

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D491/22

A61P 35/00

/(C07D491/22,209:00,

221:00,

221:00,311:00)



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00132661.9

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1143859C

[22] 申请日 1996.8.2 [21] 申请号 00132661.9

分案原申请号 96106979.1

[30] 优先权

[32] 1995.8.2 [33] JP [31] 197391/1995

[32] 1995.12.27 [33] JP [31] 340619/1995

[32] 1996.7.3 [33] JP [31] 173372/1996

[71] 专利权人 田边制药株式会社

地址 日本国大阪府

[72] 发明人 辻原健二 川口隆行 奥野哲

矢野敏朗

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所

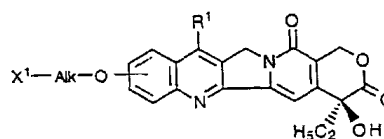
代理人 刘激扬

权利要求书 2 页 说明书 73 页

[54] 发明名称 喜树碱衍生物及其制备方法

[57] 摘要

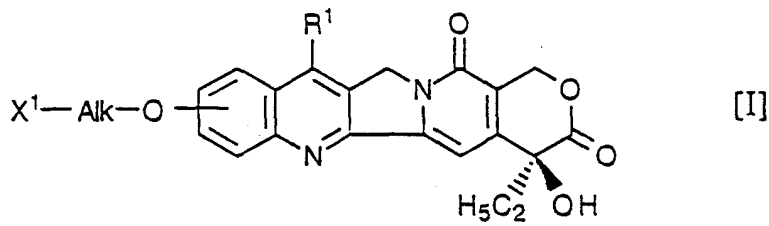
一种包含用式 [I] 表示的化合物的喜树碱衍生物：其中 R<sup>1</sup> 是取代或非取代的低级烷基，X<sup>1</sup> 是式：  
-NHR<sup>2</sup> (R<sup>2</sup> 是氢原子或低级烷基) 或式：-OH，和 Alk 是在链中具有任选的氧原子的直链或支链亚烷基，其与氨基酸或肽键合，或其盐。



[I]

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种式[I]的喜树碱化合物:

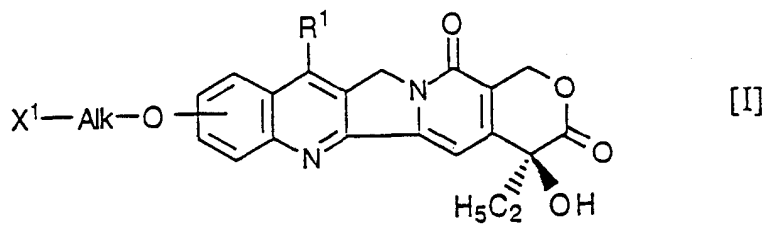


其中  $R^1$  是取代或非取代的低级烷基,  $X^1$  是式:  $-NHR^2$ , 或式:  $-OH$ ,  $R^2$  是氢原子或低级烷基, 和 Alk 是在链中具有任选的氧原子的直链或支链亚烷基, 或其可药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  是未取代的低级烷基,  $X^1$  是氨基, Alk 是在链中没有任何氧原子的直链亚烷基, 或其药用盐。

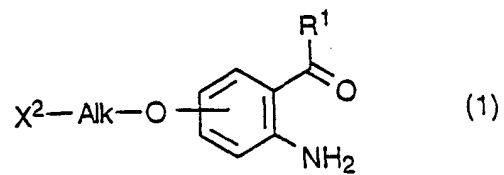
3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  是乙基, 和  $X^1-Alk-O-$  是键合到喜树碱环 10-位上的 3-氨基丙氧基, 或其盐。

4. 一种制备用式[I]表示的喜树碱化合物的方法:



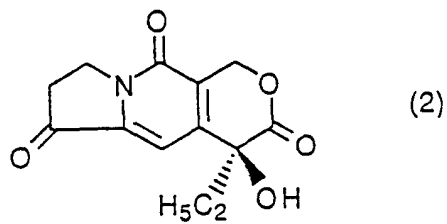
其中  $R^1$  是取代或非取代的低级烷基,  $X^1$  是式:  $-NHR^2$ , 或式:  $-OH$ ,  $R^2$  是氢原子或低级烷基, 和 Alk 是在链中具有任选的氧原子的直链或支链亚烷基, 或其盐,

该方法包括将用式(1)表示的氨基羰基化合物；



其中  $X^2$  是保护基 -N(R<sup>2</sup>)- 或保护基 -O-, 和 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 Alk 如上述所定义,

与用式(2)表示的吡喃并二氢吲哚烷反应:

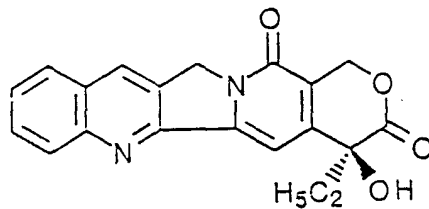


从得到的化合物除去保护基, 然后, 如果需要, 将得到的化合物转化成其盐。

## 喜树碱衍生物及其制备方法

本发明涉及具有提高的抗肿瘤活性的新的喜树碱衍生物和其中间体。更具体地说，本发明涉及通过用氨基酸或肽结合氨基烷氧基-或羟基烷氧基喜树碱和含有羧基的聚糖制备的新的喜树碱衍生物，它们的中间体和它们的制备方法。本发明的喜树碱衍生物可选择性地和以较多的量传递到患者的靶部位，因而它们可在患者所需要的部位显示所需的药理活性。因此，喜树碱化合物的抗肿瘤活性被大大地提高了，它们的副作用可被降低，因而这些化合物作为药物是极其有用的。

喜树碱是植物碱的一种，具有如下结构式：



人们已经知道，它显示抗白血病和抗肿瘤活性，喜树碱衍生物的一种，irinothecan 盐酸盐 {CPT-11, 7-乙基-10-[4-(哌啶子基)-1-哌啶子基] 羧基喜树碱} 已经投入市场。然而，CPT-11 显示在临床应用中潜在的抗肿瘤活性，但与其他抗肿瘤药物一样显示出剧烈的毒性，以致CPT-11的治疗作用受到限制 [参见Cancer and Chemotherapy, 21卷, 第709页 (1994)]。

另一方面，为了提高抗肿瘤活性并同时尽可能低地降低其副作用，对具有该严重副作用的这些化合物进行研究以寻找一种适用于它们的药物传递体系，由其将所需量的药物选择性地传递到靶组织。尤其在癌症的化学治疗中，一个严重的问题是在对于抗癌药物的灵敏性方面肿瘤细胞和正常细胞之间没有明显的差异，人们进行了许多用于抗癌药的靶型药物传递体系的研究，以便将抗癌药选择性地传递到癌生长部位，例如，阿霉素-聚糖配合物 (WO 94/19376)，包含阿霉素的脂质体 (Enhancement of effects of anticancer agents and targeting therapy, p. 227 (1987), Science

Forum Ltd. 出版) 和结合葡聚糖的丝裂霉素 (Enhancement of effects of anticancer agents and targeting therapy, p.278 (1987), 由 Science Forum Ltd. 出版)。

如上所述, 喜树碱衍生物显示杰出的抗肿瘤活性, 在作为药物是很有用的, 但由于它们的副作用在临床应用中受到严格地限制。于是, 人们需要开发一种新的喜树碱衍生物, 其充分保留了杰出的药理活性, 但抑制了其不合乎需要的严重的副作用。

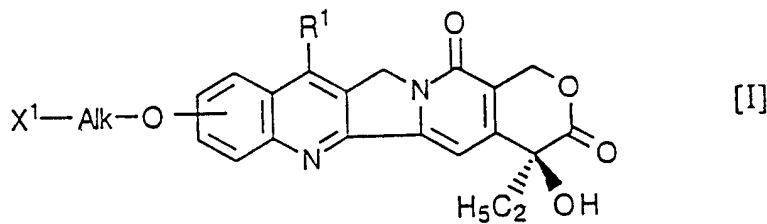
在上述情况下, 本发明人进行了创造性地研究以得到没有采用了上述药物传递体系的技术的常规喜树碱化合物的缺点的新的杰出的喜树碱衍生物, 最终发现了可通过用氨基酸或肽结合具有活性基团的喜树碱化合物和具有羧基的聚糖得到的具有所需药理作用的新的喜树碱衍生物, 从而完成了本发明。

本发明的目的是提供一种新的喜树碱衍生物, 其含有用氨基酸或肽与具有羧基的聚糖结合的喜树碱化合物 [I]。

本发明的另一个目的是提供一种新的中间体, 它选自喜树碱化合物 [I] 和含有与氨基酸或肽结合的喜树碱化合物 [I] 的喜树碱化合物。

本发明的另一个目的是提供一种制备这些喜树碱衍生物的方法。

本发明的化合物是含有用氨基酸或肽结合聚糖的具有氨基烷氧基或羟基烷氧基的喜树碱化合物的喜树碱衍生物, 喜树碱化合物由式 [I] 表示:



其中  $R^1$  是取代或未取代的低级烷基,  $X^1$  是式  $-NHR^2$  的基团 (其中  $R^2$  是氢原子或低级烷基) 或式  $-OH$  的基团, 和 Alk 是直链或支链亚烷基, 在其链中任意地含有氧原子。

根据本发明人的研究, 我们发现上述式 [I] 的新的喜树碱化合物和通

过结合化合物 [I] 和氨基酸或肽制备的化合物作为制备本发明所需的喜树碱衍生物的中间体都是十分有用的, 并且它们本身具有杰出的抗肿瘤活性。

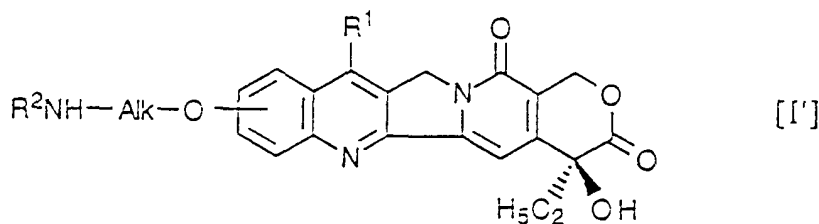
本发明的喜树碱衍生物包括通过用氨基酸或肽结合喜树碱化合物 [I] 和具有羧基的聚糖制备的化合物, 例如, 通过经酰胺或酯键使氨基酸或肽的部分或全部羧基与化合物 [I] 的  $X^1$  结合, 随后经酰胺键使聚糖的部分或全部羧基与上述氨基酸或上述肽的氨基结合制备的化合物。更具体地说, 本发明的喜树碱衍生物包括通过经酰胺或酯键使氨基酸或肽的 C 端羧基与化合物 [I] 的  $X^1$  结合, 随后经酰胺键使聚糖的部分或全部羧基与上述氨基或上述肽的 N-端氨基结合制备的化合物。

本发明式 [I] 化合物的每个取代基解释如下。

当  $X^1$  是式  $-NHR^2$  基团时, 适用于  $R^1$  和  $R^2$  的低级烷基包括具有 1~4 个碳原子的烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。适用于  $R^2$  的低级烷基的取代基包括, 例如, 保护或未保护的羟基、巯基和氨基, 这些基团可任意地被烷基或酰基等保护。

适用于 Alk 的在其链中任意地含有氧原子的直链或支链亚烷基包括具有 1~6 个碳原子的直链或支链亚烷基, 例如, 亚甲基、亚乙基、三亚甲基、亚丙基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、1-甲基亚乙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基等, 和具有 2~6 个碳原子和在其链中含一个或多个氧原子的直链或支链亚烷基, 例如  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  等。

在本发明的化合物 [I] 中, 其中  $X^1$  是式  $-NHR^2$  基团的式 [I] 化合物, 即如下式 [I'] 的化合物是优选的:



其中  $R^1$ 、 $R^2$  和 Alk 是如上文中所定义的, 尤其是, 在化合物 [I] 中, 其中  $R^1$  是未取代的低级烷基,  $R^2$  是氢原子, Alk 是含有 2~4 个碳原子并且在链中不含有氧原子的直链或支链亚烷基的式 [I'] 化合物是更优选的。

