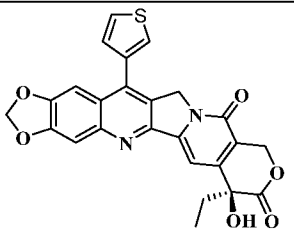
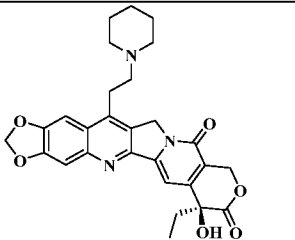
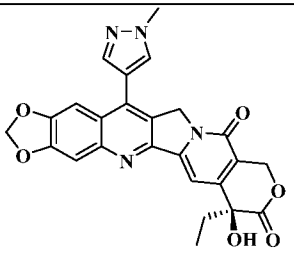
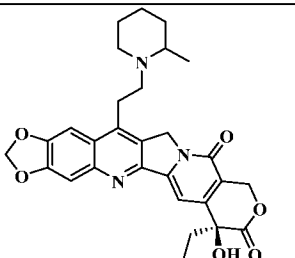
本发明合成并测试了一系列结构新颖的在母环的 10,11 位引入亚甲二氧基、7-位引入不同取代基团的喜树碱衍生物，一些该类化合物的实例如下表所示：

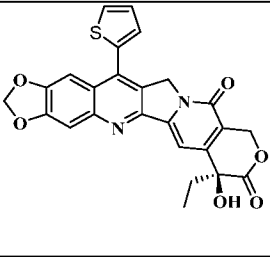
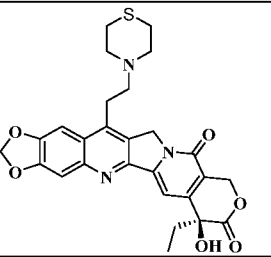
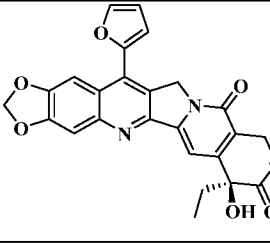
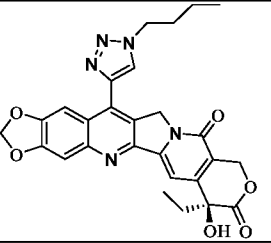
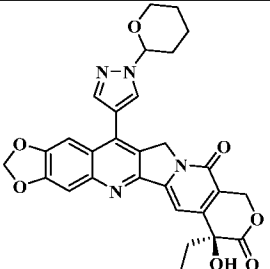
编号	化合物结构	编号	化合物结构
1		29	

2		30	
3		31	
4		32	
5		33	
6		34	
7		35	

8		36	
9		37	
10		38	
11		39	
12		40	

13		41	
14		42	
15		43	
16		44	
17		45	
18		46	

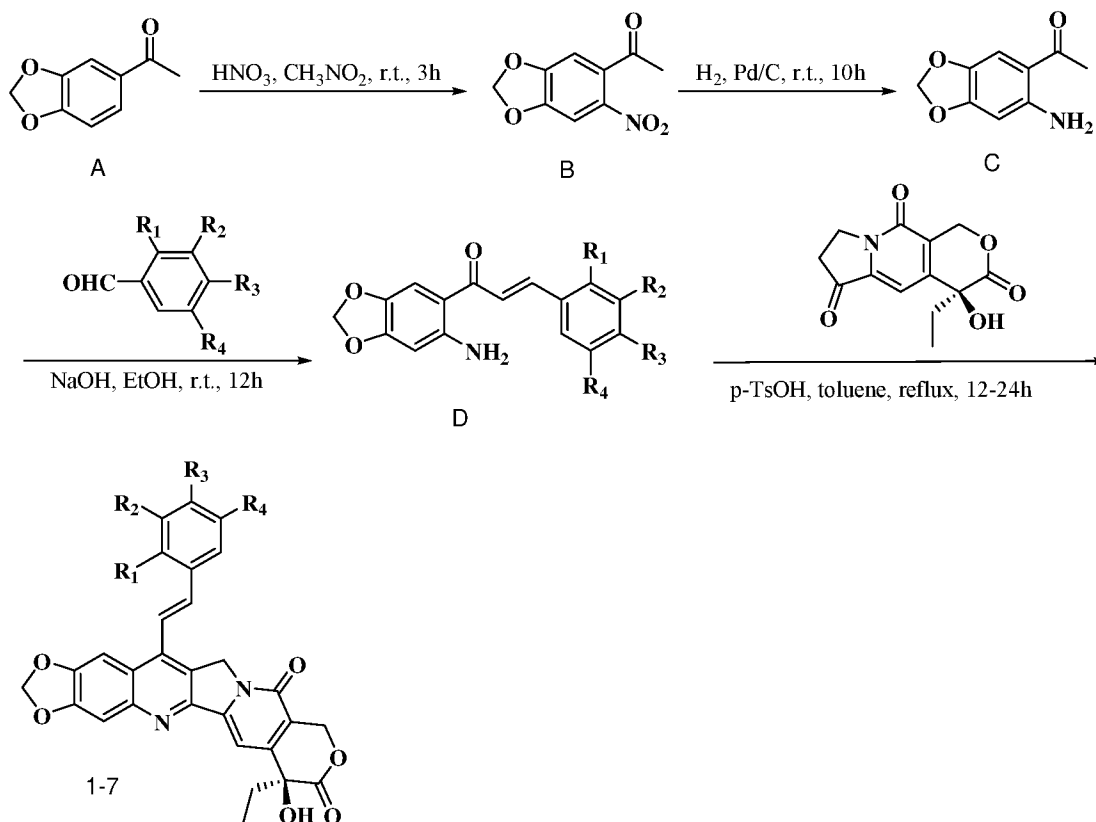
19		47	
20		48	
21		49	
22		50	
23		51	
24		52	
25		53	

26		54	
27		55	
28			

经测试，本发明化合物所合成的化合物一般都具有较佳的水溶性。

图 1 显示了上述化合物的合成路线简图。下面结合具体的实施例来说明：

化合物 1-7 的简要的合成路线如下：



实施例 1 20 (S)-7-苯丁二烯基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 1) 的制备

步骤(1) (2E,4E)-1-(5-氨基苯并[d][1,3]二氧代-6-基)-5-苯基戊-2,4-双烯-1-酮 (D1) 的制备

室温下,将浓硝酸(20.7ml)缓慢滴加入3,4-亚甲二氧基苯乙酮(8.1g, 49.3 mmol)的硝基甲烷(80ml)溶液中,搅拌反应2h,向反应液中缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液,调pH至中性后用二氯甲烷萃取三遍,合并有机相,饱和食盐水洗三次,无水硫酸镁干燥后浓缩得到黄色油状液体,硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=8:1)进行分离,浓缩后得到浅黄色固体6-硝基-3,4-亚甲二氧基苯乙酮7.8g,收率76%; mp 110-112°C。

将6-硝基-3,4-亚甲二氧基苯乙酮(7.8g, 37.3mmol)溶于乙酸乙酯(70ml)中,加入催化量钨碳,充氢气球,室温下搅拌反应12h,过滤除去催化剂,浓缩后得到浅黄色固体6-氨基-3,4-亚甲二氧基苯乙酮5.5g,收率83%。mp 123-124°C。

在100ml茄形瓶中加入6-氨基-3,4-亚甲二氧基苯乙酮(0.2g, 1.1mmol),用无水乙醇(10ml)溶解,依次加入氢氧化钠(0.4g, 11mmol)和肉桂醛(0.14g, 1.3 mmol),室温下搅拌反应12h,浓缩除去乙醇,硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1)进行纯化,浓缩后得到黄色固体D1(0.21g),收率71%。mp 130-132°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.31 (s, 2H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 192.0, 164.9, 163.0, 152.7, 149.3, 144.6, 141.4, 132.7, 131.6, 131.1, 126.3, 116.5, 116.3, 108.1, 105.3, 104.5。

步骤(2)在50ml茄形瓶中加入中间体(2E,4E)-1-(5-氨基苯并[d][1,3]二氧代-6-基)-5-苯基戊-2,4-双烯-1-酮(D1)(200 mg, 0.76 mmol),溶于无水甲苯(25 ml)中,再加入(2E,4E)-1-(5-氨基苯并[d][1,3]二氧代-6-基)-5-苯基戊-2,4-双烯-1-酮(M)(0.41g, 1.4 mmol),对甲苯磺酸(13.0 mg, 0.08 mmol),氮气保护下110°C回流反应24h后,降至室温,旋蒸浓缩除去溶剂,硅胶柱层析(二氯甲烷:丙酮=10:1)进行分离,得到黄色片状固体化合物1 60mg,收率15%。mp 206-214°C; MS(ESI): m/z , 521.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CF_3COOD) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 – 7.94 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.29 – 7.14 (m, 1H), 6.57 – 6.43 (m, 2H), 6.01 (d, $J = 26.7$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 27.2$ Hz, 2H), 1.35 (dd, $J = 117.8, 12.9$ Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CF_3COOD) δ 176.5, 161.1, 157.5, 157.6, 149.3, 147.4, 146.5, 145.5, 134.3, 131.7, 130.3, 129.5, 128.7, 128.5, 128.0, 127.9, 127.4, 126.9, 121.0, 117.9, 115.7, 113.8, 111.2, 105.5, 97.4, 74.0, 66.5, 65.5, 31.7, 11.8, 5.4。

实施例 2 20 (S)-7-(4-氟苯乙烯基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 3)的制备

将4-氟苯甲醛代替实施例1步骤(1)中的肉桂醛,其余所需原料、试剂、制备方法同实施例1的步骤(1)和(2),可制备20(S)-7-(4-氟苯乙烯基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱黄色固体化合物3。mp >250°C; MS(ESI): m/z , 513.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 22.8, 14.3$ Hz, 2H),

7.10 (dd, $J = 36.5, 25.0$ Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.03 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.01 – 5.83 (m, 2H), 5.69 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CF_3COOD) δ 176.2, 157.4, 152.1, 151.8, 148.9, 145.0, 140.1, 139.8, 138.8, 130.6, 130.0, 130.0, 126.1, 126.0, 121.0, 117.3, 116.1, 116.0, 105.0, 103.4, 101.1, 97.3, 73.9, 66.2, 52.5, 31.0, 11.7, 5.8.

实施例 3 20 (S)-7-(3-氟苯乙烯基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 4) 的制备

将 3-氟苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(4-氟苯乙烯基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱黄色固体化合物 4。mp $>250^\circ\text{C}$; MS(ESI): m/z , 513.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 22.8, 14.3$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 36.5, 25.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.03 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.21 – 5.84 (m, 2H), 5.69 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CF_3COOD) δ 176.2, 157.4, 152.1, 151.8, 148.9, 145.0, 140.1, 139.8, 138.8, 130.6, 130.4, 130.0, 126.8, 126.0, 121.0, 117.5, 116.1, 116.0, 105.0, 103.4, 101.1, 97.3, 73.9, 66.2, 52.5, 31.0, 11.7, 5.8.

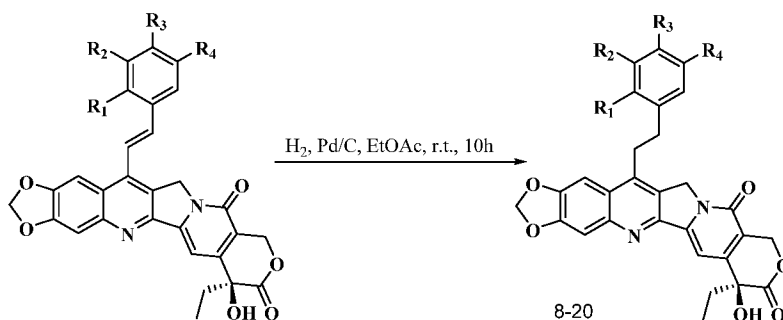
实施例 4 20 (S)-7-(2-氟苯乙烯基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 5) 的制备

将 2-氟苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(4-氟苯乙烯基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱黄色固体化合物 5。mp $>250^\circ\text{C}$; MS(ESI): m/z , 513.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 22.8, 14.3$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 36.5, 25.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.03 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.21 – 5.84 (m, 2H), 5.69 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CF_3COOD) δ 176.2, 157.4, 152.1, 151.8, 148.9, 145.0, 140.1, 139.7, 138.8, 130.9, 130.4, 130.0, 126.8, 126.0, 121.0, 117.5, 116.1, 116.0, 105.0, 103.4, 101.1, 97.3, 73.9, 66.2, 52.5, 31.0, 11.7, 5.8.

化合物 8-20 的简要的合成路线如下:



实施例 5 20 (S)-7-(4-(4-吗啉)苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 8) 的制备

将 4-吗啉苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(4-(4-吗啉)-苯乙烯基)-10,11-亚甲

二氧基喜树碱；然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳，以氢气球通入氢气，室温下搅拌反应 10h，过滤除去催化剂，滤液旋蒸浓缩，硅胶柱层析（二氯甲烷:丙酮=10:1）进行分纯，得到白色固体 20 (S)-7-(4-(4-吗啉)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱（化合物 8）；mp >250°C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.33 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.75 (q, $J = 18.8$ Hz, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.94, 157.14, 151.29, 150.49, 150.10, 149.44, 149.38, 147.54, 146.67, 142.38, 131.83, 129.60, 128.32, 124.68, 118.31, 115.57, 105.88, 103.01, 99.94, 96.45, 72.74, 66.40, 65.63, 49.85, 49.22, 34.39, 32.34, 30.62, 8.17.

实施例 6 20 (S)-7-(4-(1-吡咯烷基)苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱（化合物 9）的制备

将 4-(1-吡咯烷基)-苯甲醛代替实施例 1 步骤（1）中的肉桂醛，其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤（1）和（2），可制备 20 (S)-7-(4-(1-吡咯烷基)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱；然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳，以氢气球通入氢气，室温下搅拌反应 10h，过滤除去催化剂，滤液旋蒸浓缩，硅胶柱层析（二氯甲烷:丙酮=10:1）进行分纯，得到黄色粉末 20 (S)-7-(4-(4--(1-吡咯烷基)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱（化合物 9）。mp 205-207°C°C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.77 (q, $J = 18.7$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 6H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.94, 157.12, 151.28, 150.50, 149.47, 149.38, 147.56, 147.07, 146.72, 142.52, 129.54, 128.35, 127.61, 124.68, 118.29, 112.07, 105.93, 103.01, 99.99, 96.37, 72.75, 65.62, 49.88, 47.93, 34.53, 32.71, 30.56, 25.24, 8.18.

实施例 7 20 (S)-7-(3-氟-4-(4-吗啉)苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱（化合物 10）的制备

将 3-氟-4-(4-吗啉)-苯甲醛代替实施例 1 步骤（1）中的肉桂醛，其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤（1）和（2），可制备 20 (S)-7-(4-(4-吗啉)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱；然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳，以氢气球通入氢气，室温下搅拌反应 10h，过滤除去催化剂，滤液旋蒸浓缩，硅胶柱层析（二氯甲烷:丙酮=10:1）进行分纯，得到黄色粉末 20 (S)-7-(3-氟-4-(4-吗啉)苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱（化合物 10）。mp >250°C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.35 (q, $J = 16.3$ Hz, 2H), 4.90 (q, $J = 18.7$ Hz, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.84 (s, 6H), 1.81 (dt, $J = 24.6, 7.0$ Hz, 2H), 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.98, 157.24, 151.31, 150.56, 149.53, 149.40, 147.54, 146.67, 142.16, 136.18, 128.15, 125.36, 124.72, 119.24, 118.35, 116.75, 116.59, 105.81, 103.02, 99.99, 96.56, 72.77, 66.54, 65.65, 51.07, 49.91, 34.12, 31.77, 30.64, 8.16.

实施例 8 20 (S)-7-(3-氟-4-(1-吡咯烷基)苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 11) 的制备

将 3-氟-4-(1-吡咯烷基)-苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(4-(1-吡咯烷基)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱; 然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳, 以氢气球通入氢气, 室温下搅拌反应 10h, 过滤除去催化剂, 滤液旋蒸浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷:丙酮=10:1)进行分纯, 得到黄色粉末 20 (S)-7-(3-氟-4-(1-吡咯烷基)苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 11)。mp >250°C。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- D_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.89 (dd, $J = 14.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 1H), 6.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.37 (q, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.86 (q, $J = 18.6$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 4H), 2.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 6H), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- D_6) δ 173.14, 157.34, 151.44, 150.71, 149.53, 149.51, 147.62, 146.78, 142.40, 136.22, 130.86, 128.28, 125.27, 124.79, 118.43, 116.50, 115.97, 105.91, 103.16, 100.04, 96.70, 72.90, 65.74, 50.12, 49.97, 34.11, 32.25, 30.73, 25.07, 8.26。

实施例 9 20 (S)-7-(3-氟-4-(哌啶-1-基)苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 12) 的制备

将 3-氟-4-(哌啶-1-基)-苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(4-(哌啶-1-基)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱; 然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳, 以氢气球通入氢气, 室温下搅拌反应 10h, 过滤除去催化剂, 滤液旋蒸浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷:丙酮=10:1)进行分纯, 得到黄色粉末 20 (S)-7-(3-氟-4-(3-氟-4-(哌啶-1-基)苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 12)。mp >250°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.34 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 4.90 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.82 (d, $J = 25.5$ Hz, 6H), 1.82 (td, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.45 (s, 2H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.95, 157.19, 151.30, 150.48, 149.56, 149.40, 147.58, 146.69, 142.17, 128.26, 125.22, 124.72, 119.60, 118.35, 116.43, 105.88, 102.99, 100.04, 96.43, 72.75, 65.65, 52.08, 49.92, 34.16, 31.79, 30.61, 26.03, 24.16, 8.15。

实施例 10 20 (S)-7-(3-(4-吗啉)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 14) 的制备

将 3-(4-吗啉)-苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(3-(4-吗啉)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱; 然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳, 以氢气球通入氢气, 室温下搅拌反应 10h, 过滤除去催化剂, 滤液旋蒸浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷:丙酮=10:1)进行分纯, 得到白色粉末 20 (S)-7-(3-(4-吗啉)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 14)。mp 163-165°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz,

1H), 6.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.84 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.37 – 3.26 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 172.95, 157.18, 151.43, 151.32, 150.56, 149.49, 149.39, 147.60, 146.69, 142.41, 141.91, 129.38, 128.36, 124.75, 120.21, 118.35, 116.11, 113.81, 105.89, 103.02, 100.04, 96.44, 72.77, 66.44, 65.62, 49.07, 35.56, 31.96, 30.61, 8.19.

实施例 11 20 (S)-7-(2-(4-吗啉)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 15) 的制备

将 2-(4-吗啉)-苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(2-(4 吗啉)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱; 然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳, 以氢气球通入氢气, 室温下搅拌反应 10h, 过滤除去催化剂, 滤液旋蒸浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷:丙酮=10:1)进行分纯, 得到白色粉末 20 (S)-7-(2-(4-吗啉)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 15)。mp >250°C。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.88 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 9.8$ Hz, 4H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 3.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.55 (dd, $J = 34.3, 13.2$ Hz, 4H), 1.81 (td, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 2H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 172.89, 157.14, 151.93, 151.26, 150.54, 149.51, 149.35, 147.50, 146.62, 142.41, 137.09, 131.07, 128.00, 127.89, 125.10, 124.97, 121.01, 118.40, 105.96, 103.07, 99.98, 96.39, 72.75, 66.77, 65.61, 53.52, 49.80, 32.39, 30.55, 30.44, 8.20.

实施例 12 20 (S)-7-(2-(1-吡咯烷基)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 16) 的制备

将 2-(1-吡咯烷基)-苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(2-(1-吡咯烷基)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱; 然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳, 以氢气球通入氢气, 室温下搅拌反应 10h, 过滤除去催化剂, 滤液旋蒸浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷:丙酮=10:1)进行分纯, 得到白色粉末 20 (S)-7-(2-(1-吡咯烷基)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 16)。mp 139-140°C。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.95 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 4H), 1.86 – 1.75 (m, 6H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 172.88, 157.19, 151.20, 150.44, 149.58, 149.28, 147.56, 147.46, 146.72, 142.52, 134.59, 131.16, 128.35, 127.61, 125.03, 122.68, 118.97, 112.07, 105.90, 103.01, 99.99, 96.35, 72.75, 65.59, 52.49, 34.53, 32.71, 30.56, 25.24, 8.18.

实施例 13 20 (S)-7-(4-(哌啶-1-基)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 17) 的制备

将 4-(哌啶-1-基)-苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、

制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(4-(哌啶-1-基)-苯乙烯基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱; 然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳, 以氢气球通入氢气, 室温下搅拌反应 10h, 过滤除去催化剂, 滤液旋蒸浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷:丙酮=10:1) 进行分纯, 得到白色粉末 20 (S)-7-(4-(哌啶-1-基)-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 17)。mp >250°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.32 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 4.64 (q, $J = 18.8$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.80 (dt, $J = 23.4, 7.0$ Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.96, 157.11, 151.28, 150.46, 149.38, 147.53, 146.65, 142.33, 129.62, 128.44, 124.66, 118.28, 105.90, 103.02, 99.92, 96.40, 72.76, 65.64, 56.39, 49.83, 34.42, 32.39, 30.60, 25.12, 18.86, 8.17。

实施例 14 20 (S)-7-(3,5-二氟-4-(4-吗啉))-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 18) 的制备

将 3,5-二氟-4-(4-吗啉))-苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(3,5-二氟-4-(4-吗啉))-苯乙烯基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱; 然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳, 以氢气球通入氢气, 室温下搅拌反应 10h, 过滤除去催化剂, 滤液旋蒸浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷:丙酮=10:1) 进行分纯, 得到白色粉末 20 (S)-7-(3,5-二氟-4-(4-吗啉))-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 18)。mp 246-347°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.36 (d, $J = 16.8$ Hz, 2H), 5.10 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.98 (s, 4H), 2.85 (s, 2H), 1.82 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 0.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.98, 157.24, 154.12, 151.31, 150.56, 149.53, 149.40, 147.54, 146.67, 142.16, 138.44, 136.18, 128.15, 125.36, 124.72, 119.24, 118.35, 116.75, 116.59, 105.81, 103.02, 99.99, 96.56, 72.77, 66.54, 65.65, 51.07, 49.91, 34.12, 31.77, 30.64, 8.16。

实施例 15 20 (S)-7-(3,5-二氟-4-(1-吡咯烷基))-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 19) 的制备

将 3,5-二氟-4-(1-吡咯烷基))-苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(3,5-二氟-4-(1-吡咯烷基))-苯乙烯基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱; 然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钨碳, 以氢气球通入氢气, 室温下搅拌反应 10h, 过滤除去催化剂, 滤液旋蒸浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷:丙酮=10:1) 进行分纯, 得到白色粉末 20 (S)-7-(3,5-二氟-4-(1-吡咯烷基))-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 19)。mp >250°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 5.37 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 5.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J = 17.6$ Hz, 6H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 6H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.96, 157.24, 156.21, 154.35, 151.28, 150.54, 149.60,

149.38, 147.53, 146.68, 141.96, 133.30, 128.01, 124.67, 124.47, 118.38, 113.03, 112.84, 105.79, 103.02, 99.99, 96.49, 72.76, 65.67, 51.29, 49.92, 33.83, 31.45, 30.66, 25.45, 8.17.

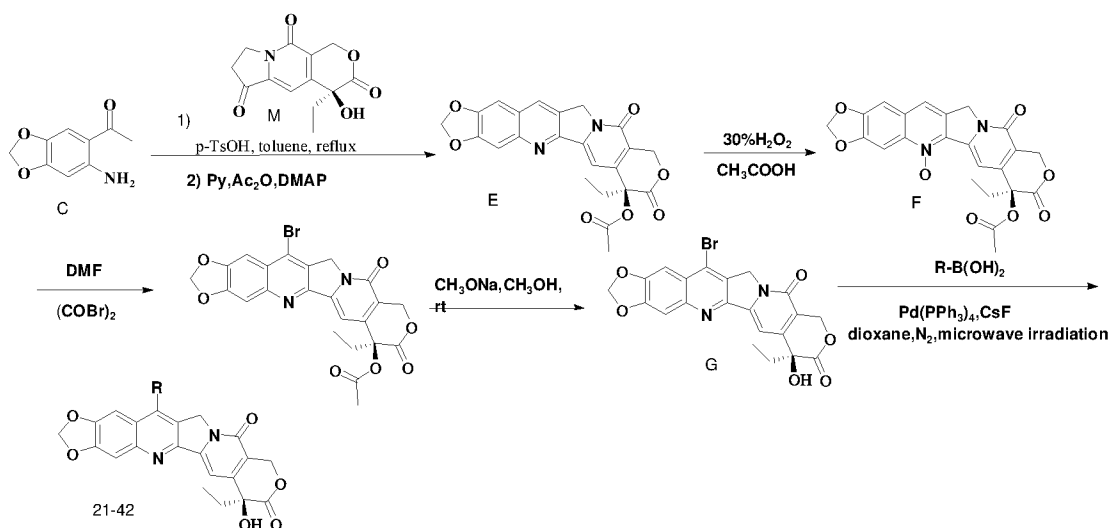
实施例 16 20 (S)-7-(4-(4-硫代吗啉))-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 20) 的制备

将 4-(4-硫代吗啉)-苯甲醛代替实施例 1 步骤 (1) 中的肉桂醛, 其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2), 可制备 20 (S)-7-(4-(4-硫代吗啉))-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱; 然后将其在乙酸乙酯中加入催化量的钯碳, 以氢气球通入氢气, 室温下搅拌反应 10h, 过滤除去催化剂, 滤液旋蒸浓缩, 硅胶柱层析 (二氯甲烷:丙酮=10:1) 进行分纯, 得到白色粉末 20 (S)-7-(4-(4-硫代吗啉))-苯乙烷基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 20)。mp 154-156°C。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- D_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 5.42 – 5.32 (m, 2H), 4.58 (q, $J = 18.2$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 2.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 4H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.95, 157.07, 151.28, 150.32, 149.38, 149.27, 148.52, 147.53, 146.56, 142.26, 130.65, 130.02, 128.72, 124.71, 118.41, 115.97, 105.92, 103.03, 99.97, 99.17, 96.39, 72.72, 65.75, 51.24, 49.80, 34.40, 32.43, 30.65, 24.72, 8.19。

化合物 21-42 的简要的合成路线如下:



实施例 17 20 (S)-7-(吡啶-4-基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 21) 的制备

步骤 (1) 将实施例 1 步骤 (1) 中获得的中间体 C, 直接按照实施例 1 步骤 (2) 的方法发生缩合环化反应, 然后再与乙酸酐在吡啶和 DMAP 存在下保护羟基, 获得中间体 E。其余所需原料、试剂、制备方法同实施例 1 的步骤 (1) 和 (2)。

步骤 (2) 在 50ml 茄形瓶中分别加入 20 (S)-O-乙酰基-10,11-亚甲二氧基喜树碱(0.24g, 0.55mmol)和冰乙酸 (20ml), 搅拌下加入 30%过氧化氢溶液 (3.2ml, 28mmol), 75°C 反应 3 h 后, 将反应液浓缩蒸干, 得到黄色粉末中间体 F, 210mg, 产率 85%;

步骤 (3) 在 50ml 茄形瓶中加入上步所得固体中间体 F (0.21g, 0.47mmol) 和 DMF (20ml),

将溶液冷却至 0°C，加入草酰溴 (0.1ml, 1.1mmol)，15°C 反应 3 h 后，将反应液倾入到冰水 (50ml) 中，二氯甲烷萃取三次，合并有机相，无水硫酸镁干燥有机相。将滤液浓缩，加入甲醇钠的甲醇溶液 (1.0 g / 100.0 mL, 2ml)，室温反应 2.0 小时，TLC 检测反应完全。加入 1 M 的盐酸，调节 pH 至 2，搅拌 30 分钟，减压蒸干有机溶剂，柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)，得 0.16 g 黄色固体中间体 G，0.16g，收率 75%。mp >250°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.93 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.59 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.16 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CF_3COOD) δ 176.01, 158.41, 153.96, 151.23, 139.54, 139.37, 138.51, 138.21, 131.56, 128.70, 125.52, 122.45, 109.98, 105.38, 102.83, 97.44, 73.68, 66.17, 53.26, 31.09, 5.76.