在化合物 [I] 中，其中  $R^1$  是乙基和  $X^1-Alk-O-$  是连接在喜树碱环的 10 位上的 3-氨基丙氧基的式 [I] 化合物是最优选的。

具有羧基的聚糖包括与上述 W094/19376 中描述的相同的聚糖，包括在其结构中最初含有羧基的聚糖（例如透明质酸、果胶酸、藻酸、软骨素、肝素等）和最初不含羧基但可以引入羧基的聚糖（例如，支链淀粉、葡聚糖、甘露聚糖、壳多糖、甘露葡聚糖、脱乙酰壳多糖等）。在这些聚糖中，葡聚糖是尤其优选的，尤其是具有平均分子量 20,000 至 400,000 的葡聚糖是更优选的，具有平均分子量 50,000 至 150,000 的葡聚糖是最优选的（所述平均分子量由凝胶渗透色谱法测定，Shinseikagaku Jikken Koza, 20 卷，第 7 页）。最初不含羧基但可以引入羧基的聚糖指的是通过用羧基- $C_{1-4}$  烷基取代最初不含羧基的聚糖的羟基的部分或全部氢原子制备的聚糖。

本发明“含有羧基的聚糖”还包括通过用还原剂处理最初不含羧基的聚糖，然后用羧基- $C_{1-4}$  烷基取代产物的羟基的部分或全部氢原子制备的聚糖。

羧基- $C_{1-4}$  烷基的烷基部分可以是直链烷基或支链烷基。优选的羧基- $C_{1-4}$  烷基是，例如，羧甲基、1-羧乙基、3-羧丙基、1-甲基-3-羧丙基、2-甲基-3-羧丙基、4-羧丁基等，羧甲基和 1-羧乙基是更优选的。在本发明中，含有羧基的聚糖优选是羧甲基化的葡聚糖或支链淀粉。

当向聚糖中引入羧基烷基时，向其中引入的程度用“取代程度”表示，其定义为每个糖残基的羧基烷基数，即用如下方程式表示。

$$\text{取代程度} = \frac{\text{分子中羧基烷基数}}{\text{分子中糖残基的总数}}$$

当羧基烷基是羧甲基时，取代程度有时用羧甲基化程度 (CM 度) 表示。

当聚糖是支链淀粉、葡聚糖或甘露葡聚糖，并且其所有羟基被取代时，取代程度是 3，优选的取代程度为 0.3~0.8。

当聚糖是壳多糖，并且其所有羟基被取代时，其取代程度是 3，优选的取代程度是 0.3~0.8。

此外，除了最初含有羧基的聚糖之外，本发明的聚糖应必须在其分子中含有至少一个羧基烷基，因此，从本发明的聚糖中应排除取代程度为 0

的聚糖。

含羧基烷基的聚糖可通过WO94/19376中描述的方法制备。

位于喜树碱化合物 [I] 和含有羧基的聚糖之间的氨基酸包括天然和合成氨基酸(包括D-氨基酸、L-氨基酸和它们的混合物), 还包括中性氨基酸、碱性氨基酸或酸性氨基酸。此外, 本发明的氨基酸不仅可以是 $\alpha$ -氨基酸, 还可以是 $\beta$ -氨基酸、 $\gamma$ -氨基酸、 $\epsilon$ -氨基酸等, 包括, 例如, 甘氨酸、 $\alpha$ -丙氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、六冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、苯基丙氨酸、酪氨酸、组氨酸、色氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、 $\epsilon$ -氨基己酸等。

本发明的肽包括由上述氨基酸得到的肽, 或在其链部分含有除氨基酸以外的化合物的肽。例如, 二羧酸, 如琥珀酸、二胺, 如乙二胺、或二醇, 如乙二醇可存在于肽链的中间或肽链的端部。此外, 聚糖的羧基通过酰胺键与肽链的结合位置通常为肽链的N-端。当碱性氨基酸(例如赖氨酸)存在于肽链中时, 肽链的结合位置会相反, 碱性氨基酸的 $\epsilon$ -氨基与聚糖的羧基结合,  $\alpha$ -氨基与肽链的C-端结合。

这类肽可以由多于一个氨基酸组成的肽, 即含有多于一个氨基酸的肽, 更优选具有2~5个肽链的肽。肽链的适当实例是-Gly-Gly-L- 或 D-Phe-Gly-, -L或D-Phe-Gly-, -L或D-Tyr-Gly-, -L或D-Leu-Gly-, -Gly-Gly-, -Gly-Gly-Gly-, -Gly-Gly-Gly-Gly- 或 -Gly-Gly-Gly-Gly-Gly- 和含有这些顺序的肽链(含有这些顺序的肽或肽链的N-端连接聚糖的羧基)。在这些肽中, -Gly-Gly-L或D-Phe-Gly-, -Gly-Gly-, -Gly-Gly-Gly-, -Gly-Gly-Gly-Gly-, -Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-, -L或D-Phe-Gly-和-L或D-Leu-Gly-是更优选的。

其中, -Gly-Gly-L-Phe-Gly, -Gly-Gly-, -Gly-Gly-Gly-, -Gly-Gly-Gly-Gly-, -L或Phe-Gly-是最优选的。

本发明的喜树碱衍生物可通常通过使化合物 [I] 与氨基酸或肽结合, 随后使产物与含有羧基的聚糖反应制备。

当式 [I] 的 $X^1$ 是式-NHR<sup>2</sup>基团时, 化合物 [I] 经酰胺键与氨基酸或肽的C端羧基结合。当式 [I] 的 $X^1$ 是式-OH基时, 化合物 [I] 经酯键与氨基酸或肽的C端羧基相结合。在这种情况下, 优选的是, 保护氨基酸或肽的其它不与上述酰胺键或酯键反应的官能团, 例如, 在化合物 [I] 和氨基酸或肽反



应之前，以常规方式保护N-端氨基或其他羧基。保护基可以是常规用于保护氨基酸的任何保护基团，氨基的保护基是例如t-丁氧羰基、p-甲氧基苄氧羰基等、羧基的保护基是例如低级烷基（例如叔丁基）、苄基等。

化合物[I]的X<sup>1</sup>和氨基酸或肽之间上述酰胺键或酯键的产生以常规的方法进行，例如通过在适当溶剂中在缩合剂存在下进行。溶剂包括例如二甲基甲酰胺、乙腈、氯仿、二氯甲烷等，缩合剂包括例如二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐，等。

通过结合化合物[I]和氨基酸或肽制备的喜树碱化合物，在其氨基被保护时除去氨基保护基后得到本发明所需的喜树碱衍生物。在该反应中，聚糖的部分或全部羧基与已结合了喜树碱化合物[I]的氨基酸或肽的N-端羧基经酰胺键结合。

通过结合化合物[I]与氨基酸或肽制备的喜树碱化合物与含有羧基的聚糖的反应用常规方法，例如在缩合剂存在下在适当的溶剂中进行。溶剂包括例如水、乙醇、二甲基甲酰胺或其混合物，缩合剂包括例如1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉等。

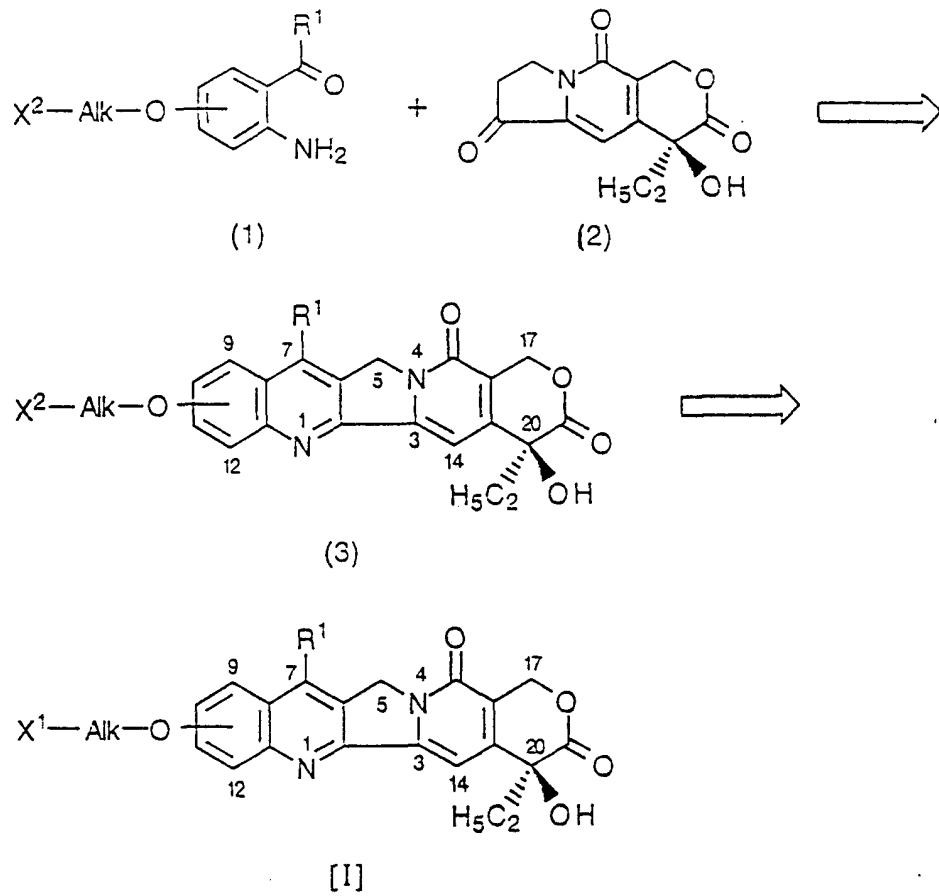
在本发明喜树碱衍生物，聚糖与活性成份喜树碱化合物[I]的比率可根据所使用的聚糖的种类选择，但在喜树碱衍生物中喜树碱化合物[I]的含量当聚糖是支链淀粉、葡聚糖、壳多糖或甘露聚糖时优选为0.1~20%（重量），更优选为2~10%（重量）。

当葡聚糖用作本发明的聚糖时，用GPC分析法测定，本发明的喜树碱衍生物的平均分子量优选为30,000~500,000，更优选为60,000~200,000。

由此得到的本发明的喜树碱衍生物可根据需要转化为其可药用的盐。可药用的盐包括例如与碱金属或碱土金属成的盐（例如钠盐、钾盐、钙盐等）或与氨基酸形成的盐（例如精氨酸盐、赖氨酸盐等）。

式[I]的喜树碱衍生物可根据如下反应方案1制备。

## 反应方案1



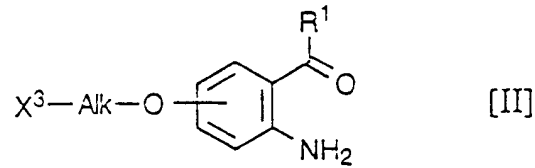
其中 $X^2$ 是保护基-N( $R^2$ )-或保护基-O-、 $R^1$ 、 $X^1$ 和Alk是如上文中所定义的。

即，通过已知的Friedländer缩合反应(参见Organic Reaction, 28, pp. 37-202, John Wiley & Sons, Inc., New York (1982)) 氨基羰基化合物(1)与已知的吡喃二氢吲哚烷(参见EP-0220601-A)缩合，随后由产物中除去保护基得到所需的喜树碱化合物[I]。

在上述反应方案中，在所述Friedländer缩合反应后，可引入 $R^1$ 。

代替化合物(1)，其中 $R^1$ 是氢原子的式(1)化合物通过Friedländer缩合反应与化合物(2)缩合，所生成的缩合产物与式 $R^1$ -CO-X(X是氢原子或活性基团)进行Chem. Pharm. Bull., 39, 2574-2581(1991)中所述的游离基反应得到所需的化合物[I]。