步骤 (4) 步骤 (4) 25 mL 两口瓶中，加入 20 (S)-7-溴-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (G) (37.6 mg, 0.08 mmol)、4-吡啶硼酸 (20 mg, 0.16 mmol) 和氟化铯 (25 mg, 0.16 mmol)，充放氮气三次后加入四三苯基磷钨 (9.2 mg, 8×10^{-3} mmol)，依次加入二氧六环、乙醇和水 (9.2 mL、1.9 mL、3.2 mL)，充放氮气 6 次，加热至 105 °C，微波反应 6 h。TLC 检测反应完全后，旋蒸浓缩蒸除溶剂，柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)，得 19 mg 棕色固体 20 (S)-7-(吡啶-4-基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 21)，收率 50.3%。mp >250°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CF_3COOD) δ 9.32 (s, 2H), 8.48 (dd, $J = 13.7, 5.3$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.87 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 14.9$ Hz, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 1.13 (dd, $J = 16.1, 8.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CF_3COOD) δ 175.93, 162.76, 160.89, 158.41, 154.08, 151.76, 151.25, 144.14, 143.34, 141.25, 139.92, 138.84, 128.06, 126.43, 124.82, 114.19, 105.68, 104.70, 100.41, 97.95, 73.62, 66.04, 51.11, 31.06, 5.67.

实施例 18 20 (S)-7-(3-吡啶)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 22) 的制备

制备和纯化方法同化合物 21，用 3-吡啶硼酸代替实施例 17 步骤 (4) 的 4-吡啶硼酸，得到黄色粉末状固体 23 mg，收率 62%。mp 245-246°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CF_3COOD) δ 9.39 (d, $J = 23.3$ Hz, 1H), 9.26 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.98 (dd, $J = 14.9, 8.0$ Hz, 1H), 8.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.85 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.58 – 5.49 (m, 3H), 2.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CF_3COOD) δ 175.96, 158.35, 157.70, 154.05, 151.22, 147.63, 143.39, 142.60, 141.88, 141.12, 139.87, 138.95, 133.06, 128.98, 127.58, 122.52, 109.99, 105.65, 104.68, 100.55, 97.86, 73.66, 66.09, 31.07, 18.44, 5.67.

实施例 19 20 (S)-7-(3-咪唑)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 23) 的制备

制备和纯化方法同化合物 21，用 3-咪唑硼酸代替实施例 17 步骤 (4) 的 4-吡啶硼酸，得到黄色粉末状固体化合物 23 22mg，收率 62%。mp 246-247°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 24.8$ Hz, 2H), 5.89 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.61

(dd, $J = 50.1, 25.2$ Hz, 3H), 2.13 (s, 2H), 1.13 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CF_3COOD) δ 176.07, 157.97, 157.61, 152.85, 151.26, 145.88, 144.05, 140.68, 140.07, 139.79, 139.13, 128.06, 127.08, 109.47, 105.36, 104.93, 103.85, 102.25, 97.47, 97.24, 73.74, 66.15, 52.07, 31.01, 5.71.

实施例 20 20(S)-7-(3-噻吩)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 24)的制备

制备和纯化方法同化合物 21, 用 3-噻吩硼酸代替实施例 17 步骤 (4) 的 4-吡啶硼酸, 其他所用原料、试剂相同。mp 237-238°C。

^1H NMR (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.90 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 2.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CF_3COOD) δ 176.08, 157.58, 152.77, 151.24, 149.15, 140.04, 139.83, 139.33, 131.51, 128.93, 128.64, 128.31, 127.41, 126.44, 121.64, 109.99, 104.88, 103.77, 102.55, 97.08, 73.74, 66.14, 51.89, 30.98, 5.68.

实施例 21 20(S)-7-(4-(1-甲基吡唑))-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 25)的制备

制备和纯化方法同化合物 21, 用 4-(1-甲基吡唑)-硼酸代替实施例 17 步骤 (4) 的 4-吡啶硼酸, 其他所用原料、试剂相同。mp 237-238°C。

^1H NMR (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.91 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 5.57 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 3H), 2.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CF_3COOD) δ 176.02, 158.09, 157.73, 153.71, 151.21, 140.58, 139.68, 139.52, 139.23, 136.11, 135.92, 129.22, 127.27, 122.20, 109.99, 105.41, 104.17, 101.01, 97.61, 73.68, 66.09, 51.85, 38.46, 31.03, 5.67.

实施例 22 20(S)-7-(2-噻吩)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 26)的制备

制备和纯化方法同化合物 21, 用 2-噻吩-硼酸代替实施例 17 步骤 (4) 的 4-吡啶硼酸, 其他所用原料、试剂相同。mp 240-241°C。

^1H NMR (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.91 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.57 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CF_3COOD) δ 176.08, 157.57, 153.02, 151.24, 146.96, 140.00, 139.77, 139.42, 132.81, 132.01, 131.02, 128.78, 128.19, 127.21, 121.69, 109.99, 104.97, 103.75, 102.77, 97.17, 73.75, 66.15, 52.35, 30.99, 5.68.

实施例 23 20(S)-7-(2-呋喃)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 27)的制备

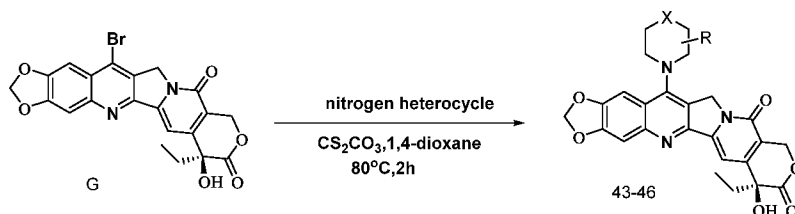
制备和纯化方法同化合物 21, 用 2-呋喃-硼酸代替实施例 17 步骤 (4) 的 4-吡啶硼酸, 其他所用原料、试剂相同。mp >250°C。

^1H NMR (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 16.8$ Hz, 2H), 5.93 (d, $J = 23.4$ Hz, 3H), 5.59 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CF_3COOD) δ 176.08, 157.58, 152.77, 151.24, 149.15, 140.04, 139.83, 139.33, 131.51, 128.93, 128.64, 128.31, 127.41, 126.44, 121.64, 110.80, 104.88, 103.77, 102.55,

97.08, 73.74, 66.14, 51.89, 30.98, 5.68.

化合物 43-46 的简要的合成路线如下:



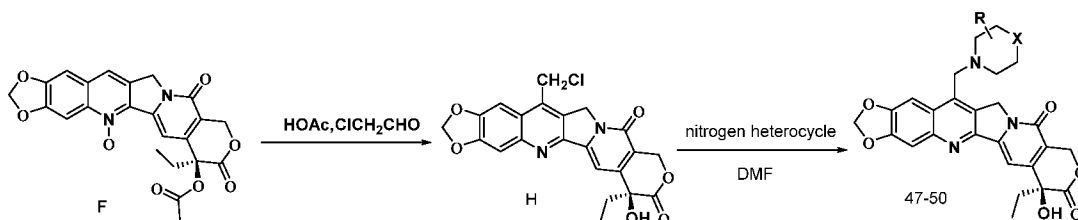
实施例 24 20 (S)-7-吗啉基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 43) 的制备

25 mL 两口瓶中, 加入实施例 17 步骤 (1)、(2)、(3) 制备的中间体 G 20 (S)-7-溴-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (37.6 mg, 0.08 mmol)、吗啉 (1 mL) 和碳酸铯 (52 mg, 0.16 mmol), 加入 1,4-二氧六环 (15 mL), 氮气气氛下, 加热至 85 °C, 搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全后, 旋蒸浓缩蒸除溶剂, 柱层析 (二氯甲烷: 甲醇= 10:1), 得 19 mg 棕色固体化合物 43, 收率 50.3%。mp >250°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CF_3COOD) δ 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.93 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.59 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.37 – 3.26 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.16 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CF_3COOD) δ 176.01, 158.41, 153.96, 151.23, 139.54, 139.37, 138.51, 138.21, 131.56, 128.70, 125.52, 122.45, 109.98, 105.38, 102.83, 97.44, 73.68, 66.17, 53.26, 35.56, 31.96, 31.09, 30.61, 5.76。

化合物 47-50 的简要的合成路线如下:



实施例 25 20 (S)-7-吗啉甲基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 47) 的制备

步骤 (1) 中间体 20 (S)-7-氯甲基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (H) 的制备

25 mL 两口瓶中, 加入实施例 17 步骤 (1)、(2) 制备的中间体 F (37.6 mg, 0.06 mmol), 冰浴下加入冰乙酸 (1 mL), 充分搅拌溶解后, 加入 2-氯乙醛 (0.5 mL), 室温搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全后, 旋蒸浓缩蒸除溶剂, 柱层析 (二氯甲烷: 甲醇= 10:1), 得 21 mg 黄色固体中间体 H, 收率 60.3%。mp >250°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.39 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 0.91 – 0.81 (m, 3H)。

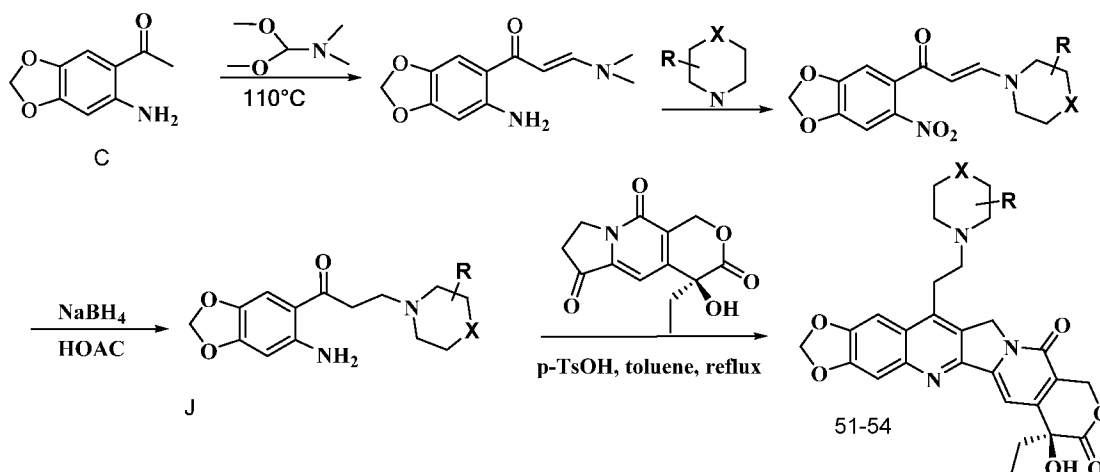
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.98, 157.28, 151.78, 150.50, 150.41, 149.09, 147.03, 146.37, 130.60, 128.88, 126.06, 118.54, 105.29, 103.56, 103.03, 96.34, 72.85, 65.69, 62.21, 50.63, 30.68, 8.23。

步骤(2) 25 mL 两口瓶中, 加入上述步骤(1) 制备的中间体 **H** (26.4 mg, 0.08 mmol), 室温下依次加入吗啉 (3 mL) 和 DMF (10 mL), 室温搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全后, 旋蒸浓缩蒸除溶剂, 柱层析 (二氯甲烷: 甲醇= 10:1), 得 13 mg 黄色固体化合物 **47**, 收率 33.3%。mp >250°C。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.39 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.37 – 3.26 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 0.91 – 0.81 (m, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 172.98, 157.28, 151.78, 150.50, 150.41, 149.09, 147.03, 146.37, 130.60, 128.88, 126.06, 118.54, 105.29, 103.56, 103.03, 96.34, 72.85, 65.69, 62.21, 50.63, 35.56, 31.96, 31.09, 30.68, 30.61, 8.23。

化合物 51-54 的简要的合成路线如下:



实施例 26 20 (S)-7-吗啉乙烷基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 51) 的制备

步骤(1) 中间体 6'-氨基-3',4'-亚甲二氧基吗啉乙烷基苯甲酮的制备

将实施例 1 制备的中间体 **C** (7.6g, 37.3mmol) 溶于适量 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA), 110°C 加热回流 2h 后, 反应液冷却至室温, 加入正己烷, 析出黄色固体, 抽滤, 得到固体 9.4g, 收率 95%; 将上述得到的固体 (9.4g, 35.6mmol) 溶于二氧六环 (60ml), 加入吗啉 (3.6ml, 36mmol), 加热回流 6 h 后, 将反应液减压浓缩得到黄色油状液体, 硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:2) 进行分离, 浓缩后得到浅黄色固体 8.7g, 收率 80%; 将上述所得固体 (8.0g, 26.1mmol) 溶于冰乙酸 (20ml), 将反应液冷却至 0°C, 加入硼氢化钠 (493.1mg, 13.1mmol) 搅拌 3 h, 再将反应液减压浓缩, 硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:2) 进行分纯, 浓缩后得到浅黄色固体中间体 6'-氨基-3',4'-亚甲二氧基吗啉乙烷基苯甲酮 5.6g, 收率 70%;

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.34 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.37 (s, 4H)。

步骤(2) 在 250ml 茄形瓶中加入化合物 5'(S)-1,5-二氧代-(5'-乙基-5'-羟基-2'-H, 5' H, 6' H-6-氧代吡喃)-[3',4',f]- $\Delta^{6(8)}$ -四氢中氮茛 **M** (200 mg, 0.76 mmol), 溶于无水甲苯 (70 ml) 中, 再加入上述制备的 6'-氨基-3',4'-亚甲二氧基吗啉乙烷基苯甲酮 (0.38g, 1.37 mmol), 对甲苯

磺酸(26.2 mg, 0.15 mmol), 氮气保护下 110°C 回流反应 24h, 降至室温, 旋蒸浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=97:3)进行分纯, 得到淡黄色粉末状固体化合物 51 0.15g, 收率 40%。mp >250°C.