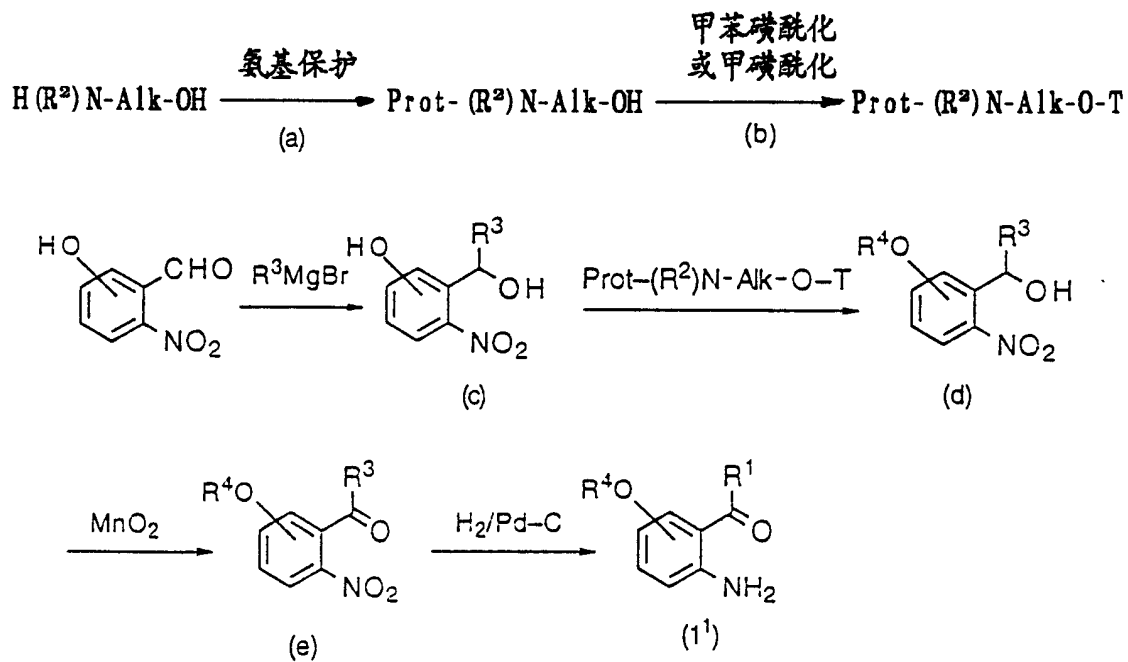
此外，代替氨基羰基化合物(1)，当使用如下式[II]化合物时：



其中 $\text{X}^3$ 是 $\text{R}^3-\text{N}(\text{R}^2)-$ 或 $\text{R}^3-\text{O}-$ ， $\text{R}^3$ 是由含有保护的氨基的氨基酸或肽的羧基除去羟基得到的基团， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{Alk}$ 是如上定义的，可得到其中喜树碱化合物[II]与氨基酸或肽结合的喜树碱化合物。

其中 $\text{X}^2$ 是保护基团 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 的起始氨基羧基化合物(1)可由如下反应方案2制备。

### 反应方案2



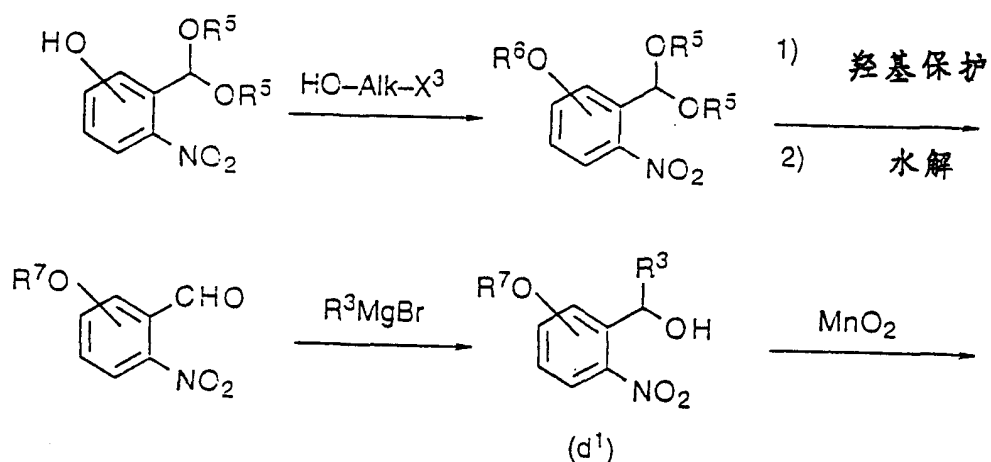
其中 $R^1$ 和Alk是如上定义的， $R^3$ 是取代的或未取代的低级烯基或烷基， $R^4$ 是保护的氨基烷基，Prot是保护基，T是甲苯磺酰基或甲磺酰基。

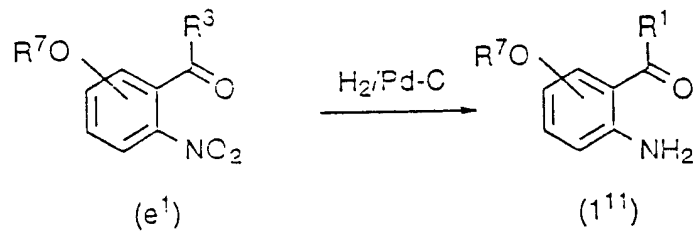
保护基被接在氨基烷醇 $H(R^2)N-Alk-OH$ 上得到保护的氨基烷醇(a)，其经甲苯磺酰化或甲磺酰化得到其中羟基被活化的化合物(b)。另一方面，格式试剂( $R^3MgBr$ )与羟基取代的邻硝基苯甲醛反应，得到的化合物(c)与先前制备的化合物(b)反应得到化合物(d)，其中酚式羟基被烷基化了。化合物用氧化剂，例如活性二氧化锰处理得到酮化合物(e)，随后化合物(e)在适当的催化剂存在下，例如Pd-C，进行催化还原得到化合物(1<sup>1</sup>)。化合物(1<sup>1</sup>)可由反应混合物中分离，但也可以无需纯化或分离用于与化合物(2)的缩合反应。

在上述反应方案2中，在酮化合物(e)中的 $R^4$ 上的氨基保护基用常规方法除去，所生成的产物与具有保护的氨基的氨基酸或肽反应。生成的产物以酮化合物(e)还原的相同方法经催化还原得到氨基羰基化合物(1)，其中 $X^2$ 中的保护基被通过由具有保护的氨基的氨基酸或肽的羧基除去羟基制备的基团代替。

在上述反应方案1中的起始氨基羰基化合物(1)中，其中 $X^2$ 是保护基-O-的化合物(1)由如下反应方案3制备。

### 反应方案3





其中Alk、R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>是如上文定义的，R<sup>5</sup>是低级烷基，X<sup>3</sup>是卤素原子，R<sup>6</sup>是羟基烷基，R<sup>7</sup>是保护的羟基烷基。

羟基取代的邻硝基苯甲醛二烷基缩醛与羟基烷基卤化物反应使酚式羟基被羟基烷基化。上述羟基烷基的羟基被保护，例如被叔丁基二甲基甲硅烷基等保护；由此得到的缩醛产物经水解得到烷氧基取代的邻硝基苯甲醛衍生物，它与格氏试剂以反应方案2的相同方式进行反应得到化合物(d<sup>1</sup>)。化合物(d<sup>1</sup>)以反应方案2中的相同方式进行氧化，得到的化合物(e<sup>1</sup>)进一步经催化还原得到化合物(1<sup>11</sup>)。

此外，在上述反应方案3中，用常规方法除去化合物(e<sup>1</sup>)的羟基的保护基，由此得到的产物以与化合物[I]的制备方法的相同方式与含有保护的氨基的氨基酸或肽反应并通过酯键结合，随后生成的产物以与化合物(e<sup>1</sup>)的还原的相同方式进行催化还原得到化合物[II]。

本发明的喜树碱衍生物和其可药用的盐对于各种肿瘤显示出杰出的抗肿瘤活性，尤其对于固体肿瘤，例如肺癌、子宫癌、卵巢癌、乳腺癌、胃肠癌（大肠癌、胃癌等）显示杰出的治疗作用。

本发明的喜树碱衍生物和其可药用的盐优选肠胃外给药（例如脉管内注射），通常以液体制剂的形式（例如溶液、悬浮液、乳液等）使用。

本发明所需化合物的剂量根据给药方法、患者的年龄、体重或症状变化，但换算成喜树碱化合物[I]或当X<sup>1</sup>是式-NHR<sup>2</sup>基团时喜树碱化合物[I]盐酸盐的剂量通常为0.02~50mg/kg/天，更优选为0.1~10mg/kg/天。

本发明的衍生物和其制备方法在如下实施例中更详细地叙述，但实施例不应构成对本发明的限制。

### 实施例1

#### 10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备

##### (1) 3-叔丁氧羰基氨基丙醇的制备

将3-氨基丙醇(6.0g)溶解于二氯甲烷(50ml)中，在冰冷却下边搅拌边

滴加二叔丁基二碳酸酯 (18.3g)。将混合物在室温下搅拌2小时,并浓缩,残余物经硅胶柱色谱法纯化得到无色油状的3-叔丁氧羰基氨基丙醇 (13.98g)。

产率: 99.9%

IR(纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3380, 1790$

质谱:  $m/z = 176 (M + H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.45 (9\text{H}, \text{s}), 1.62\text{-}1.72 (2\text{H}, \text{m}), 3.0 (1\text{H}, \text{brs}), 3.29 (2\text{H}, \text{dd}, J=12\text{Hz}, 6\text{Hz}), 3.66 (2\text{H}, \text{dd}, J=12\text{Hz}, 6\text{Hz}), 4.80 (1\text{H}, \text{brs})$

### (2) 3-叔丁氧羰基氨基丙基甲苯磺酸酯的制备

将3-叔丁氧羰基氨基丙醇 (10.0g) 溶解于二氯甲烷 (100ml) 中, 冰冷却下, 在搅拌下加入三乙胺 (8.86g) 和甲苯磺酰氯 (16.3g), 混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 残余物溶解于水和乙酸乙酯的混合物。分离出有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化得到3-叔丁氧羰基氨基丙基甲苯磺酸酯 (15.37g), 为浅黄色油状物。

产率: 82%

IR(纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3400, 3340, 1700, 1600$

质谱:  $m/z = 352 (M + \text{Na}^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.42 (9\text{H}, \text{s}), 1.78\text{-}1.90 (2\text{H}, \text{m}), 2.45 (3\text{H}, \text{s}), 3.11\text{-}3.22 (2\text{H}, \text{m}), 4.09 (2\text{H}, \text{t}, J=6\text{Hz}), 4.5\text{-}4.65 (1\text{H}, \text{m}), 7.36 (2\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz}), 7.77\text{-}7.83 (2\text{H}, \text{m})$

### (3) 1-(5'-羟基-2'-硝基苯基)-2-丙烯-1-醇

将5-羟基-2-硝基苯甲醛 (6.0g) 溶解于无水四氢呋喃 (90ml) 中, 在  $-78^\circ\text{C}$  及搅拌下, 向其中滴加乙烯基镁溴化物 (2.3当量)。将混合物逐渐加热, 在反应完成后, 在反应混合物中加入1N盐酸。混合物用乙酸乙酯提取, 分离出有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化得到1-(5'-羟基-2'-硝基苯基)-2-丙烯-1-醇 (5.09g), 为黄棕色粉末。

产率: 73%

M. p. :  $126\text{-}130^\circ\text{C}$

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3440, 1600$

质谱:  $m/z = 195 (M^+)$

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

(4) 1-[5'-(3''-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙烯-1-醇的制备:

将 1-(5'-羟基-2'-硝基苯基)-2-丙烯-1-醇 (2.0 g) 溶解于无水 DMF (100 ml) 中, 向其中加入碘化钠 (1 当量)、碳酸钾和 3-叔丁氧羰基氨基丙基甲磺酸酯 (1.5 当量)。将混合物在 50℃ 搅拌 6 小时, 向其中加入乙酸乙酯。混合物用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥。残余物用硅胶柱色谱法纯化得到 1-[5'-(3''-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙烯-1-醇 (3.53 g), 为浅棕色焦糖。