$^1\text{H NMR}$ (CF_3COOD , 600 MHz) δ : 7.26 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.9 (s, 2 H), 4.76 (d, 1 H), 4.74 (d, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.67 (m, 4 H), 2.69 (d, 2 H), 2.65 (d, 2 H), 2.37 (d, 4 H), 1.87 (m, 2 H), 0.96 (t, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CF_3COOD , 150 MHz) δ : 178.6, 159.4, 157.7, 156.9, 151.7, 149.4, 145.8, 141.4, 139.2, 126.2, 123.5, 120.9, 108.3, 102.2, 101.5, 101.4, 73.0, 66.8, 58.1, 55.5, 53.7, 45.6, 30.2, 28.5, 28.4, 26.2, 5.6.

实施例 27 20 (S)-7-硫代吗啉乙烷基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 54) 的制备

制备和纯化方法同化合物 51, 用硫代吗啉代替实施例 24 步骤 (1) 的吗啉, 其他所用原料、试剂相同, 制备得到 6'-氨基-3',4'-亚甲二氧基硫代吗啉乙烷基苯甲酮。在按照实施例 24 步骤 (2) 相同的方法制备 20 (S)-7-硫代吗啉乙烷基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 54)。mp >250°C.

$^1\text{H NMR}$ (CF_3COOD , 600 MHz) δ : 7.26 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.9 (s, 2 H), 4.76 (d, 1 H), 4.74 (d, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 2.69 (d, 2 H), 2.65 (d, 2 H), 2.54 (d, 4 H), 1.87 (m, 2 H), 0.96 (t, 3 H).

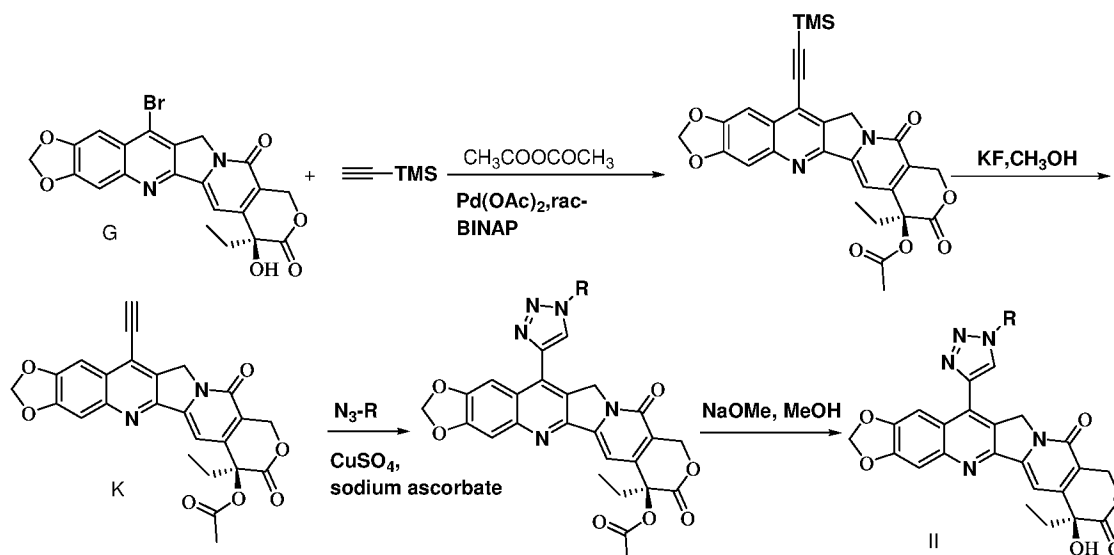
$^{13}\text{C NMR}$ (CF_3COOD , 150 MHz) δ : 172.6, 159.4, 157.7, 156.9, 151.7, 149.4, 145.8, 141.4, 139.2, 126.2, 123.5, 120.9, 108.3, 102.2, 101.5, 101.4, 73.0, 65.1, 58.3, 58.1, 55.5, 45.6, 30.2, 28.5, 28.4, 26.2, 5.6.

实施例 28 20 (S)-7-哌啶乙烷基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 52)、20 (S)-7-((2-甲基)-哌啶)-乙烷基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 53) 的制备

制备和纯化方法同化合物 51, 用哌啶代替实施例 24 步骤 (1) 的吗啉, 其他所用原料、试剂相同, 制备得到 6'-氨基-3',4'-亚甲二氧基哌啶乙烷基苯甲酮。在按照实施例 24 步骤 (2) 相同的方法制备 20 (S)-7-哌啶乙烷基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 52)。

制备和纯化方法同化合物 51, 用 2-甲基哌啶代替实施例 24 步骤 (1) 的吗啉, 其他所用原料、试剂相同, 制备得到 6'-氨基-3',4'-亚甲二氧基-((2-甲基)-哌啶)-乙烷基苯甲酮。在按照实施例 24 步骤 (2) 相同的方法制备 20 (S)-7-((2-甲基)哌啶)-乙烷基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 53)。

7 位引入不同三唑取代基的 10,11-亚甲二氧基喜树碱衍生物的简要的合成路线如下:



实施例 29 20(S)-7-(1-丁基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (化合物 55) 的制备

步骤(1) 中间体 20(S)-O-乙酰基-7-乙炔基-10,11-亚甲二氧基喜树碱(K) 的制备

以实施例 17 步骤(1)、(2)、(3) 制备的中间体 G, 20(S)-7-溴-10,11-亚甲二氧基喜树碱为原料, 先与醋酐反应保护羟基, 再在醋酸钯、rac-BINAP 和碳酸钾存在下, 氮气保护, 加入溶于脱气的三甲基硅烷乙炔的甲苯溶液, 反应混合液升温至 100°C, 反应 9h。反应毕, 将反应液浓缩蒸干, 硅胶柱层析(二氯甲烷:丙酮=30:1)进行纯化, 浓缩后得到固体 20(S)-O-乙酰基-7-(2-三甲基硅烷乙炔基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱, 收率 65%; 该在三颈烧瓶中加入上述合成的固体 20(S)-O-乙酰基-7-(2-三甲基硅烷乙炔基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (0.35g, 0.66mmol)、氟化钾 (77mg, 1.32mmol) 和无水甲醇 (25ml), 室温搅拌反应 12h。反应毕, 将反应液减压浓缩后加入适量的水, 用氯仿萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥有机相。将有机相减压浓缩, 硅胶柱层析(二氯甲烷:丙酮=30:1)进行纯化, 浓缩后得到黄色固体中间体 K, 0.24g, 收率 80%。¹H NMR (CF₃COOD, 600 MHz) δ: 7.29 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.74(s, 1 H), 5.90 (s, 2 H), 4.76 (d, 1 H), 4.74 (d, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.06 (s, 1 H), 2.04 (d, 1 H), 1.96 (m, 2 H), 0.96 (t, 3 H)。

¹³C NMR (CF₃COOD, 150 MHz) δ: 172.5, 170.3, 159.7, 157.3, 157.0, 150.7, 149.9, 145.5, 141.0, 130.6, 129.1, 126.8, 120.0, 108.1, 106.3, 101.6, 101.2, 76.0, 73.5, 69.7, 65.5, 43.8, 27.0, 21.1, 5.8。

步骤(2) 20(S)-7-(1-丁基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱的制备

50ml 茄形瓶中加入 20(S)-O-乙酰基-7-乙炔基-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (0.24g, 0.52mmol)、叔丁醇 (10ml) 和水 (10ml), 搅拌下依次加入 1-丁基叠氮 (0.10g, 1.04mmol)、硫酸铜溶液 (10mmol/L, 0.005mmol) 和抗坏血酸钠 (0.02g, 0.1mmol)。将反应液缓慢加热到 60°C, 反应 6h。反应毕, 将反应液倾入到冰水中, 用氯仿萃取。合并有机相, 有机相用无水硫酸镁干燥。将干燥后的有机相减压浓缩, 硅胶柱层析(二氯甲烷:丙酮=30:1)进行纯化, 浓缩后得到黄色固体 0.23g, 收率 80%。在 50ml 茄形瓶中依次加入 20(S)-O-乙酰基-7-(1-丁基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 (0.23g, 0.41mmol) 和甲醇

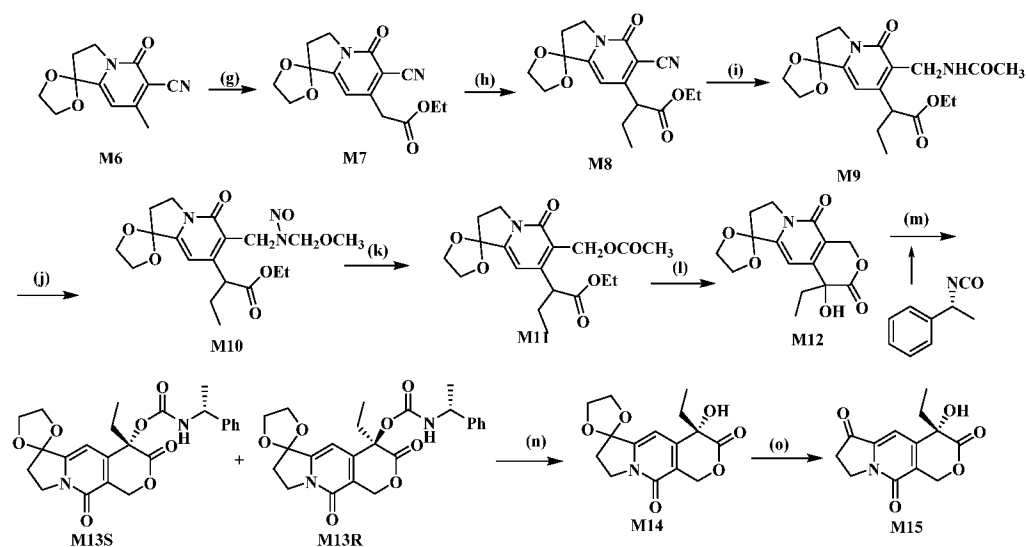
(20ml), 搅拌下加入甲醇钠 (0.05g, 0.84mmol), 室温搅拌反应 3h。反应毕, 将反应液调至 pH=7.0, 将反应液减压浓缩。硅胶柱层析(二氯甲烷:丙酮=30:1)进行纯化, 浓缩后得到黄色固体 20 (S)-7-(1-丁基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-10,11-亚甲二氧基喜树碱 0.18g, 收率 85%。

$^1\text{H NMR}$ (CF_3COOD , 600 MHz) δ : 7.6 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.88(s, 1 H), 6.74(s, 1 H), 5.90 (s, 2 H), 4.76 (d, 1 H), 4.74 (d, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.73 (t, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.33 (m, 2 H), 0.98 (t, 2 H), 0.96 (t, 3 H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (CF_3COOD , 150 MHz) δ : 172.5, 159.7, 157.3, 157.0, 151.6, 149.9, 146.3, 145.5, 141.9, 141.0, 130.4, 124.0, 120.0, 119.1, 108.1, 106.3, 101.6, 101.2, 73.5, 65.8, 52.2, 44.6, 30.6, 30.3, 30.3, 20.3, 13.8, 5.8。

实施例 30 本发明涉及的重要中间体 M 的合成

中间体 M 的简要的合成路线如下:



试剂和反应条件: (g) $\text{CO}(\text{OEt})_2$, t-BuOK, THF; (h) $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, K_2CO_3 , CH_3CN ; (i) H_2 , Raney Ni, HOAc, Ac_2O ; (j) NaNO_2 , 0°C ; (k) CCl_4 , reflux; (l) 1) O_2 , Raney Ni, CuCl , 2) H_2SO_4 ; (m) CuCl , CH_2Cl_2 ; (n) KOH , CH_3OH ; (o) CF_3COOH , r.t.

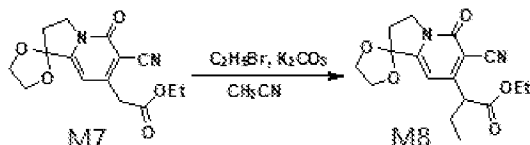
概括地讲, 中间体 M 6 在叔丁醇钾作用下和碳酸二乙酯反应得到中间体 M7; 中间体 M7 和溴乙烷反应得到中间体 M8; 中间体 M8 在高压下经过雷尼镍催化氢化得到中间体 M9; 中间体 M9 和亚硝酸钠反应得到中间体 M10; 中间体 M10 在四氯化碳中回流重排得到中间体 M11; 中间体 M11 经过氧气氧化得到中间体 M12; 中间体 M12 为手性化合物, 采用手性异氰酸酯衍生化的方法进行手性拆分, 中间体 M12 在氯化亚铜催化下和手性异氰酸酯反应得到两个非对应异构体 13R 和 13S, 用柱层析将二者分离纯化; 中间体 13S 在碱性条件下水解得到中间体 M14; 中间体 14 在三氟乙酸条件下脱保护得到立体专一性的三环中间体 M (即本发明上文所述的中间体 M)。具体的合成步骤如下:

步骤 (1): 6-氰基-1,1-亚乙二氧基-7-乙氧羰基甲基-5-氧代- $\Delta^6(8)$ -四氢中氮茛(中间体 M7)

的制备

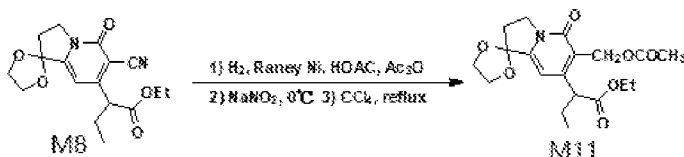
将 M6 (20 g, 86 mmol)溶于无水四氢呋喃(120 ml)中, 室温下加入叔丁醇钾(43.43 g, 387 mmol), 搅拌下, 缓慢滴加碳酸二乙酯 (40.6 g, 344 mmol), 加热回流反应 5h, 降至室温, 加入冰乙酸(5ml)淬灭反应, 浓缩得黑褐色固体, 硅胶柱层析分纯(二氯甲烷:乙酸乙酯=6:1), 得到白色固体 23.65g, 产率 90%, mp 172-173 °C。

步骤 (2): 6-氰基-1,1-亚乙二氧基-7-(1'-乙氧羰基)丙基-5-氧代- Δ^6 (中间体 M7)-四氢中氮茛(中间体 M8) 的制备



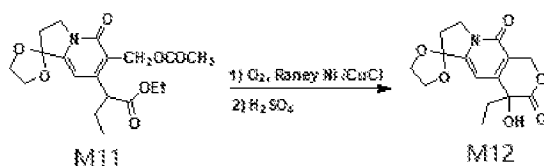
将上述合成的 M7 (20.00 g, 65.64mmol)溶于乙腈(300 ml)中, 依次加入碳酸钾 (24.00g, 172 mmol)和溴乙烷(17.58 g, 162 mmol), 85 °C回流反应 3h, 降至室温, 过滤除去无机盐, 滤渣用乙腈洗涤三次, 滤液旋蒸浓缩得到土黄色固体 21.82g, 产率 95%。

步骤 (3): 6-乙酰氧甲基-1,1-亚乙二氧基-7-(1'-乙氧羰基)丙基-5-氧代-[3',4',f]- Δ^6 (8)-四氢中氮茛(中间体 M11) 的制备



将中间体 M8 (12.00 g, 36.1 mmol)溶于乙酸酐(150 mL)和冰乙酸(50 mL)的混合溶液中, 加入雷尼镍(6g), 充氢气至 4×10^5 Pa, 45 °C搅拌反应 6h, 过滤除去催化剂, 滤渣用冰乙酸洗涤三次, 滤液浓缩得到黄色油状液体; 再加入乙酸酐(150 mL)和冰乙酸(50 mL), 冰浴下加入亚硝酸钠(13.0 g, 188 mmol), 搅拌反应 2h, 抽滤除去无机盐, 滤渣用冰乙酸洗涤三次, 滤液旋蒸浓缩得到黄色油状液体; 加入四氯化碳 200ml), 回流反应 12h, 降至室温, 依次用蒸馏水, 饱和食盐水洗三遍, 合并有机相, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤浓缩得到黄色油状液体 16.2g, 产率 80%。

步骤 (4): 1,1-亚乙二氧基-5-氧代-(5'-乙基-5'-羟基-2' H, 5' H, 6' H-6-氧代吡喃)-[3', 4', f]- Δ^6 (8)-四氢中氮茛(中间体 M12) 的制备

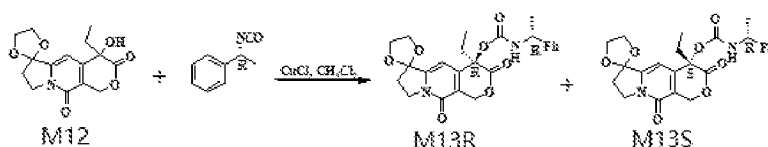


在无水甲醇(300ml)中加入 Raney Ni(3.0g, 51.1mmol), 氯化亚铜(0.2g, 2mmol)和无水碳酸钾 (8.0g, 57.9mmol), 室温下通入氮气鼓泡 1h, 加入中间体 M11 (21.0g, 53mmol), 通入氧气鼓泡反应 6h, 过滤除去催化剂, 浓缩有机相得到黄色油状液体, 加入蒸馏水(200ml), 用 1N 的稀硫酸调 PH 至 2~3, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸镁干燥,

过滤浓缩，硅胶柱层析(二氯甲烷:乙酸乙酯=8:1)进行纯化，浓缩后得到白色固体 8g，收率 49%，mp 177-179 °C。

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 6.57 (s, 1 H, Ar-H), 5.16-5.63 (m, 2 H, ArCH₂O), 4.16 (m, 6 H, OCH₂CH₂O, NCH₂), 3.69 (s, 1 H, OH), 2.42 (t, 2 H, NCH₂CH₂), 1.81 (m, 2 H, CH₂CH₃), 0.98 (t, 3 H, CH₃).

步骤 (5) : (4' S)-4'-乙基-3',10'-二氧代-3',4',7',8'-四氢螺[1,3-亚乙二氧基-2, 6'-1' H, 6' H-吡喃[3,4,f]吡啶]-4'-基 N-(1-苯基乙基)氨基甲酸酯(中间体 M13S) 的制备



将中间体 M12 (5.5g, 17.90mmol)溶于无水二氯甲烷(200ml)中，依次加入(R)- α -苯乙异氰酸酯(5.26g, 35.80mmol)和氯化亚铜(3.54g, 35.80mmol)，室温下搅拌反应 8h，过滤除去催化剂，滤渣用二氯甲烷洗涤三次，滤液依次用蒸馏水、饱和食盐水洗，合并有机相，有机相用无水硫酸镁干燥过夜，过滤，滤液浓缩后得到黄色油状液体，硅胶柱层析(二氯甲烷:乙酸乙酯=4:1)分离，得到两个非对映异构体 M13R 和 M13S。

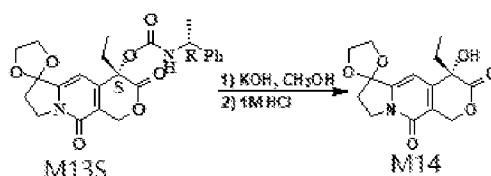
得到化合物 M13R 3.92g，收率 50%。[α]_{20D} -9.36° (c 0.5, CHCl₃); MS(ESI): m/z, 455.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 7.30 (m, 5 H, Ar-H), 6.10 (s, 1 H, Ar-H), 5.23、5.55 (s, 2 H, ArCH₂O), 4.78 (m, 1 H, ArCH), 4.0-4.2 (m, 6 H, OCH₂CH₂O, NCH₂), 2.38 (t, 2 H, NCH₂CH₂), 1.95、2.13 (s, 2 H, CH₂CH₃), 1.52 (d, 3 H, CHCH₃), 0.95 (t, 3 H, CH₃).

得到化合物 M13S 2.86g，收率 45%。[α]_{20D} +139° (c 0.5, CHCl₃); MS(ESI): m/z, 455.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 7.31 (m, 5 H, Ar-H), 6.12 (s, 1 H, Ar-H), 5.20、5.55 (s, 2 H, ArCH₂O), 4.71 (m, 1 H, ArCH), 3.9-4.1 (m, 6 H, OCH₂CH₂O, NCH₂), 2.38 (t, 2 H, NCH₂CH₂), 1.98、2.17 (s, 2 H, CH₂CH₃), 1.55 (d, 3 H, CHCH₃), 0.95 (t, 3 H, CH₃).

步骤 (6) : (5' S)-1,1-亚乙二氧基-5-氧代-(5'-乙基-5'-羟基-2' H, 5' H, 6' H-6-氧代吡喃)-[3', 4'-f]- $\Delta^6(8)$ -四氢中氮茛(中间体 M14) 的制备



将氢氧化钾(0.56g, 9.9mmol)加入到化合物 M13S (1.1g, 2.4mmol)的甲醇(25ml)溶液中，升温至 67°C 搅拌反应 5h，反应液用 1M 的稀盐酸调 pH 至 3-4，浓缩，加入二氯甲烷(25ml)，依次用蒸馏水，饱和食盐水洗三次，合并有机相，有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩。硅胶柱层析(二氯甲烷:乙酸乙酯=4:1)进行纯化，得到白色固体 0.58g，收率 80%。mp 163-164°C; MS(ESI): m/z, 308.4 [M+H]⁺.

步骤(7): (5' S)-1,5-二氧代-(5'-乙基-5'-羟基-2' H, 5' H, 6' H-6-氧代吡喃)-[3',4',f] -Δ6(8)-四氢中氮茛(中间体 M) 的制备



将中间体 M14 (1.0g, 3.26mmol)溶于三氟乙酸(30ml)中, 室温下搅拌反应 6h, 旋蒸浓缩得到黑褐色油状液体, 硅胶柱层析(二氯甲烷:乙酸乙酯=4:1)进行纯化, 得到浅黄色固体 0.88g, 收率 93%。mp 183-185°C; $[\alpha]_{20D} +101^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); MS(ESI): m/z, 264.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 6.85 (s, 1 H, Ar-H), 5.34-5.42 (ABq, 2 H, ArCH₂O), 4.13 (m, 2 H, NCH₂), 2.89 (t, 2 H, NCH₂CH₂), 1.78 (m, 2 H, CH₂CH₃), 0.80 (t, 3 H, CH₃).

实施例 31 本发明化合物体外抗肿瘤活性测试

运用本领域技术人员公知的方法, 我们测试了本发明化合物对各种肿瘤细胞系的生长抑制情况, 以显示其抗肿瘤活性。所选用的肿瘤细胞系包括: A549 细胞(人非小细胞肺癌细胞系)、K562 细胞(人慢性髓系白血病细胞)、NCI-H1975 细胞(人非小细胞肺腺癌细胞)、MDA-MB-231 细胞(人乳腺癌细胞)和 HCT-116 细胞(人结肠癌细胞)。

表 1 化合物对 A549 细胞和 K562 细胞株的 IC₅₀

化合物	IC ₅₀ (nM)		化合物	IC ₅₀ (nM)	
	A549	K562		A549	K562
拓扑替康	559 ± 8.6	636 ± 8.95	18	27 ± 3.25	489 ± 6.65
1	763 ± 5.05	1652 ± 10.61	20	< 8	145 ± 4.35
2	1268 ± 4.65	2693 ± 9.63	32	48 ± 4.95	963 ± 7.61
3	< 8	66 ± 3.65	33	174 ± 8.62	702 ± 8.87
6	530 ± 7.60	757 ± 8.62	36	422 ± 10.35	1327 ± 8.96
7	1904 ± 8.64	1772 ± 9.68	37	387 ± 3.75	785 ± 9.23
9	1522 ± 10.5	1366 ± 12.51	38	282 ± 7.77	202 ± 7.32
10	1223 ± 8.75	564 ± 9.85	40	836 ± 8.69	1168 ± 9.69
11	< 8	305 ± 8.75	41	50 ± 5.65	1037 ± 10.25
12	36 ± 4.65	1178 ± 13.55	42	< 8	181 ± 8.55
14	19 ± 3.47	1949 ± 15.65	43	13 ± 2.61	837 ± 9.44
16	< 8	115 ± 7.6	51	< 8	13 ± 3.25

如表 1 所示, 本发明所涉及的化合物与已上市药物喜树碱衍生物拓扑替康相比, 大部分化合物表现出较好的细胞抑制活性。化合物 3、11、16、20、42、43 和 51 对 A549 细胞的抑制 IC₅₀ 在 1-10nM, 化合物 12、14、18、32、41 和 43 对 A549 细胞的抑制 IC₅₀ 在 10-50 nM; 与 K562 人红白血病细胞株相比, 所测目标化合物对 A549 人肺腺癌细胞普遍具有较