产率: 98%

IR (纯):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3400, 1690, 1680$

质谱:  $m/z = 375 (M + Na^+)$

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

(5) 1-[5'-(3''-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙烯-1-酮的制备:

将 1-(5'-(3''-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苯基)-2-丙烯-2-醇 (9.66 g) 溶解于氯仿 (300 ml) 中, 向其中加入活性二氧化锰 (72 g), 将混合物回流。在反应完成后, 通过硅藻土填料过滤除去无机材料, 浓缩滤液, 在 50℃ 搅拌 6 小时, 向其中加入乙酸乙酯。混合物用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥。残余物用硅胶柱色谱法纯化得到 1-[5'-(3''-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙烯-1-酮 (6.01 g), 为黄色产物。

M. p. : 65~71°C

产率 : 63%

IR(纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3350, 1700$

质谱:  $m/z = 351 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.44 (9\text{H}, \text{s}), 1.98\text{-}2.18 (2\text{H}, \text{m}), 3.28\text{-}3.37 (2\text{H}, \text{q}, J=6.5 \text{ Hz}), 4.08\text{-}4.16 (2\text{H}, \text{m}), 4.67 (1\text{H}, \text{brs}), 5.85 (1\text{H}, \text{d}, J=17.5\text{Hz}), 6.02 (1\text{H}, \text{d}, J=10.5\text{Hz}), 6.62 (1\text{H}, \text{dd}, J = 17.5\text{Hz}, 10.5\text{Hz}), 6.82 (1\text{H}, \text{d}, J=3\text{Hz}), 7.03 (1\text{H}, \text{dd}, J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}), 8.17 (1\text{H}, \text{d}, J = 9\text{Hz})$

(6) 1-[5'-(3''-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-2'-氨基苄基]-丙烷-1-酮的制备:

将1-[5'-(3''-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-2'-硝基苄基]-2-丙烯-1-酮(325mg)溶解于乙醇(15ml)中,向其中加入10%披钨酸(40mg),混合物在氢气气氛下搅拌1.5小时。经过滤除去催化剂,浓缩滤液,残余物用硅胶柱色谱法纯化,得到1-[5'-(3''-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-2'-氨基苄基]-丙烷-1-酮(248mg),为黄色粉末。

M. p. : 112~115°C

产率 : 83%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3450, 3400, 3340, 1700, 1650$

质谱:  $m/z = 323 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.21 (3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}), 1.45 (9\text{H}, \text{s}), 1.90\text{-}2.01 (2\text{H}, \text{m}), 2.95 (2\text{H}, \text{q}, J=7.5\text{Hz}), 3.33 (2\text{H}, \text{q}, J=6.5\text{Hz}), 3.97 (2\text{H}, \text{t}, J=6.5\text{Hz}), 4.48 (1\text{H}, \text{brs}), 5.96 (2\text{H}, \text{brs}), 6.62 (1\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 6.95 (1\text{H}, \text{dd}, J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}), 7.24 (1\text{H}, \text{d}, J=3\text{Hz})$

(7-1) 10-(3'-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱

将1-[5'-(3''-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-2'-氨基苄基]-丙烷-1-酮(4.54g)溶解于乙醇(200ml)中,向其中加入(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃[3,4-f]二氢吲哚-3,6,10(4H)-三酮(1.85g)和对甲苯磺酸(134mg),将混合物回流。反应完成后,减压浓缩混合物,残余物用硅胶柱色谱



法纯化得到10-(3'-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-7-(20S)-喜树碱(2.47g), 为浅黄色粉末。

M. p. : 196~201°C (分解)

产率 : 64%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3450, 3385, 1740, 1715, 1685, 1665, 1620$

质谱:  $m/z = 550 (M + H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.03 (3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 1.39 (3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 1.46 (9\text{H}, \text{s}), 1.82-1.98 (2\text{H}, \text{m}), 2.04-2.16 (2\text{H}, \text{m}), 3.12 (2\text{H}, \text{q}, J=7.5\text{Hz}), 3.41 (2\text{H}, \text{q}, J=6\text{Hz}), 3.93 (1\text{H}, \text{s}), 4.20 (2\text{H}, \text{t}, J=6\text{Hz}), 4.84 (1\text{H}, \text{brs}), 5.21 (2\text{H}, \text{s}), 5.29 (1\text{H}, \text{d}, J=16\text{Hz}), 5.74 (1\text{H}, \text{d}, J=16\text{Hz}), 7.28 (1\text{H}, \text{d}, J=3\text{Hz}), 7.43 (1\text{H}, \text{dd}, J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}), 7.60 (1\text{H}, \text{s}), 8.12 (1\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz})$

(7-2) 10-(3'-乙酰氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

以上述(1)~(7-1)中相同的方式处理相应的起始化合物得到10-(3'-乙酰氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱。

M. p. : 240~245°C (分解)

产率 : 64%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3405, 3330, 1730, 1680, 1655$

质谱:  $m/z = 492 (M + H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88 (3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 1.31 (3\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 1.82 (3\text{H}, \text{s}), 1.80-2.0 (4\text{H}, \text{m}), 3.1-3.2 (2\text{H}, \text{m}), 3.26 (2\text{H}, \text{dt}, J=13\text{Hz}, 6\text{Hz}), 4.21 (2\text{H}, \text{t}, J=6\text{Hz}), 5.26 (2\text{H}, \text{s}), 5.42 (2\text{H}, \text{s}), 6.51 (1\text{H}, \text{s}), 7.25 (1\text{H}, \text{s}), 7.45 (1\text{H}, \text{d}, J=3\text{Hz}), 7.49 (1\text{H}, \text{dd}, J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}), 7.98 (1\text{H}, \text{t}, J=5\text{Hz}), 8.05 (1\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz})$

(8-1) 10-(3'氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

将10-(3'-叔丁氧羰基氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱(641mg) 溶解于二噁烷(10ml)中, 在冰浴中搅拌条件下向其中滴加在二噁烷(11ml)中的18%盐酸。将混合物在室温下搅拌, 在反应完成后, 在反应混合物中加

入异丙醚(15ml)。搅拌混合物,经过滤收集沉淀的固体,用乙醚洗涤,并减压干燥。将得到的粉末溶解于水中,冻干得到10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(563mg),黄色粉末。

M. p. : > 218°C (分解)

产率: 99%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3370, 1745, 1655$

质谱:  $m/z = 450 [(M - Cl^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=9\text{Hz}$ ), 1.78-1.95 (2H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.13-3.25 (2H, m), 4.32 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.32 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.5-7.56 (2H, m), 7.99 (3H, brs), 8.11 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

(8-2) 10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用盐酸-甲醇处理上述(7-2)中获得的产物以得到10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。该产物的物理性质与上述(8-1)中获得的化合物的物理性质相同。

## 实施例2

10-(2'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例1的方法制得黄色粉状的10-(2'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p. : > 249°C (分解)

产率: 97%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3400, 1745, 1655, 1620$

质谱:  $m/z = 436 [(M - Cl^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.80-1.94 (2H, m), 3.21 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.27-3.37 (2H, m), 4.45 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.54-7.58 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.31 (3H, brs)

**实施例3**

10-(5'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20'S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例1的方法制得黄色粉状的10-(5'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20'S)-喜树碱盐酸盐。

M. p. : > 179°C (分解)

产率 : 98%

IR(KBr):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3420, 1745, 1660, 1615$

质谱:  $m/z = 478 [(M - Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta_{TMS} = 0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.49-1.59 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 1.80-1.91 (4H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 3.19 (2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 7.98 (3H, brs), 8.08 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

**实施例4**

9-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例1的方法制得9-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

**实施例5**

11-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例1的方法制得11-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

**实施例6**

10-(2'-(2''-氨基乙氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例1的方法制得黄色粉状的10-(2'-(2''-氨基乙氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p. : > 135°C (逐步分解)

IR(KBr):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3405, 1745, 1655, 1615$

质谱:  $m/z = 480 [(M - Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}$ =0.88 (3H, t,  $J$ =7.5Hz), 1.32 (3H, t,  $J$ =7.5Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.20 (2H, q,  $J$ =7.5Hz), 3.75 (2H, t,  $J$ =5.5Hz), 3.89-3.92 (2H, m), 4.38-4.40 (2H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J$ =9.5Hz), 8.04-8.23 (3H, brs)

### 实施例7

10-(3'-甲基氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例1的方法制得黄色粉状的10-(3'-甲基氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p. : > 180°C (分解)

产率 : 97%

IR (KBr):  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  = 3410, 1745, 1660, 1615

质谱:  $m/z$  = 464 [(M - Cl<sup>-</sup>)<sup>+</sup>]

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}$ =0.88 (3H, t,  $J$ =7.5Hz), 1.32 (3H, t,  $J$ =7.5Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.57-2.61 (3H, m), 3.17-3.24 (4H, m), 4.33 (2H, t,  $J$ =6Hz), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.52-7.55 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J$ =10Hz), 9.00 (2H, brs)

### 实施例8

10-(3'-(L-酪氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 10-(3'-(叔丁氧羰基-L-酪氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

将10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(200mg)溶解在干DMF(10ml)中,并在搅拌和用冰冷却的条件下,接连向其中加入叔丁氧羰基-L-酪氨酸(139mg)、三乙胺(44mg)、N-羧基琥珀酰亚胺(85mg)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(95mg)。然后,再向其中加入催化量的4-二甲基氨基吡啶(DMAP),在室温下,搅拌所得的混合物。在反应完成后,减压浓缩反应混合物并用氯仿萃取。用硅胶柱色谱法纯化萃取液得到浅黄色粉状的10-(3'-(叔丁氧羰基-L-酪氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱。

产率：62%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3280, 1750, 1710$

质谱:  $m/z = 735 (M + Na^+)$

NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta^{TMS} = 0.92 (3H, t, J=7Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (9H, s), 1.75-2.02 (4H, m), 2.86-3.10 (4H, m), 3.3-3.6 (2H, m), 3.8-4.0 (2H, m), 4.24-4.38 (1H, m), 4.78 (1H, brs), 5.00 (2H, s), 5.21 (1H, d, J=16.5Hz), 5.26-5.37 (1H, m), 5.64 (1H, d, J=16.5Hz), 6.56 (1H, br), 6.81 (2H, d, J=8.5Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5Hz), 7.12 (1H, d, J=2.5Hz), 7.22-7.31 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=9Hz)$

(2) 10-(3'-(L-酪氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

将10-(3'-(叔丁基羰基L-酪氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱(157mg)溶解在二噁烷(5ml)中,并在搅拌下,在冰浴中向其中添加在18%盐酸二噁烷溶液。在室温下,搅拌所得的混合物,在反应完成之后,向反应混合物中加入异丙醚(20ml)。搅拌混合物,并用过滤收集沉淀的粉末,用乙醚洗涤,在减压下浓缩。残留物溶解在水中,并将其冻干得到黄色粉状的10-(3'-(L-酪氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(120mg)。

M. p. :  $> 190^\circ C$  (分解)

产率：84%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3375, 3240, 1740$

质谱:  $m/z = 613 [(M - Cl^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS} = 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.32 (3H, t, J=8Hz), 1.75-1.98 (4H, m), 2.93 (2H, d, J=7Hz), 3.14-3.43 (4H, m), 3.87 (1H, t, J=7Hz), 4.05-4.23 (2H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.71 (2H, d, J=8.5Hz), 7.03 (2H, d, J=8.5Hz), 7.28 (1H, s), 7.43-7.54 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=9Hz), 8.3 (3H, m), 8.66 (1H, t, J=5Hz)$

#### 实施例9

10-(3'-(甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例8的方法获得黄色粉状的10-(3'-(甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p. : > 190°C (分解)

产率 : 93%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3355, 3225, 1745, 1655$

质谱:  $m/z = 507 [(M - Cl^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.85$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.79-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 3.20 (2H, q), 3.37 (2H, q), 3.52-3.60 (2H, m), 4.28 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.47-7.56 (1H, m), 7.51 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.20 (3H, m), 8.71 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )

#### 实施例10

10-(3'-(L-丝氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-丝氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

用相同于实施例8-(1)的方法处理10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐得到浅黄色粉状的10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-丝氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱(351mg)。

M. p. : 123~129°C

产率 : 84%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3305, 1750, 1705$

质谱:  $m/z = 637 (M + H^+)$

NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.00$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.35 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.7-1.95 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.94-3.15 (2H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 4.12 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.2-4.3 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.26 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 5.74 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.13-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 10-(3'-(L-丝氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例8-(2)的方法获得黄色粉状的10-(3'-(L-丝氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(262mg)。

M. p. : 173~177°C (分解)

产率 : 88%

IR(液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3350, 3240, 1745$

质谱:  $m/z = 537 [(M - Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS} = 0.86$  (3H, t, J=7Hz), 1.32 (3H, t, J=8Hz), 1.77-1.95 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 3.13-3.26 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.27 (2H, t, J=6Hz), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.48-7.56 (1H, m), 7.51 (1H, brs), 8.09 (1H, d, J=9Hz), 8.17-8.28 (3H, m), 8.72 (1H, t, J=5Hz)

#### 实施例11

10-(3'-(L-苯基丙氨酸基-甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-苯基丙氨酸基-甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

将10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(200mg)溶解在干DMF(20ml),在搅拌和冰冷却的条件下,接连向其中加入叔丁氧基羰基-L-苯基丙氨酸甘氨酸(199mg)、三乙胺(44mg)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(118mg)。向混合物中加入催化量的4-二甲基氨基吡啶(DMAP),在室温下,搅拌所得的混合物。在反应完成后,减压浓缩反应混合物并用氯仿萃取。用硅胶柱色谱法纯化萃取液得到浅黄色粉状的10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-苯基丙氨酸基甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱(228mg)。

产率 : 73%

IR(液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3300, 1750, 1655, 1625$

质谱:  $m/z = 754 (M + H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}}=1.02$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.37 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.38 (9H, s), 1.81-1.97 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.95 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}$ , 8Hz), 3.01-3.16 (2H, m), 3.12 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}$ , 6Hz), 3.39-3.62 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.12-4.27 (3H, m), 5.03 (1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.13 (2H, s), 5.26 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 5.71 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 6.7 (1H, br), 6.9 (1H, br), 7.09-7.17 (1H, m), 7.18-7.33 (5H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.55 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 10-(3'-(L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

将 10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱 (197mg) 溶解在二噁烷 (5ml) 中, 并在搅拌下, 在冰浴中向其中添加在 18% 盐酸二噁烷溶液。在室温下, 搅拌所得的混合物, 在反应完成之后, 向反应混合物中加入异丙醚 (20ml)。搅拌混合物, 并用过滤收集沉淀的粉末, 用乙醚洗涤, 在减压下浓缩。将得到的粉末溶解在水中, 并将其冻干得到黄色粉状的 10-(3'-(L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐 (152mg)。

M. p. :  $> 190^\circ\text{C}$  (分解)

产率 : 84%

IR (液体石蜡):  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3230, 1745$

质谱:  $m/z = 654 [(M - \text{Cl}^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}}=0.88$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.78-1.93 (2H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.98 (1H, dd,  $J=13.5\text{Hz}$ , 7.5Hz), 3.11 (1H, dd,  $J=13.5\text{Hz}$ , 6Hz), 3.1-3.25 (2H, m), 3.25-3.38 (2H, m), 3.6-3.71 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.25 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.2-7.35 (6H, m), 7.50 (1H, s), 7.47-7.55 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, m), 8.4 (3H, brs), 8.92 (1H, m)

用相同于实施例 11 的方法获得实施例 12-15 的化合物。

## 实施例 12



10-(2'-(L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

#### 实施例13

9-(3'-(L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

#### 实施例14

11-(3'-(L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

#### 实施例15

10-(3'-(L-酪氨酰-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

#### 实施例16

10-(3'-(甘氨酰-甘氨酰-L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 10-(3'-(叔丁氧基羰基-甘氨酰-甘氨酰-L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备

用相同于实施例11-(1)的方法处理10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐得到浅黄色粉末状的10-(3'-(叔丁氧基羰基-甘氨酰-甘氨酰-L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱(714mg)。

产率: 62%

IR(液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3290, 1750, 1655, 1625$

质谱:  $m/z = 890 (M + Na^+)$

NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ - $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS} = 1.02$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.36 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 1.82-1.98 (2H, m), 2.12 (2H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=14.5\text{Hz}, 10\text{Hz}$ ), 3.05-3.15 (2H, m), 3.19-3.29 (1H, dd,  $J=14.5\text{Hz}, 6\text{Hz}$ ), 3.49 (2H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 3.90 (2H, m), 4.18 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.43-4.54 (1H, m), 4.80 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 5.28 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ),

5.85-5.95 (1H, m), 7.08-7.3 (6H, m), 7.28 (1H, d, J=3Hz), 7.42 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.50 (1H, d, J=7Hz), 7.56 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.66-7.78 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=9Hz)

(2) 10-(3'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酰基-甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例8-(2)的方法处理 10-(3'-(叔丁氧基羰基-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酰基-甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱(680mg)得到黄色粉末状的10-(3'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酰基-甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(556mg)。

M. p. : > 185°C (分解)

产率 : 88%

IR(液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3240, 1745$

质谱:  $m/z = 768 [(M - Cl^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_3$ -DMSO):  $\delta_{TMS} = 0.88$  (3H, t, J=7Hz), 1.31 (3H, t, J=8Hz), 1.79-1.93 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J=14Hz, 10Hz), 3.05 (1H, dd, J=14Hz, 4Hz), 3.1-3.25 (2H, m), 3.25-3.4 (2H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J=16Hz, 6Hz), 3.85 (1H, dd, J=16Hz, 6Hz), 4.25 (2H, t, J=6Hz), 4.52 (1H, m), 5.28 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.12-7.19 (1H, m), 7.19-7.27 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.48-7.57 (2H, m), 7.91 (1H, t, J=6Hz), 8.09 (1H, d, J=9Hz), 8.17 (3H, br), 8.36 (1H, t, J=6Hz), 8.43 (1H, d, J=8.5Hz), 8.65 (1H, t, J=5Hz)

#### 实施例17

10-(5'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酰基-甘氨酸氨基)戊氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐:

用相同于实施例11-(1)和实施例8-(2)的方法获得10-(3'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酰基-甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐

M. p. : > 185°C (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3250, 1740, 1660$

质谱:  $m/z = 796 [(M - Cl^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.98$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.56-1.60 (4H, m), 1.77-1.94 (4H, m), 2.79-2.39 (1H, m), 3.02-3.23 (5H, m), 3.58-3.90 (6H, m), 4.20 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.49-4.60 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.14-7.27 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.47-7.54 (2H, m), 7.85 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.04-8.20 (3H, br), 8.33 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ )

### 实施例18

10-(3'-(N-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸基-甘氨酸)-N-甲氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例11-(1)和实施例8-(2)的方法获得黄色粉末状的 10-(3'-(N-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸基-甘氨酸)-N-甲氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐

M. p. : 190°C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3230, 1745, 1665$

质谱:  $m/z = 782 [(M - Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.29-1.34 (3H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.65-2.84 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 10\text{Hz}$ ), 3.01 (3H, s), 3.06 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 4\text{Hz}$ ), 3.14-3.25 (2H, m), 3.82-4.40 (8H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 5.28 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.13-7.27 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.49-7.57 (2H, m), 8.08 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$ ), 8.10-8.18 (3H, m), 8.31-8.39 (1H, m), 8.47 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.53-8.60 (1H, m)

### 实施例19

10-(2'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸基-甘氨酸氨基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例11-(1)和实施例8-(2)的方法获得黄色粉末状的 10-(2'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸基-甘氨酸氨基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p. : > 189 °C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3210, 1745, 1655, 1615$

质谱:  $m/z = 754 [(M - Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 1.26-1.33 (3H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.81 (1H, dd,  $J = 14\text{Hz}, 10\text{Hz}$ ), 3.06 (1H, dd,  $J = 14\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 3.21 (2H, q,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.54-3.90 (8H, m), 4.26 (2H, t,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 4.52-4.60 (1H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.17-7.25 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.50-7.56 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 8.12 (3H, br), 8.21 (1H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, t,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, t,  $J = 5.5\text{Hz}$ )

#### 实施例 20

10-(3'-( $\gamma$ -氨基丁酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例 8 的方法获得黄色粉末状的 10-(3'-( $\gamma$ -氨基丁酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p. : > 152 °C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3255, 1745, 1655, 1615$

质谱:  $m/z = 535 [(M - Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.75-1.99 (6H, m), 2.23 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.74-2.81 (2H, m), 3.18-3.40 (4H, m), 4.25 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.50-7.54 (2H, m), 8.02 (3H, br), 8.09 (1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, t,  $J = 6\text{Hz}$ )

#### 实施例 21

10-(3'-{(N-( $\gamma$ -氨基丁酰基)- $\gamma$ -氨基丁酰基)氨基}丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例 11 的方法获得黄色粉末状的 10-(3'-{(N-( $\gamma$ -氨基丁酰基)- $\gamma$ -氨基丁酰基)氨基}丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p. : > 134 °C (分解)

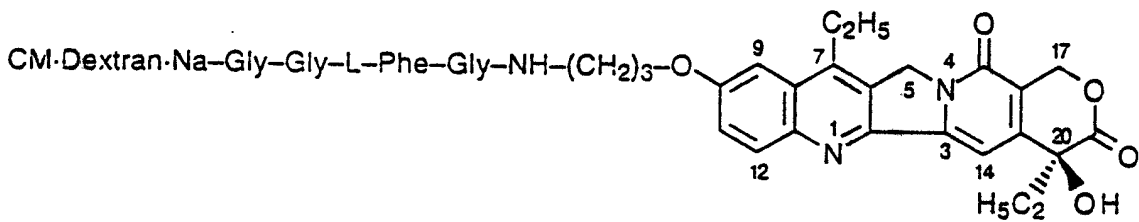
IR (液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1745, 1655$

质谱:  $m/z = 620 [(M - Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.58-1.70 (2H, m), 1.70-1.82 (2H, m), 1.82-2.02 (4H, m), 2.11 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.18 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.70-2.81 (2H, m), 2.99-3.08 (2H, q), 3.15-3.33 (4H, m), 4.24 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 7.86-8.10 (5H, m), 8.09 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

### 实施例 22

下述结构式的喜树碱衍生物的制备:



#### [CM. Dextran. Na: 羧基甲基葡聚糖钠盐]

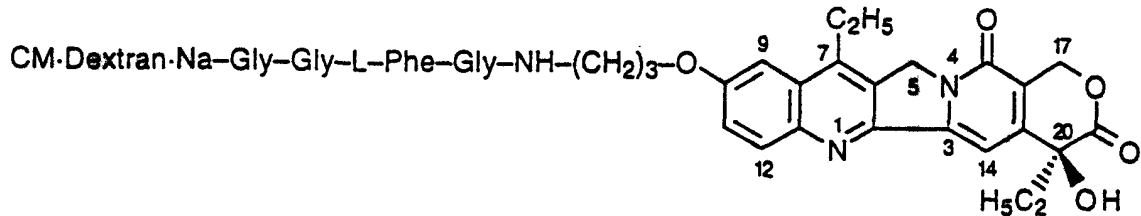
将CM. Dextran钠盐 (CM度; 0.4) (1.5g) 溶解在水 (150ml) 中, 在搅拌和低于10℃的条件下, 向其中加入实施例16-(2)中获得的10-(3'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酰基-甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐 (75mg)。向混合物中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC, 3g) 的水溶液 (约4ml), 在这期间用0.1N的盐酸使混合物保持在pH 7.0-6.5。低于10℃的温度下, 将混合物搅拌2小时, 并用0.1N氢氧化钠将其PH值调节至PH9。过滤混合物并将乙醇 (750ml) 加入到滤液中。用离心分离收集沉淀, 然后将沉淀溶解在水 (50ml) 中, 和通过离子交换树脂AGMP-50 (Na-型, 由Bio-Rad, Laboratories, Inc制造)。收集含有所需化合物的馏分, 过滤, 向滤液中加入乙醇。用离心分离来收集沉淀, 用溶剂洗涤, 并在减压下干燥得到所需的喜树碱衍生物 (1.17g)。10-(3'-(氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐 (实施例1-(8-1)的化合物) 在所需喜树碱衍生物中的含量, 以380nm处的收光度为基准来计算, 为1.4%。根据凝胶渗透色谱法 (GPC) 的分析, 所需喜树碱衍生物的平均分子量为137,000, 且分配度 ( $M_w/M_n$ ) 为2.3。