好的抑制活性，表明本发明化合物的抗肿瘤活性具有选择性。

表 2 化合物对 NCI-H1975 细胞、MDA-MB-231 细胞和 HCT-116 细胞株的 IC₅₀

化合物	IC ₅₀ (nM)		
	NCI-H1975	MDA-MB-231	HCT-116
21	20.36 ± 3.65	4.92 ± 0.36	0.74 ± 0.07
22	12.64 ± 2.43	4.09 ± 0.46	0.18 ± 0.03
23	95.47 ± 5.57	83.84 ± 6.64	2.97 ± 0.25
24	16.25 ± 0.83	1.93 ± 0.26	0.21 ± 0.02
25	35.20 ± 3.15	3.76 ± 1.08	0.34 ± 0.06
26	0.36 ± 0.06	0.56 ± 0.03	101.60 ± 6.18
27	4.53 ± 0.16	1.79 ± 0.14	0.25 ± 0.01
28	7.97 ± 0.52	1.56 ± 0.14	0.78 ± 0.06
29	79.73 ± 3.52	7.98 ± 0.72	1.84 ± 0.11
30	37.28 ± 2.82	43.41 ± 2.18	0.93 ± 0.08
拓扑替康	>500	123.40 ± 18.24	>500

如表 2 所示，本发明所涉及的化合物 **21-30** 对三种肿瘤细胞（NCI-H1975 细胞、MDA-MB-231 细胞和 HCT-116 细胞）的活性全部优于拓扑替康，其中 26 对 NCI-H1975 和 MDA-MB-231 细胞株的细胞毒活性最强。**24** 对 HCT-116 细胞株的细胞毒活性最强。从 IC₅₀ 值，我们也可以看出，HCT-116 细胞株对化合物 **21-29** 化合物最敏感。

以上体外试验表明，本发明化合物具有显著的抗肿瘤活性，可以用于制备预防或治疗癌症的药物。

实施例 32 本发明的化合物通过大分子相互作用实验说明化合物与 EGF、FGF 结合影响细胞增殖。

实验方案：

1、将小分子固定于芯片上，化合物为

拓扑替康	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	51	52	32
14	21	23	24	25		

流动样品为：EGF (1 μ M)、FGF (1 μ M)、HSP90 (100nM)、FKBP12 (100nM)

阳性对照为：RAPA 和 FKBP12

2、检测指标

检测所提供的小分子化合物与热休克蛋白 HSP90，表皮生长因子 EGF 和成纤维细胞生长因子 FGF 是否有结合；并提供结合动力学相关数据。

3、检测结果

表 3 化合物和不同蛋白分子的亲和力 (KD)

固定相 / 流动相	HSP90	EGF	FGF	FKBP12
拓扑替康	无结合	无结合	无结合	

1	无结合	无结合	无结合	
2	无结合	无结合	无结合	
3	无结合	5.30E-09	无结合	
4	无结合	无结合	无结合	
5	无结合	无结合	无结合	
6	无结合	无结合	8.99E-09	
7	无结合	5.15E-08	5.36E-08	
8	无结合	无结合	无结合	
9	无结合	无结合	无结合	
10	无结合	无结合	无结合	
51	无结合	4.15E-09	4.60E-08	
52	无结合	无结合	7.15E-09	
32	无结合	无结合	无结合	
14	无结合	无结合	无结合	
21	无结合	4.93E-08	1.89E-08	
23	无结合	无结合	无结合	
24	无结合	无结合	无结合	
25	无结合	无结合	无结合	
Rapa				1.17E-09

如表 3 所示,通过大分子相互作用仪的检测,所测样品与热休克蛋白 Hsp90 均无结合。化合物 3、7、51、21 与 EGF 结合,化合物 6、7、51、52 和 21 与 FGF 结合,这些化合物能与细胞增殖相关蛋白结合,说明化合物通过成纤维细胞生长因子 (FGFs)、表皮生长因子 (EGF) 的结合抑制,影响肿瘤细胞的增殖,靶向这两种蛋白。因而,本发明化合物可望用作 FGF 或 EGF 抑制剂。

实施例 33 体内抗肿瘤活性测试

运用本领域公知的技术,本发明人通过昆明小鼠移植瘤模型对本发明化合物的体内抗肿瘤活性进行了测试,测试的移植瘤模型包括 A549 (肺癌) 移植瘤模型以及 RM-1 (前列腺癌) 移植瘤模型。本发明化合物经腹腔注射给药,在低浓度下(9 mg/kg)即能够有效的抑制肿瘤的生长(抑瘤率达到 70%以上),同时对小鼠的毒性较小,具有成药的潜质。

本发明的化合物 11、15、23 和 51 具有优于拓扑替康的抗肿瘤活性,具有成药的潜质。

实施例 34 化合物 23 体内抗肿瘤活性测试

运用本领域公知的技术,本发明人通过小鼠移植瘤模型对本发明化合物 23 的体内抗肿瘤活性进行了测试。

测试方法包括:

液氮复苏小鼠结肠癌细胞株 HCT-116,用含 10%胎牛血清的 5A 培养基培养,培养瓶中扩大培养细胞,达到所需细胞量后,消化收集细胞。用含 10%胎牛血清的 5A 培养基稀释

成 25000 万/ml 细胞悬液，常规消毒后按每只 0.1ml 左右接种于 BALB/c-nu 小鼠右前肢腋窝部皮下。待肿瘤生长至 1g 左右的组织块时，切割成长短径均为 1mm 左右的瘤块，采用导管法植入皮下，移植后第 6 天开始给药。将小鼠按瘤体积随机分为 7 组，溶剂对照组、伊立替康组（6mg/kg）、5-氟尿嘧啶组（20mg/kg）、化合物 23 低剂量组（2.5mg/kg）和高剂量组（5mg/kg）。化合物 23 低剂量组和高剂量组分别灌胃给药，每周给药 1 次，伊立替康组、5-氟尿嘧啶组分别静脉给药，每三天给药 1 次，每周三次记录小鼠体重变化情况以及瘤体积大小。

结果观察：

BALB/c-nu 小鼠皮下接种 HCT-116 瘤块后，肿瘤体积达到 $1.01 \pm 0.65 \text{mm}^3$ ，随机分组给药。第 23 天，溶剂对照组肿瘤组织生长至 $771.70 \pm 101.05 \text{mm}^3$ ，处死全部小鼠，剥取肿瘤组织，冻存于 -80°C 。

以给药天数为横坐标，绘制肿瘤体积生长曲线，如附图 2 所示。与溶剂对照组和阳性药组相比，化合物 23 低剂量和高剂量给药均能明显抑制小鼠 HCT-116 移植瘤的生长，给药 23 天后抑瘤率分别为 95.45% 和 87.04%（表 4）。

表 4 化合物对小鼠 HCT-116 瘤生长的影响 ($\bar{x} \pm \text{SE}$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (前/后)	瘤体积 (mm^3)	抑瘤率 (%)
溶剂对照组	—	7/7	771.70 ± 101.05^a	-
伊立替康	6	6/6	168.83 ± 70.18^a	78.12 ^a
5-氟尿嘧啶	20	6/6	342.28 ± 128.00^a	55.64 ^a
化合物 23 低剂量	2.5	6/6	$100.52 \pm 20.45^{*a}$	87.04 ^a
化合物 23 高剂量	5	5/6	$19.94 \pm 2.17^{*a}$	95.45 ^a

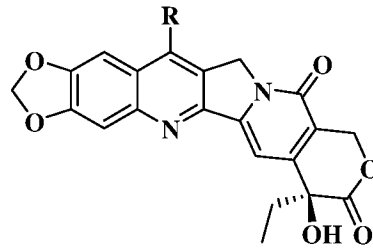
注：* $p < 0.01$ vs 溶剂对照组；^a 根据给药 23 天后数据计算。

以给药天数为横坐标，绘制小鼠体重变化曲线，结果见附图 3。溶剂对照组小鼠体重呈逐渐增高趋势。化合物 23 给药后，高、低剂量组小鼠体重均有所下降。10 天后逐渐恢复，但是仍低于对照组小鼠体重，提示其具有一定的毒副作用，轻微的毒副作用是喜树碱类化合物普遍存在的问题。

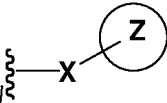
以上所述，仅是本发明的较佳实施例而已，并非是对本发明作其它形式的限制，任何熟悉本专业的技术人员可能利用上述揭示的技术内容加以变更或改型为等同变化的等效实施例。但是凡是未脱离本发明技术方案内容，依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与改型，仍属于本发明技术方案的保护范围。

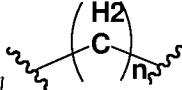
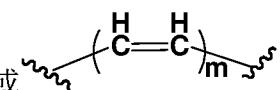
权利要求书

1. 一种具有式 (I) 所示结构的化合物、其立体异构体和药学上可接受的盐形式:



(I)

式中 R 为 , 其中:

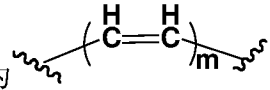
X 为  或 , n 为 0-2 的整数, m 为 0-2 的整数;

Z 为环结构, Z 环选自于取代或者非取代的苯环、取代或者非取代的吡啶环、取代或者非取代的呋喃环、取代或者非取代的噻吩环、取代或者非取代的吡唑环、取代或者非取代的咪唑环、取代或者非取代的苯并吡唑环、取代或者非取代的哌啶环、取代或者非取代的吗啉环、取代或者非取代的硫代吗啉环、取代或者非取代的萘环和取代或者非取代的三唑环;

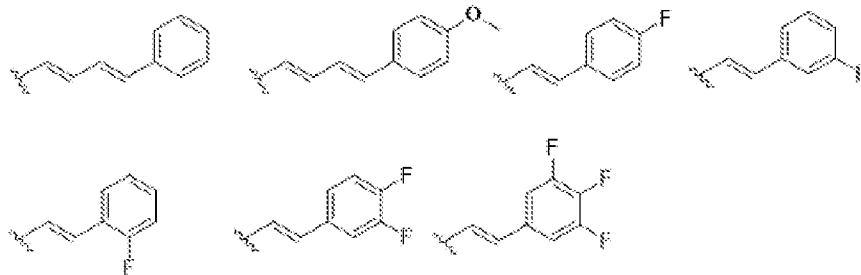
当为取代结构时, 所述取代基选自于卤素原子、取代或者非取代的烷基、取代或者非取代的酯基、取代或非取代的芳基、取代或者非取代的吡咯烷基、取代或非取代的哌啶基、取代或非取代的吗啉基和取代或非取代的硫代吗啉基;

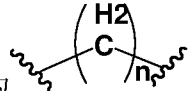
所述取代为单取代或者多取代;

当 n 和 m 均为 0 时, 所述 Z 环不为非取代的苯环。

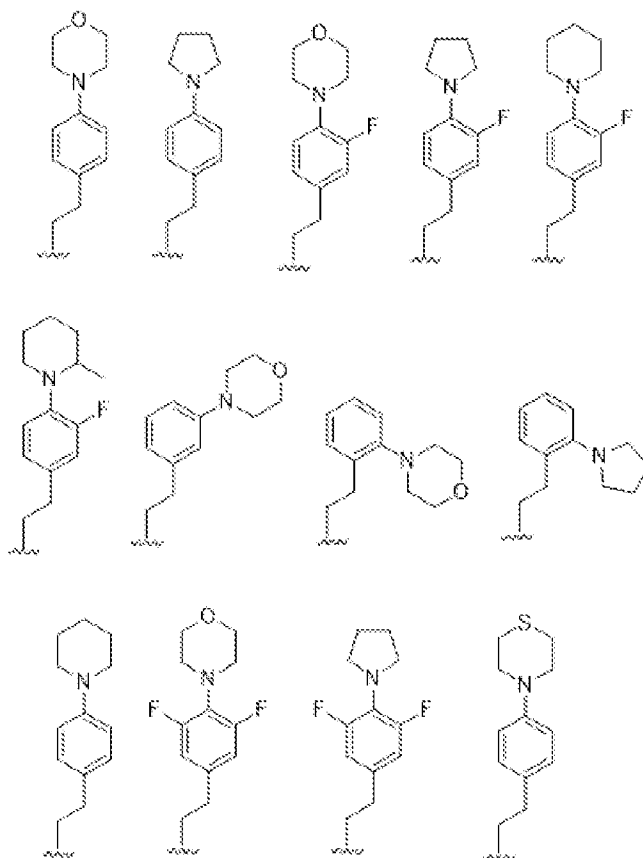
2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述 X 为 , m 为 1 或 2; Z 环为取代或者非取代的苯环。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 式 (I) 中 R 为以下基团中的任意一种:

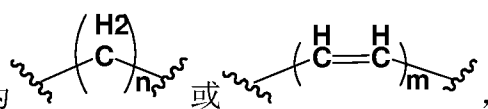


4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述 X 为 , n 为 2; Z 环为取代或者非取代的苯环。

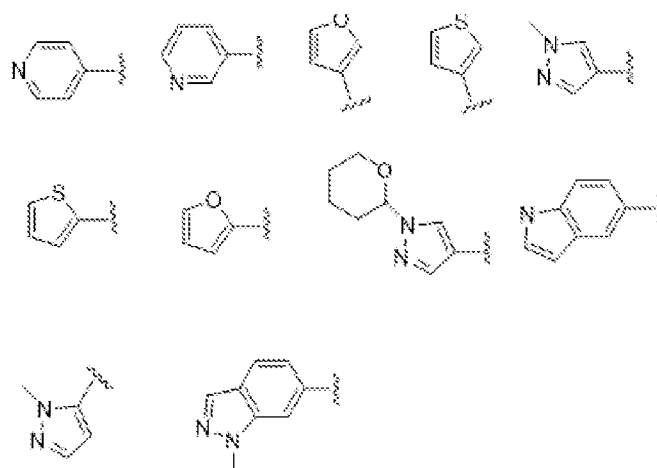
5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 式 (I) 中 R 为以下基团中的任意一种:

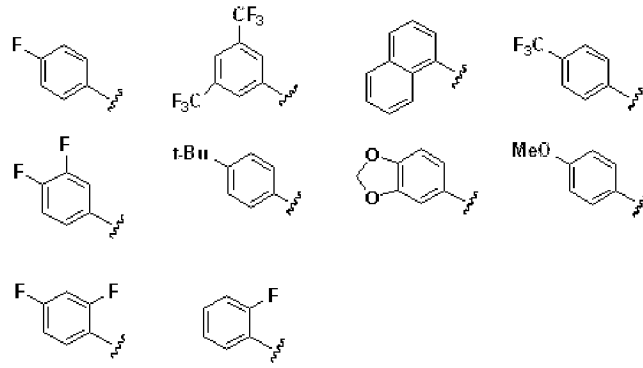


6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, X 为所述 n 和 m 均为 0。

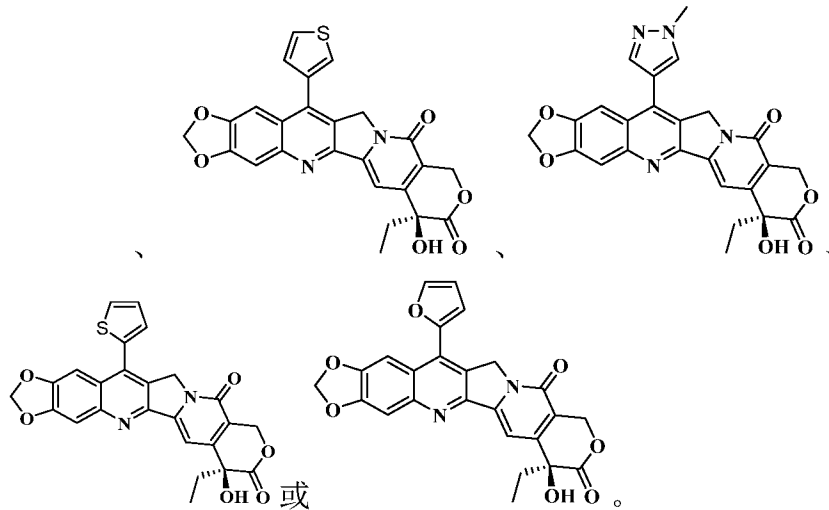


7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 式 (I) 中 R 为以下基团中的任意一种:



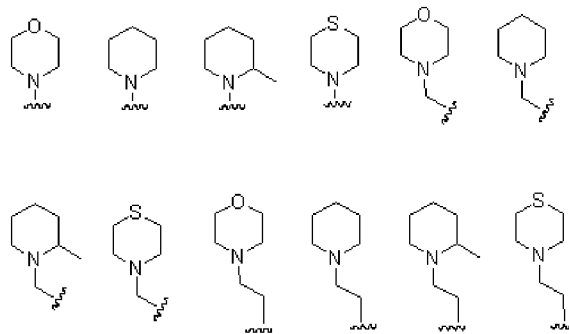


8. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物为

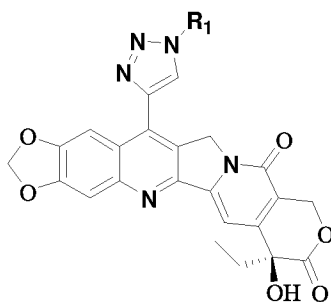


9. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 X 为 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ ，n 为 0-2 的整数；Z 环选自于取代或者非取代的哌啶环、取代或者非取代的吗啶环和取代或者非取代的硫代吗啶环。

10. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，式 (I) 中 R 为以下基团中的任意一种：



11. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R 为取代或者非取代的三唑环，所述化合物具有式 (II) 所示结构：



(II)

式中 R₁ 选自于取代或者非取代的烷基、取代或者非取代的酯基、取代或非取代的异羟肟酸链和取代或者非取代的芳基。

12. 如权利要求 1-11 任一所述的化合物在用于制备预防和/或治疗癌症的药物中的用途。

13. 如权利要求 12 所述的用途，其特征在于所述癌症选自于肺癌、结肠癌、前列腺癌、白血病和乳腺癌。

14. 如权利要求 1-11 任一所述的化合物作为 EGF 或 FGF 抑制剂的用途。

15. 一种药物组合物，包含：

- 1) 治疗有效剂量的权利要求 1-11 任一所述的化合物，以及
- 2) 药学上可接受的载体。

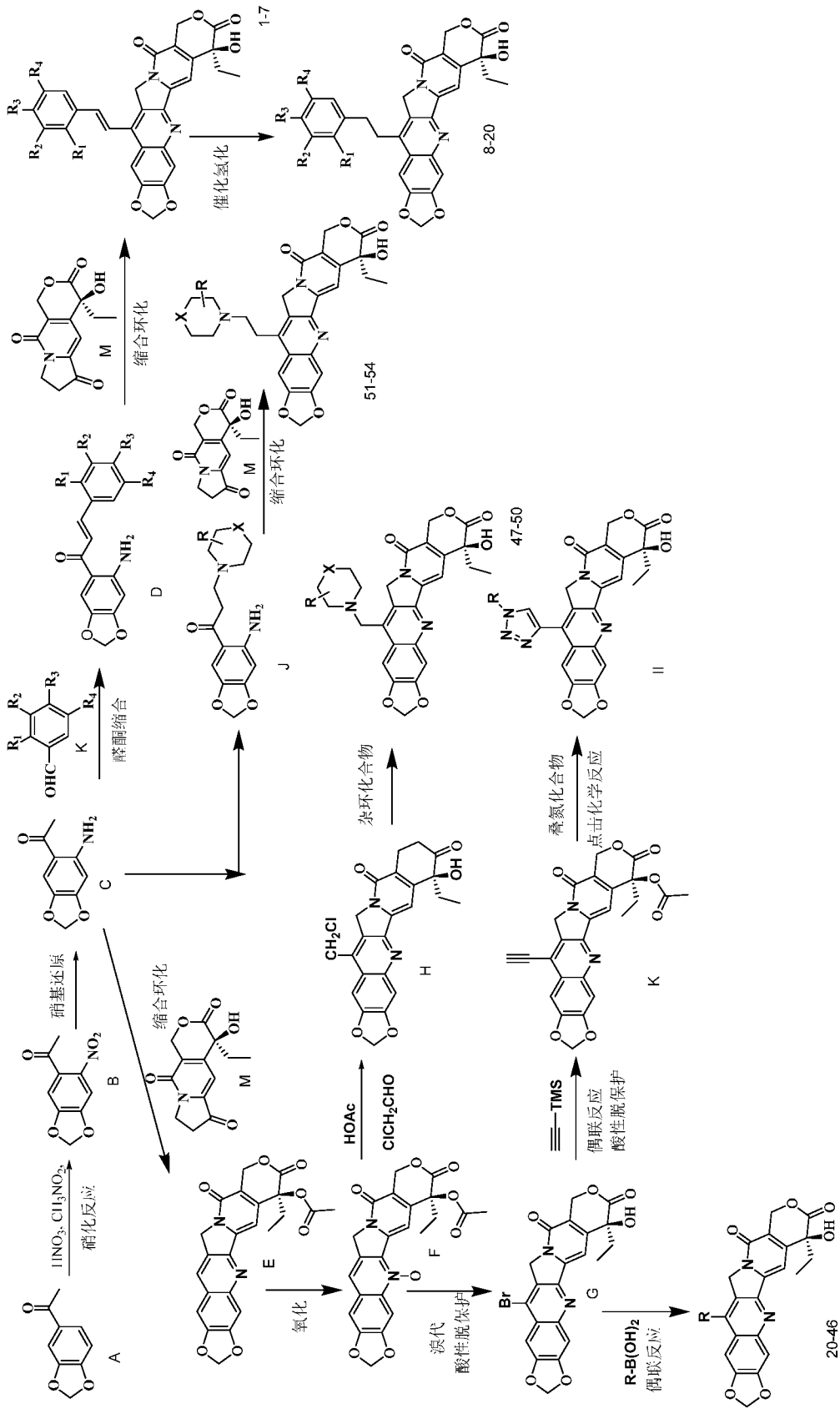


图 1

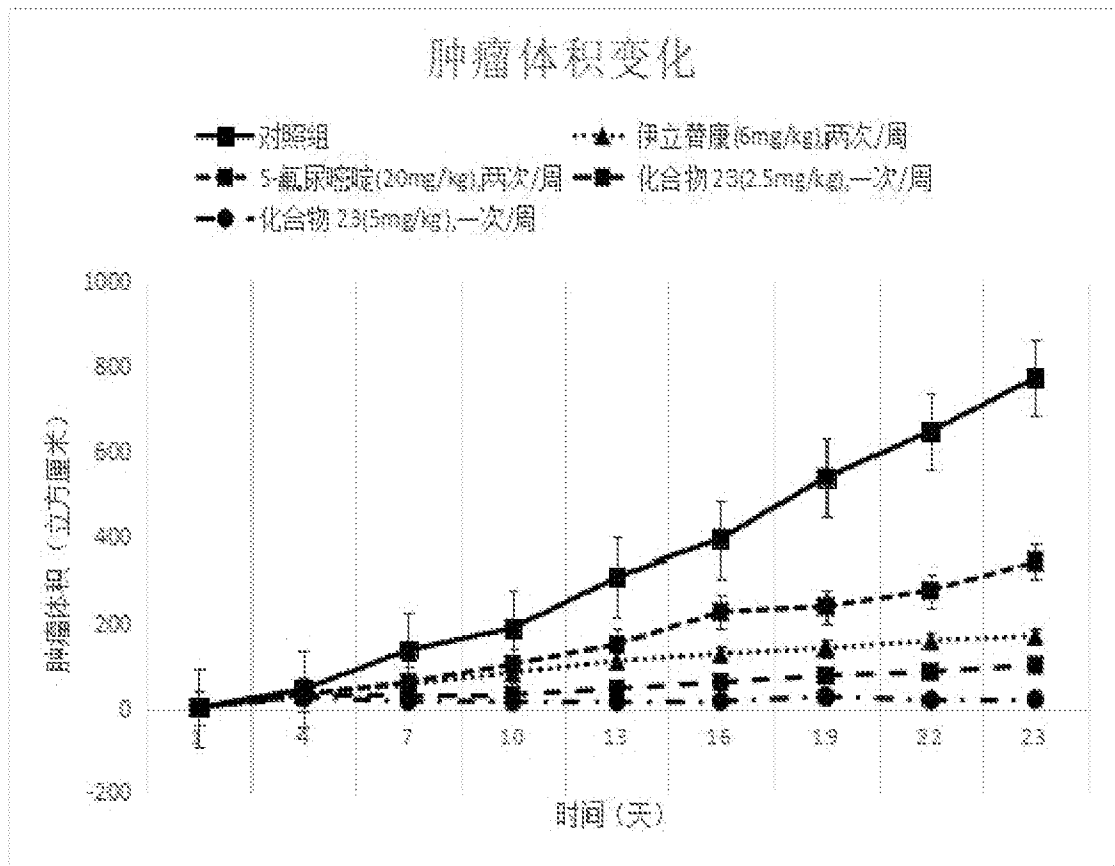


图 2

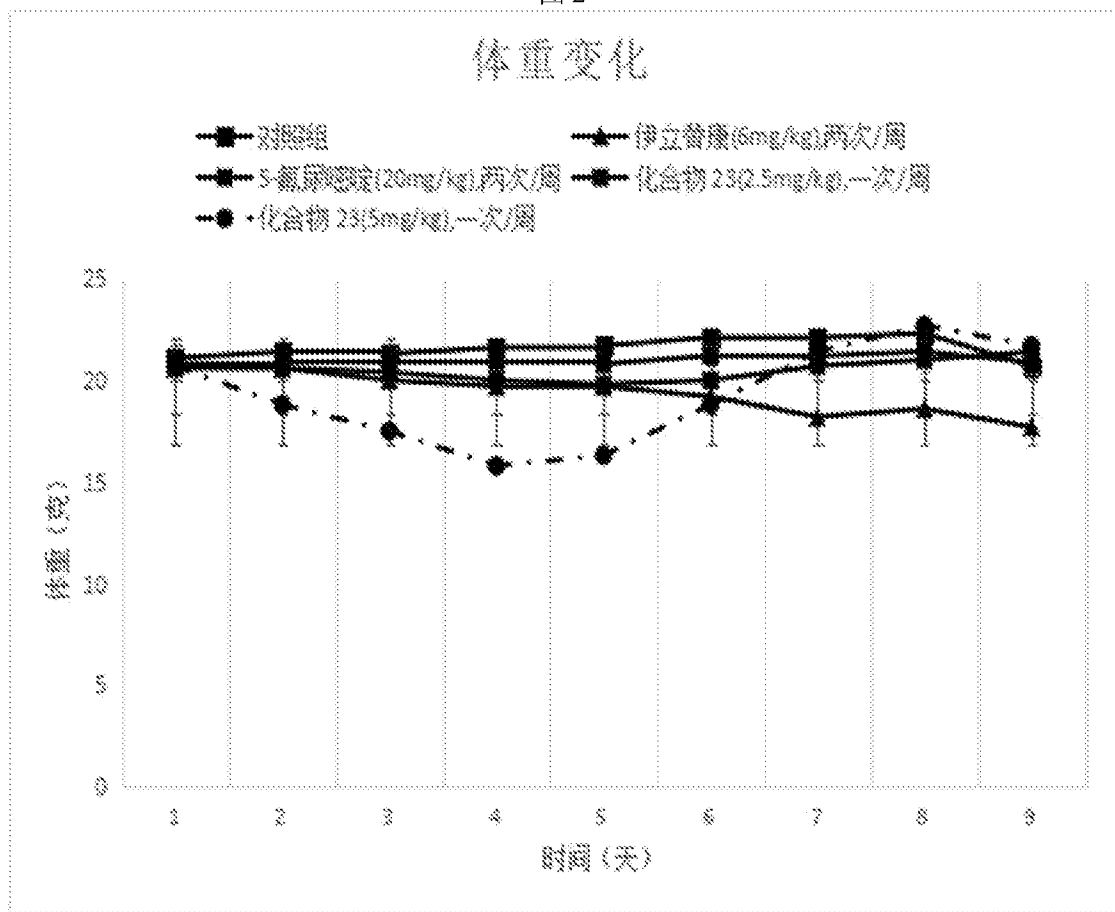


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/090731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 491/22(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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)