GPC分析的条件: G4000PWL, 0.2M磷酸盐缓冲液 (PH7.0): 乙腈=80:20,

或G4000SWXL(由Toso, Ltd制造), 0.2M磷酸盐缓冲液(PH7.0)。

### 实施例23

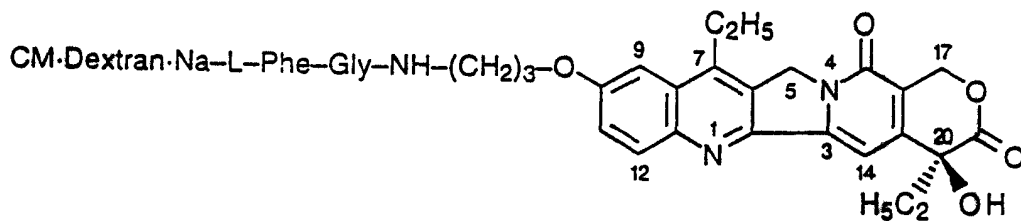
下述结构式的喜树碱衍生物的制备:



将CM-Dextran钠盐(CM度; 0.4)(1.0g)溶解在水(100ml)中, 在搅拌和低于10℃的条件下, 向其中加入实施例16-(2)中获得的10-(3'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸基-甘氨酸氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(120mg)。向混合物中加入EDC(3g)的水溶液(约10ml), 在这期间用0.1N的盐酸使混合物保持在PH7.0-6.5。然后用相同于实施例22的方法处理该混合物得到所需的喜树碱衍生物(1.03g)。10-(3'-(氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(实施例1-(8-1)的化合物)在所需喜树碱衍生物中的含量, 以380nm处的收光度为基准来计算, 为4.6%。根据凝胶渗透色谱法(GPC)的分析, 所需喜树碱衍生物的平均分子量为132,000, 且分配度(Mw/Mn)为2.3。

### 实施例24

下述结构式的喜树碱衍生物的制备:

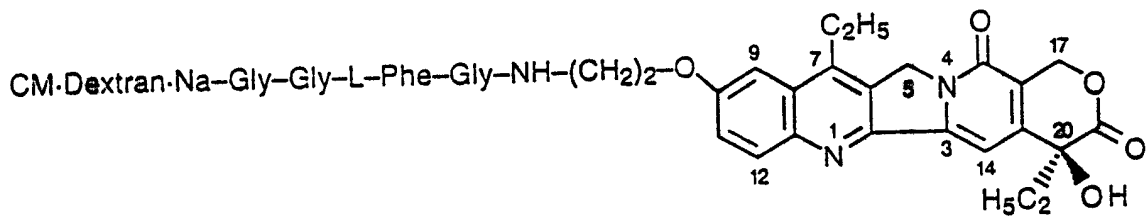


用相同于实施例23的方法处理CM-Dextran钠盐(CM度; 0.4)(1.2g)

和实施例11中获得的10-(3'-(L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(130mg)得到所需的喜树碱衍生物(1.24g)。10-(3'-(氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(实施例1-(8-1)的化合物)在所需喜树碱衍生物中的含量,以380nm处的收光度为基准来计算,为5.7%。根据凝胶渗透色谱法(GPC)的分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量为139,000,且分配度(Mw/Mn)为2.2。

### 实施例25

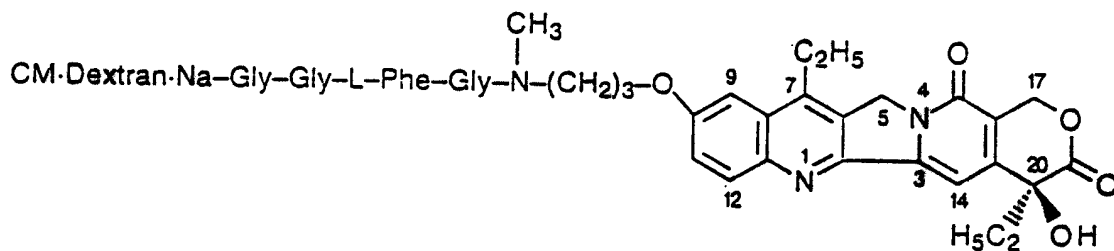
下述结构式的喜树碱衍生物的制备:



用相同于实施例23的方法处理CM-Dextran钠盐(CM度;0.5)(500mg)和实施例19中获得的10-(2'-(甘氨酰-甘氨酰-L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(50mg)得到所需的喜树碱衍生物(345mg)。10-(2'-(氨基乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(实施例2的化合物)在所需喜树碱衍生物中的含量,以380nm处的收光度为基准来计算,为4.1%。根据凝胶渗透色谱法(GPC)的分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量为169,000,且分配度(Mw/Mn)为1.4。

### 实施例26

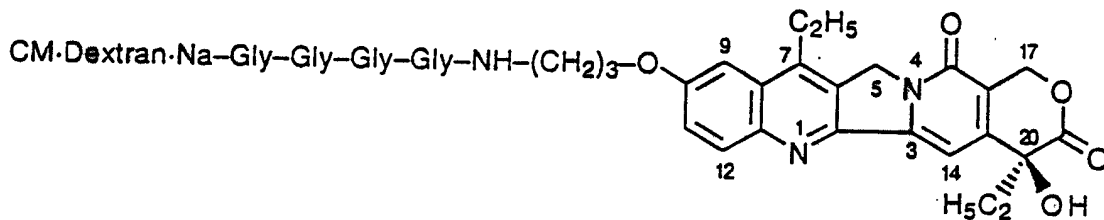
下述结构式的喜树碱衍生物的制备:



用相同于实施例23的方法处理 CM-Dextran钠盐 (CM度; 0.6) (1.0g) 和实施例18中获得的10-(3'-N-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸基-甘氨酸)-N-甲氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(100mg)得到所需的喜树碱衍生物(943mg)。10-(3'-(甲氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(实施例7的化合物)在所需喜树碱衍生物中的含量,以375nm处的收光度为基准来计算,为3.3%。根据凝胶渗透色谱法(GPC)的分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量为129,000,且分配度(Mw/Mn)为2.4。

### 实施例27

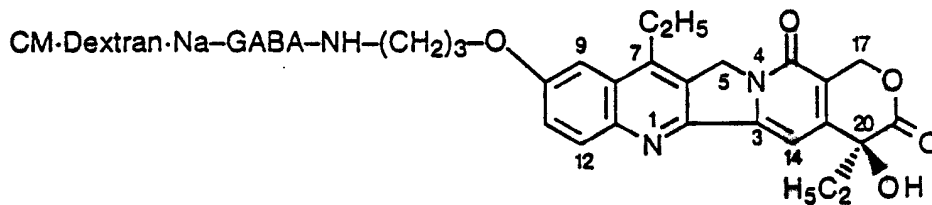
下述结构式的喜树碱衍生物的制备:



用相同于实施例22的方法处理 CM-Dextran 钠盐 (CM度; 0.5) (1.2g) 和实施例43中获得的10-(3'-(甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸--甘氨酸氨基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(160mg)得到所需的喜树碱衍生物浅黄色粉状配合物(1125mg)。10-(3'-(氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐在所需喜树碱衍生物中的含量,以380nm处的收光度为基准来计算,为5.3%。根据凝胶渗透色谱法(GPC)的分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量为155,000,且分配度(Mw/Mn)为1.46。

### 实施例28

下述结构式的喜树碱衍生物的制备:



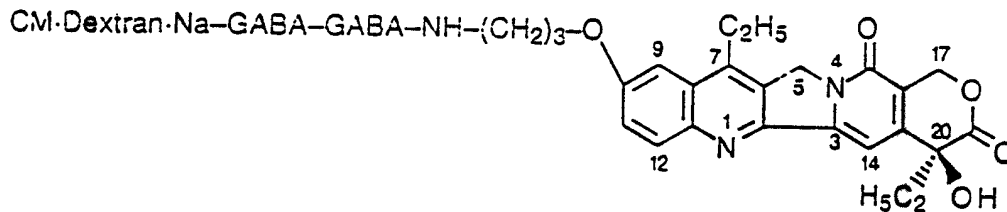
[GABA:  $\gamma$ -氨基丁酸]



用相同于实施例23的方法处理CM-Dextran钠盐(CM度;0.45)(1154mg)和实施例20中获得的10-(3'-( $\gamma$ -氨基丁酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(150mg)得到所需的喜树碱衍生物浅黄色粉末(1,100mg)。10-(3'-(氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(实施例1-(8-1)的化合物)在所需喜树碱衍生物中的含量,以380nm处的收光度为基准来计算,为2.9%。根据凝胶渗透色谱法(GPC)的分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量为149,000,且分配(Mw/Mn)为1.53。

### 实施例29

下述结构式的喜树碱衍生物的制备:



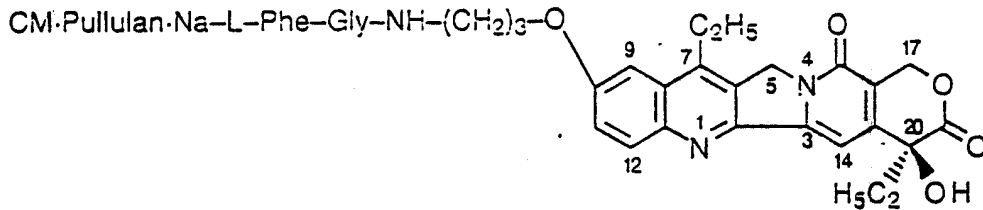
#### [GABA: $\gamma$ -氨基丁酸]

在搅拌下,将CM-Dextran钠盐(CM度;0.45)(1359mg)溶解在水(80ml)中,并在冰冷却下,向其中加入实施例21中获得的10-(3'-{(N-( $\gamma$ -氨基丁酰基)- $\gamma$ -氨基丁酰基)氨基}丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(135mg)。向混合物中接连加入DMF(45ml)和EEDQ(2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉)(2755mg),在室温度下,将混合物搅拌16小时,然后,倒入乙醇(600ml)中,并向其中加入3M氯化钠水溶液(3ml)。用离心分离收集沉淀,然后将沉淀溶解在水(150ml)中,和通过阳离子交换柱(AGMP-50,Na-型,由Bio-Rad, Laboratories, Ltd制造)。合并主要馏分,在过滤器(0.22 $\mu$ m)上过滤,通过使用乙醇(4倍体积)和3M氯化钠水溶液使其沉淀而纯化。将沉淀物溶解在水中,然后在过滤器上进行过滤和用乙醇再使其沉淀。接连用90%乙醇、99.5%乙醇、丙酮、和乙醚洗涤所得的沉淀,并在减压下干燥得到所需的浅黄色粉末状的喜树碱衍生物(1,254mg)。10-(3'-(氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(实施例1-(8-1)的化合物)在所需喜树碱衍生物中的

含量，以380nm处的收光度为基准来计算，为4.9%。根据凝胶渗透色谱法(GPC)的分析，所需喜树碱衍生物的平均分子量为147,000，且分配度(Mw/Mn)为1.63。