C07D491 A61K31 A61P35

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; CNTXT; CJFD; SIPOABS; DWPI; USTXT; EPTXT; WOTXT; CNKI; ISI-Web of Science; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS; 青岛海洋生物医药研究院股份有限公司, 江涛, 吴贵召, 何雄, 喜树碱, 亚甲二氧基, 成纤维细胞生长因子, 表皮生长因子, 肿瘤, 癌, 结构式(I), structural formula (I), camptothecin, methylenedioxy, EGF, FGF, tumour, cancer, carcinoma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005009347 A2 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 03 February 2005 (2005-02-03) description, page 5, paragraph 2, page 6, paragraph 2, page 14, paragraph 3 to page 15, paragraph 2, page 20, paragraph 3 to page 21, paragraph 1 and page 21, embodiment 2	1-15
X	MANIKUMAR, Govindarajan et al. "Camptothecin Analogs with Bulky, Hydrophobic Substituents at the 7-position via a Grignard Reaction" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 14, No. 21, 03 September 2004 (2004-09-03), ISSN: 0960-894X, page 5378, solution 1, and page 5379, table 1	1, 6, 7, 12, 13
X	CN 1074908 A (GLAXO INC.) 04 August 1993 (1993-08-04) claims 5, 9 and 11, and description, page 38, the last paragraph	1, 9, 10, 12, 13, 15
X	US 5342947 A (GLAXO INC.) 30 August 1994 (1994-08-30) description, columns 13-16 and 20	1, 9, 10, 12, 13, 15
X	HANSCH, Corwin et al. "20-(S)-Camptothecin Analogues as DNA Topoisomerase I Inhibitors: A QSAR Study" <i>ChemMedChem</i> , Vol. 2, No. 12, 20 September 2007 (2007-09-20), ISSN: 1860-7187, page 1810	1, 6, 7, 12, 13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2019

Date of mailing of the international search report

03 September 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/090731

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BACILIERI, Magdalena et al. "A Novel Generalized 3D-QSAR Model of Camptothecin Analogs" <i>Mol. Inf.</i> , Vol. 30, 01 December 2011 (2011-12-01), ISSN: 1868-1751, page 930	1, 6, 7, 12, 13
A	CN 1091742 A (GLAXO INC.) 07 September 1994 (1994-09-07) entire document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/090731

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 14 sets forth the use of a compound according to any one of claims 1 to 11 as an EGF or FGF inhibitor, the compound as an EGF or FGF inhibitor is essentially used to treat diseases associated with EGF or FGF, which is a category of treatments for the human body, that is, the situation listed in PCT Rule 39.1(iv) that does not require an international search.
 - [2] The search for claim 14 is made on the basis of the modification after reasonable expectations: the subject matter of claim 14 is modified as "the use of a compound according to any one of claims 1-11 in the preparation of an EGF or FGF inhibitor".
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/090731

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2005009347	A2	03 February 2005	EP	1638978	A4	17 September 2008
				WO	2005009347	A3	02 June 2005
				EP	1638978	A2	29 March 2006
				JP	4990620	B2	01 August 2012
				EP	1638978	B1	30 November 2011
				JP	2007522083	A	09 August 2007
				US	2004266803	A1	30 December 2004
				AU	2004258864	B2	20 August 2009
				US	7067666	B2	27 June 2006
				AU	2004258864	A1	12 January 2006
<hr/>							
CN	1074908	A	04 August 1993	CN	1036197	C	22 October 1997
				JP	2000109475	A	18 April 2000
				FI	20021090	A	07 June 2002
				FI	924878	A	30 April 1993
				TW	221994	B	01 April 1994
				SK	279298	B6	09 September 1998
				FI	982185	A	08 October 1998
				RU	2119921	C1	10 October 1998
				CZ	284023	B6	15 July 1998
				CA	2081580	A1	30 April 1993
				AU	657007	B2	23 February 1995
				EP	0540099	B1	17 April 1996
				JP	3020760	B2	15 March 2000
				PH	31882	A	02 April 1999
				CN	1072683	A	02 June 1993
				HU	T65719	A	28 July 1994
				IL	103571	A	04 January 1998
				HU	217970	B	28 May 2000
				JP	3229298	B2	19 November 2001
				MX	184891	B	06 June 1997
				KR	246154	B1	01 April 2000
				ZA	9208324	A	30 June 1993
				CZ	9203237	A3	13 October 1993
				NZ	244914	A	27 January 1995
				SK	323792	A3	09 September 1998
				FI	104373	B	14 January 2000
				EP	0540099	A1	05 May 1993
				AU	2738592	A	06 May 1993
				NO	924158	A	30 April 1993
				JP	H05222048	A	31 August 1993
				DE	69209969	D1	23 May 1996
				ES	2086643	T3	01 July 1996
				NO	302073	B1	19 January 1998
<hr/>							
US	5342947	A	30 August 1994	None			
<hr/>							
CN	1091742	A	07 September 1994	WO	9411377	A3	04 August 1994
				WO	9411377	A2	26 May 1994
				JP	H08503221	A	09 April 1996
				EP	0673380	A1	27 September 1995
				US	6100273	A	08 August 2000
				AU	5604594	A	08 June 1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/090731

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		TW 254944 B	21 August 1995
		ZA 9308385 A	28 September 1994
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/090731

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 491/22(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D491 A61K31 A61P35</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS;CNTXT;CJFD;SIPOABS;DWPI;USTXT;EPTXT;WOTXT;CNKI;ISI-Web of Science;STN-REGISTRY;STN-CAPLUS:青岛海洋生物医药研究院股份有限公司, 江涛, 吴贯召, 何雄, 喜树碱, 亚甲二氧基, 成纤维细胞生长因子, 表皮生长因子, 肿瘤, 癌, 结构式(I), camptothecin, methylenedioxy, EGF, FGF, tumour, cancer, carcinoma</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005009347 A2 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 2005年 2月 3日 (2005 - 02 - 03) 说明书第5页第2段, 第6页第2段, 第14页第3段至第15页第2段, 第20页第3段至第21页第1段, 第21页实施例2</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>MANIKUMAR, Govindarajan 等. "Camptothecin Analogs with Bulky, Hydrophobic Substituents at the 7-position via a Grignard Reaction" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第14卷, 第21期, 2004年 9月 3日 (2004 - 09 - 03), ISSN: 0960-894X, 第5378页方案1, 第5379页表1</td> <td>1、6、7、12、13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1074908 A (格拉克索有限公司) 1993年 8月 4日 (1993 - 08 - 04) 权利要求5、9、11, 说明书第38页最后一段</td> <td>1、9、10、12、13、15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 5342947 A (GLAXO INC.) 1994年 8月 30日 (1994 - 08 - 30) 说明书第13-16、20栏</td> <td>1、9、10、12、13、15</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2005009347 A2 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 2005年 2月 3日 (2005 - 02 - 03) 说明书第5页第2段, 第6页第2段, 第14页第3段至第15页第2段, 第20页第3段至第21页第1段, 第21页实施例2	1-15	X	MANIKUMAR, Govindarajan 等. "Camptothecin Analogs with Bulky, Hydrophobic Substituents at the 7-position via a Grignard Reaction" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第14卷, 第21期, 2004年 9月 3日 (2004 - 09 - 03), ISSN: 0960-894X, 第5378页方案1, 第5379页表1	1、6、7、12、13	X	CN 1074908 A (格拉克索有限公司) 1993年 8月 4日 (1993 - 08 - 04) 权利要求5、9、11, 说明书第38页最后一段	1、9、10、12、13、15	X	US 5342947 A (GLAXO INC.) 1994年 8月 30日 (1994 - 08 - 30) 说明书第13-16、20栏	1、9、10、12、13、15
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	WO 2005009347 A2 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 2005年 2月 3日 (2005 - 02 - 03) 说明书第5页第2段, 第6页第2段, 第14页第3段至第15页第2段, 第20页第3段至第21页第1段, 第21页实施例2	1-15															
X	MANIKUMAR, Govindarajan 等. "Camptothecin Analogs with Bulky, Hydrophobic Substituents at the 7-position via a Grignard Reaction" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第14卷, 第21期, 2004年 9月 3日 (2004 - 09 - 03), ISSN: 0960-894X, 第5378页方案1, 第5379页表1	1、6、7、12、13															
X	CN 1074908 A (格拉克索有限公司) 1993年 8月 4日 (1993 - 08 - 04) 权利要求5、9、11, 说明书第38页最后一段	1、9、10、12、13、15															
X	US 5342947 A (GLAXO INC.) 1994年 8月 30日 (1994 - 08 - 30) 说明书第13-16、20栏	1、9、10、12、13、15															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p> </td> <td> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>													
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 7月 29日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 9月 3日</p>																
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>姚旻</p> <p>电话号码 (86-512) 88996953</p>																

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	HANSCH, Corwin 等. "20-(S)-Camptothecin Analogues as DNA Topoisomerase I Inhibitors: A QSAR Study" ChemMedChem, 第2卷, 第12期, 2007年 9月 20日 (2007 - 09 - 20), ISSN: 1860-7187, 第1810页	1、6、7、12、13
X	BACILIERI, Magdalena 等. "A Novel Generalized 3D-QSAR Model of Camptothecin Analogs" Mol. Inf., 第30卷, 2011年 12月 1日 (2011 - 12 - 01), ISSN: 1868-1751, 第930页	1、6、7、12、13
A	CN 1091742 A (格拉克索有限公司) 1994年 9月 7日 (1994 - 09 - 07) 全文	1-15

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
 - [1] 权利要求14请求保护权利要求1-11任一项所述的化合物作为EGF或FGF抑制剂的用途，化合物作为EGF或FGF抑制剂实质上是用于治疗与EGF或FGF相关的疾病，属于针对人体的治疗方法的范畴，即属于PCT实施细则39.1(iv)所列的无需进行国际检索的情形。
 - [2] 对权利要求14的检索是基于合理预期将其作如下修改作出的：权利要求14的主题修改为“如权利要求1-11任一项所述的化合物在制备EGF或FGF抑制剂中的用途”。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/090731

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2005009347	A2	2005年 2月 3日	EP	1638978	A4	2008年 9月 17日
				WO	2005009347	A3	2005年 6月 2日
				EP	1638978	A2	2006年 3月 29日
				JP	4990620	B2	2012年 8月 1日
				EP	1638978	B1	2011年 11月 30日
				JP	2007522083	A	2007年 8月 9日
				US	2004266803	A1	2004年 12月 30日
				AU	2004258864	B2	2009年 8月 20日
				US	7067666	B2	2006年 6月 27日
				AU	2004258864	A1	2006年 1月 12日
CN	1074908	A	1993年 8月 4日	CN	1036197	C	1997年 10月 22日
				JP	2000109475	A	2000年 4月 18日
				FI	20021090	A	2002年 6月 7日
				FI	924878	A	1993年 4月 30日
				TW	221994	B	1994年 4月 1日
				SK	279298	B6	1998年 9月 9日
				FI	982185	A	1998年 10月 8日
				RU	2119921	C1	1998年 10月 10日
				CZ	284023	B6	1998年 7月 15日
				CA	2081580	A1	1993年 4月 30日
				AU	657007	B2	1995年 2月 23日
				EP	0540099	B1	1996年 4月 17日
				JP	3020760	B2	2000年 3月 15日
				PH	31882	A	1999年 4月 2日
				CN	1072683	A	1993年 6月 2日
				HU	T65719	A	1994年 7月 28日
				IL	103571	A	1998年 1月 4日
				HU	217970	B	2000年 5月 28日
				JP	3229298	B2	2001年 11月 19日
				MX	184891	B	1997年 6月 6日
				KR	246154	B1	2000年 4月 1日
				ZA	9208324	A	1993年 6月 30日
				CZ	9203237	A3	1993年 10月 13日
				NZ	244914	A	1995年 1月 27日
				SK	323792	A3	1998年 9月 9日
				FI	104373	B	2000年 1月 14日
				EP	0540099	A1	1993年 5月 5日
				AU	2738592	A	1993年 5月 6日
				NO	924158	A	1993年 4月 30日
				JP	H05222048	A	1993年 8月 31日
				DE	69209969	D1	1996年 5月 23日
				ES	2086643	T3	1996年 7月 1日
				NO	302073	B1	1998年 1月 19日
US	5342947	A	1994年 8月 30日	无			
CN	1091742	A	1994年 9月 7日	WO	9411377	A3	1994年 8月 4日
				WO	9411377	A2	1994年 5月 26日
				JP	H08503221	A	1996年 4月 9日
				EP	0673380	A1	1995年 9月 27日
				US	6100273	A	2000年 8月 8日
				AU	5604594	A	1994年 6月 8日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/090731

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		TW 254944 B	1995年 8月 21日
		ZA 9308385 A	1994年 9月 28日
<hr/>			