### 实施例30

下述结构式的喜树碱衍生物的制备：



[CM. Pullutan. Na: 羧基甲基出芽短梗孢糖钠盐]

用相同于实施例23的方法处理CM. Pullulan钠盐(CM度; 0.5) (616mg)和实施例11中获得的10-(3'-(L-苯基丙氨酰基-甘氨酰氨基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(63mg)得到所需的喜树碱衍生物浅黄色粉末(1100mg)。10-(3'-(氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(实施例1-(8-1)的化合物)在所需喜树碱衍生物中的含量，以380nm处的收光度为基准来计算，为4.7%。根据凝胶渗透色谱法(GPC)的分析，所需喜树碱衍生物的平均分子量为190,000，且分配(Mw/Mn)为1.8。

### 实施例31

10-(3'-(羟基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备：

(1) 5-(3'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙氧基)-2-硝基苯甲醛的制备：

5-羟基-2-硝基苯甲醛二甲乙缩醛(5.33g)干DMF(50ml)中，并向其中加入碳酸钠(6.91g)、碘化钠(7.5g)，在70℃下，将混合物搅拌22小时。向混合物中添加乙酸乙酯，用过滤除去不溶物。滤液在减压下浓缩，用硅胶柱色谱法纯化残留物得到浅黄色油状的5-(3'-(羟基丙氧基)-2-硝基苯甲醛二甲乙缩醛(6.39g)。

产率：93%

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta^{\text{TMS}}$ =1.60 (1H, t, J=5Hz), 2.08 (2H, 五重峰, J=6Hz), 3.44 (6H, s), 3.87 (2H, q, J=6Hz), 4.22 (2H, t, J=6Hz), 6.01 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.31 (1H, d, J=3Hz), 7.97 (1H, dd, J=9Hz)

将5-(3'-羟基丙氧基)-2-硝基苯甲醛二甲乙缩醛(6.35g)加入到70%乙酸中,并在60℃下,将混合物搅拌1.5小时。减压浓缩混合物,用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤残留物、干燥、减压浓缩。将残留物溶解在干DMF(50ml)中,并向其中加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(4.55g)和咪唑(3.42g),在室温下,将混合物搅拌2小时。减压浓缩混合物,用硅胶柱色谱法纯化残留物得到浅黄色油状的5-(3'-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2-硝基苯甲醛(5.82g)。

产率: 73%

IR(纯):  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  = 1,700

质谱:  $m/z$  = 340 [(M+H)<sup>+</sup>]

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta^{\text{TMS}}$ =0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.03 (2H, 五重峰, J=6Hz), 3.80 (2H, t, J=6Hz), 4.22 (2H, t, J=6Hz), 7.14 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.33 (1H, d, J=3Hz), 8.16 (1H, d, J=9Hz), 10.49 (1H, s)

(2) 1-{5'-(3''-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮的制备:

将5-(3'-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2-硝基苯甲醛(5.80g)溶解在干THF(35ml)中。在搅拌下,在干冰-丙酮浴中,向其中添加乙烯基溴化镁(1.7当量)在THF中的溶液。将混合物搅拌2小时,并向其中加入5%盐酸(30ml)。在室温下,搅拌混合物,用乙酸乙酯萃取,用硅胶柱色谱法纯化得到1-{5'-(3''-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-醇(5.02g)。

产率: 80%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  = 3,420

质谱:  $m/z = 390 (M+Na^+)$

NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta^{TMS}=0.04$  (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.00 (2H, 五重峰,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.67 (1H, brs), 3.80 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.24 (1H, dd,  $J=10.5\text{Hz}$ ,  $1.5\text{Hz}$ ), 5.41 (1H, dd,  $J=17\text{Hz}$ ,  $1.5\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, ddd,  $J=17\text{Hz}$ ,  $10.5\text{Hz}$ ,  $1.5\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

将1-{5'-(3''-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-醇 (4.98g) 溶解在氯仿 (140ml) 中, 并向其中添加活性二氧化锰 (36g), 在搅拌下, 将混合物加热6小时。用过滤除取不溶物, 浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化残留物得到1-{5'-(3''-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮 (2.87g)。

产率: 58%

IR (液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 1,680$

质谱:  $m/z = 364 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.01$  (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.93 (2H, 五重峰,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.75 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.22 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.85 (1H, d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}$ ,  $10.5\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(3) 10-(3'-(羟基丙氧基)-7-乙基-(2S)-喜树碱的制备:

将1-{5'-(3''-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮 (765mg) 溶解在乙醇 (10ml) 中, 并向其中添加10%钨-碳 (156mg), 在室温和氢气大气压力下, 搅拌混合物。用过滤除去催化剂, 减压浓缩滤液。残留物溶解在乙醇 (20ml) 中, 然后, 向其中添加(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃[3,4-f]吡啶-3,6,10(4H)-三酮 (220mg) 和对甲苯磺酸 (32mg), 并回流混合物。在反应完成之后, 减压浓缩混合物, 用硅胶柱色谱法纯化残留物得到浅黄色粉末状的7-乙基-10-(3'-(羟基丙氧基)-(2S)-喜树碱 (343mg)。

M. p. : 233.5-234.5°C

产率：91%

IR(液体石蜡)： $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,380, 1,750, 1,645$

质谱： $m/z = 451 (M+H^+)$

NMR(300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.39$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.76-1.95 (2H, m), 1.97 (1H, 五重峰,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.17 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, dt,  $J=6.5\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 4.26 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.62 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.25 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 8.05 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ )

### 实施例32

10-(2'-(羟基乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

(1) 1-{5'-(2''-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮的制备:

用相同于实施例31-(1)和(2)的方法获得1-{5'-(2''-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮。

IR(液体石蜡)： $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1,680$

质谱： $m/z = 352 (M+H^+)$

NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.09$  (6H, s), 0.90 (9H, s), 3.99 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.84 (1H, d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 6.01 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}, 11\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=10\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 10-(2'-(羟基乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

用相同于实施例31-(3)的方法获得 10-(2'-(羟基乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱。

M. p. : 251-254 °C

IR(液体石蜡)： $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,470, 1,730, 1,655$

质谱： $m/z = 436 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.80-1.93 (2H, m), 3.17 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.33 (2H, q,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.96 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.27 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.49-7.51 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

### 实施例 33

10-[2'-(2''-羟基乙氧基)乙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

(1) 1-{5'-(2''-(2'''-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙氧基)乙氧基)}-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮的制备:

用相同于实施例 31-(1) 和 (2) 的方法获得 1-{5'-(2''-(2'''-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙氧基)乙氧基)}-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮。

IR(液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 1,680$

质谱:  $m/z = 396$  ( $M+H^+$ )

NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta^{TMS}=0.06$  (6H, s), 0.89 (9H, s), 3.62 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.75 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.87-3.92 (2H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 5.83 (1H, d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 6.01 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 10-[2'-(2''-羟基乙氧基)乙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

用相同于实施例 31-(3) 的方法从 1-{5'-(2''-(2'''-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙氧基)乙氧基)}-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮获得 10-[2'-(2''-羟基乙氧基)乙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱。

M. p.: 230-231.5°C (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 1,735, 1,655$

质谱:  $m/z = 481$  ( $M+H^+$ )

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.79-1.94 (2H, m), 3.18 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.55 (4H, m), 3.86 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.63 (1H, brs), 5.27 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.48-7.54 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

### 实施例34

10-(3'-(L-丙氨酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(2S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 1-[5'-(3''-羟基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙-1-酮的制备:

将 1-{5'-(3''-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮(实施例31-(2)的化合物)与THF(20ml)及50%乙酸水溶液(30ml)相混合,并在室温下将混合物搅拌过夜。减压浓缩反应溶液,用硅胶柱色谱法纯化残留物得到1-[5'-(3''-羟基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙-1-酮(1.26g)。

产率: 95%

IR(纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,420, 1,675$

质谱:  $m/z = 251 (M^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 2.08$  (3H, m), 3.86 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.89 (1H, d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 1-[5'-(3''-叔丁基羰基-L-丙氨酰氧基-丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙-1-酮制备:

将1-[5'-(3''-羟基丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙-1-酮(1.22g)和叔丁氧基羰基-L-丙氨酸(2.76g)溶解在THF(50ml)中,并在搅拌和冰冷却下,向其加入DCC(3.01g)。混合物在室温下反应,过滤反应溶液,减压浓缩,用硅胶柱色谱法纯化残留物得到1-[5'-(3''-叔丁基羰基-L-丙氨酰氧基-丙氧基)-2'-硝基苯基]-2-丙-1-酮(1.19g)。

产率: 58%

IR(纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,370, 1,740, 1,715$

质谱:  $m/z = 423 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.38$  (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 2.19 (2H, 五重峰,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.27-4.42 (3H, m), 4.98 (1H, m), 5.85 (1H, d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}, 11\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(3) 10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-丙氨酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

将1-{5'-[3''-(叔丁基羰基-L-丙氨酰氧基)丙氧基]-2'-硝基苄基}-2-丙-1-酮(1.17g)溶解在乙醇(30ml)中,并向其中添加10%钨-碳(206mg),在室温和氢气大气压力下,搅拌混合物。用过滤除去催化剂,减压浓缩滤液。残留物溶解在乙醇(30ml)中,然后,向其中添加(4S)-7,8-二氢-4-乙基-4-羧基-1H-吡喃[3,4-f]吡啶-3,6,10(4H)-三酮(290mg)和对甲苯磺酸(10mg),并回流混合物。在反应完成之后,减压浓缩混合物,用硅胶柱色谱法纯化残留物得到浅黄色粉末状的10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-丙氨酰氧基)丙氧基)-7-乙基--(20S)-喜树碱(257mg)。

M. p.: >180°C

产率: 38%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,280, 1,760, 1,715, 1,660$

质谱:  $m/z = 622 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{TMS} = 0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.25 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.35 (9H, s), 1.78-1.95 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 3.19 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.28-3.34 (2H, m), 4.20-4.37 (3H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.48-7.54 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ )

(4) 10-(3'-(L-丙氨酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-丙氨酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱(240mg)溶解在二噁烷中,并在搅拌和冰冷却下,向其中添加盐酸-二噁烷(4ml)。在反应完成之后,向反应混合物中添加二异丙醚(30ml)。用过滤收集沉淀得到浅黄色粉末状的10-(3'-(L-丙氨酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐(183mg)。

产率: 87%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,375, 1,750, 1,660$

质谱:  $m/z = 522 [(M-Cl^-)^+]$



NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}$ =0.88 (3H, t,  $J$ =7.5Hz), 1.32 (3H, t,  $J$ =7.5Hz), 1.44 (3H, t,  $J$ =7Hz), 1.76-1.94 (2H, m), 2.20 (1H, 五重峰,  $J$ =6Hz), 3.20 (2H, q,  $J$ =7.5Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 4.34 (2H, t,  $J$ =6Hz), 4.40 (2H, t,  $J$ =6Hz), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J$ =10Hz), 8.52-8.73 (3H, m)

### 实施例 35

10-(2'-(L-丙氨酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 1-{5'-(2''-(叔丁氧基羰基-L-丙氨酰氧基)乙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮的制备:

用相同于实施例 34-(1) 和 (2) 的方法获得 1-{5'-(2''-(叔丁氧基羰基-L-丙氨酰氧基)乙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮。

IR (液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$  = 3, 370, 1, 750, 1, 715

质谱:  $m/z$  = 409 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta^{TMS}$ =1.39 (3H, d,  $J$ =7.5Hz), 1.43 (9H, s), 4.29-4.35 (3H, m), 4.53 (2H, brt), 5.00 (1H, br), 5.85 (1H, d,  $J$ =17Hz), 6.03 (1H, d,  $J$ =10.5Hz), 6.63 (1H, dd,  $J$ =17.5Hz, 10.5Hz), 6.84 (1H, d,  $J$ =3Hz), 7.06 (1H, dd,  $J$ =9Hz, 3Hz), 8.18 (1H, d,  $J$ =9Hz)

(2) 10-(2'-(叔丁氧基羰基-L-丙氨酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

用相同于实施例 34-(3) 的方法获得 10-(2'-(叔丁氧基羰基-L-丙氨酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱。

M. p.: 114-120°C

IR (液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$  = 3, 320, 1, 750, 1, 660

质谱:  $m/z$  = 608 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.26 (3H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.35 (9H, s), 1.80-1.94 (2H, m), 3.19 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.99-4.10 (1H, m), 4.43-4.56 (4H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.49-7.53 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

(3) 10-(2'-(L-丙氨酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例34-(4)的方法获得10-(2'-(L-丙氨酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p.:  $> 180^\circ\text{C}$  (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,680, 1,750, 1,655$

质谱:  $m/z = 508 [(M-Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.45 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.80-1.94 (2H, m), 3.21 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.10-4.19 (1H, m), 4.50 (2H, m), 4.60-4.65 (2H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 8.56-8.68 (3H, m)

### 实施例36

10-{2'-[2''-(L-丙氨酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 10-{5'-[2''-(2'''-(叔丁氧基羰基-L-丙氨酰氧基)乙氧基)乙氧基]-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮的制备:

用相同于实施例34-(1)和(2)的方法获得10-{5'-[2''-(2'''-(叔丁氧基羰基-L-丙氨酰氧基)乙氧基)乙氧基]-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮。

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,385, 1,755, 1,690$

质谱:  $m/z = 453 (M+H^+)$

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta^{\text{TMS}}$ =1.38 (3H, d, J=7Hz), 1.44 (9H, s), 3.74-3.79 (2H, m), 3.85-3.90 (2H, m), 4.21-4.25 (2H, m), 4.29-4.35 (3H, m), 5.03 (1H, br), 5.84 (1H, d, J=17Hz), 6.02 (1H, d, J=11Hz), 6.62 (1H, dd, J=17.5Hz, 11Hz), 6.93 (1H, d, J=3Hz), 7.07 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 8.17 (1H, d, J=9Hz)

(2) 10-{2'-[2''-(叔丁氧基-L-丙氨酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

用相同于实施例34-(3)的方法获得10-{2'-[2''-(叔丁氧基-L-丙氨酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱。

M. p.: >164°C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  = 3,380, 1,750, 1,705, 1,655

质谱:  $m/z$  = 652 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (300 MHz, d<sub>5</sub>-DMSO):  $\delta^{\text{TMS}}$ =0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.22 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.37 (9H, s), 1.75-1.94 (2H, m), 3.18 (2H, q, J=7.5Hz), 3.73 (2H, t, J=7Hz), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 3.94-4.05 (1H, m), 4.10-4.35 (4H, m), 5.29 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=6Hz), 7.47-7.54 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=10Hz)

(3) 10-{2'-[2''-(L-丙氨酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例34-(4)的方法获得10-{2'-[2''-(L-丙氨酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p.: >180°C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  = 3,380, 1,760, 1,740, 1,660

质谱:  $m/z$  = 552 [(M-Cl<sup>-</sup>)<sup>+</sup>]

NMR (300 MHz, d<sub>5</sub>-DMSO):  $\delta^{\text{TMS}}$ =0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (3H, d, J=7Hz), 1.79-1.94 (2H, m), 3.19 (2H, q, J=7.5Hz), 3.78 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.00-4.15 (1H, m), 4.26-4.44 (4H, m), 5.29

(2H, s), 5.43 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=10Hz),  
8.52-3.70 (3H, m)

### 实施例 37

10-(3'-(L-丙酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(2S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 1-{5'-(3''-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮的制备:

用相同于实施例 34-(1)和(2)的方法获得1-{5'-(3''-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮。

IR(纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1,750, 1,700$

质谱:  $m/z = 471 (M+Na^+)$

NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta^{TMS} = 1.44 (9H, s), 1.81-2.30 (6H, m), 3.37-3.54 (2H, m), 4.13-4.37 (5H, m), 5.95 (1H, d, J=17.5Hz), 6.01 (1H, d, J=10.5Hz), 6.62 (1H, dd, J=17.5Hz, 10.5Hz), 6.82 (1H, d, J=3Hz), 7.05 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 8.17 (1H, d, J=9Hz)$

(2) 10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(2S)-喜树碱制备:

用相同于实施例 34-(3)的方法从1-{5'-(3''-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮获得浅黄色粉末状的10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(2S)-喜树碱。

M. p.: 136-139 °C

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,280, 1,755, 1,700, 1,660$

质谱:  $m/z = 648 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS} = 0.88 (3H, t, J=7.5Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 1.36 (9H, s), 1.74-1.94 (6H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 3.18 (2H, q, J=7.5Hz), 3.27-3.40 (2H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 4.24-4.37 (4H, m), 5.28 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=9Hz)$

(3) 10-(3'-(L-丙酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例34-(4)的方法从10-(3'-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱获得浅黄色粉末状的10-(3'-(L-丙酰氧基)丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,680, 1,750, 1,660, 1,620$

质谱:  $m/z = 548 [(M-C1^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.81-2.06 (6H, m), 2.19-2.34 (2H, m), 3.17-3.24 (4H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.34 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.42 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 9.00-9.20 (1H, m)

### 实施例38

10-(2'-(L-丙酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 1-{5'-(2''-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)乙氧基)}-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮的制备:

用相同于实施例34-(1)和(2)的方法获得1-{5'-(2''-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)乙氧基)}-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮。

IR(纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1,750, 1,700$

质谱:  $m/z = 435 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.44$  (9H, s), 1.86-2.29 (4H, m), 3.37-3.57 (2H, m), 4.25-4.35 (3H, m), 4.48-4.53 (2H, m), 5.85 (1H, d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 10-(2'-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱制备:

用相同于实施例34-(3)的方法获得10-(2'-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱。

M. p.: 203-205°C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1,755, 1,735, 1,685, 1,670, 1,610$

质谱:  $m/z = 634 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.38$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.37 (9H, s), 1.79-1.94 and 2.16-2.26 (6H, m), 3.19 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.29-3.40 (2H, m), 4.20-4.24 (1H, m), 4.45-4.56 (4H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.46-7.53 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ )

(3) 10-(2'-(L-丙酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例34-(4)的方法获得10-(2'-(L-丙酰氧基)乙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p.:  $> 170^\circ\text{C}$  (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,680, 1,750, 1,655$

质谱:  $m/z = 534 [(M-Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.80-2.09 and 2.23-2.35 (6H, m), 3.17-3.29 (4H, m), 4.40-4.47 (1H, m), 4.52 (2H, m), 4.62-4.69 (2H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 9.03-9.23 and 10.23-10.43 (2H, m)

### 实施例39

10-{2'-[2''-(L-丙酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

(1) 1-{5'-(2''-(2'''-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)乙氧基]乙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮的制备:

用相同于实施例34-(1)和(2)的方法获得1-{5'-(2''-(2'''-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)乙氧基]乙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮。

IR (纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1,750, 1,700$

质谱:  $m/z = 479 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}}$ =1.45 (9H, s), 1.79-2.30 (4H, m), 3.33-3.59 (2H, m), 3.77 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.37 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.19-4.26 (2H, m), 4.26-4.36 (3H, m), 5.34 (1H, d,  $J=18\text{Hz}$ ), 6.01 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, dd,  $J=18\text{Hz}$ , 11Hz), 6.95 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ , 3Hz), 8.17 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 10-{2'-[2''-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

用相同于实施例 34-(3) 的方法获得浅黄色粉末状的 10-{2'-[2''-(叔丁氧基羰基-L-丙酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱。

IR (液体石蜡):  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3, 370, 1, 750, 1, 700, 1, 655$

质谱:  $m/z = 678 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}}$ =0.88 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.37 (9H, s), 1.69-1.85 (4H, m), 1.79-1.94 (2H, m), 3.18 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.24-3.39 (2H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.12-4.21 (1H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 4.30-4.38 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.47-7.54 (2H, m), 8.07 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

(3) 10-{2'-[2''-(L-丙酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐的制备:

用相同于实施例 34-(4) 的方法获得 10-{2'-[2''-(L-丙酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱盐酸盐。

M. p.:  $> 170^\circ\text{C}$  (分解)

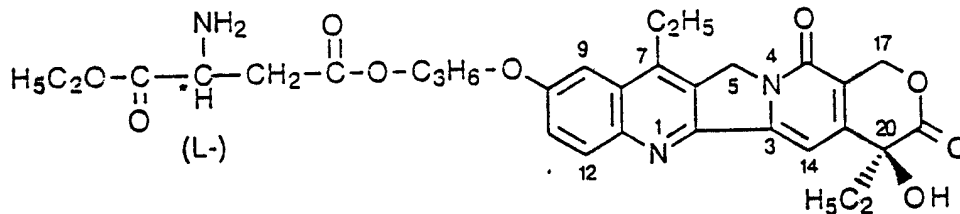
IR (液体石蜡):  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3, 370, 1, 750, 1, 660$

质谱:  $m/z = 578 [(M-Cl^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}}$ =0.88 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.79-2.32 (6H, m), 3.12-3.28 (4H, m), 3.79 (2H, m), 3.89 (2H, m), 4.28-4.46 (5H, m), 5.28 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.49-7.54 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 8.95-9.32 (2H, m)

### 实施例40

10-[3'-(0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基)丙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱  
(下述结构式的喜树碱衍生物)盐酸盐的制备:



(1) 1-{5'-(3''-(N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮的制备:

用相同于实施例34-(1)和(2)的方法获得浅黄色油状的1-{5'-(3''-(N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基)丙氧基)-2'-硝基苯基}-2-丙-1-酮。

IR(纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,370, 1,740, 1,715, 1,680$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.26$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 2.17 (2H, 五重峰,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.34 (1H, dd,  $J=16.5\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 2.97 (1H, dd,  $J=16.5\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.20 (4H, m), 4.29 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.53-4.57 (1H, m), 5.43 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.85 (1H, d,  $J=18\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, dd,  $J=18\text{Hz}, 11\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 10-[3'-(N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基)丙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备:

用相同于实施例34-(3)的方法获得10-[3'-(N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基)丙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱。

M. p.: 107-110°C

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,260, 1,750, 1,720, 1,660, 1,610$



质谱:  $m/z = 694 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.14 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.36 (9H, s), 1.80-1.94 (2H, m), 2.14 (2H, 五重峰,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.68 (1H, dd,  $J=16\text{Hz}, 8\text{Hz}$ ), 2.81 (1H, dd,  $J=16\text{Hz}, 6\text{Hz}$ ), 3.19 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.06 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.23-4.33 (1H, m), 4.37 (4H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.50-7.53 (2H, m), 8.07 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

(3) 10-[3'-(0-乙基-L- $\beta$ -天冬氨酰氧基)丙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱(下述结构式的喜树碱衍生物)盐酸盐的制备:

用相同于实施例34-(4)的方法获得10-[3'-(0-乙基-L- $\beta$ -天冬氨酰氧基)丙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱(下述结构式的喜树碱衍生物)盐酸盐。

M. p. :  $> 215^\circ\text{C}$  (分解)

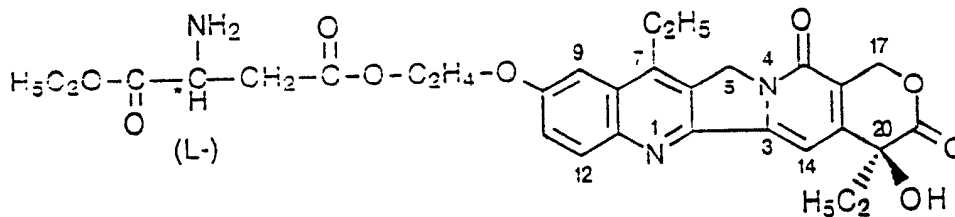
IR (液体石蜡):  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}} = 3,690, 1,750, 1,660, 1,620$

质谱:  $m/z = 594 [(M-Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.18 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.80-1.94 (2H, m), 2.18 (2H, 五重峰,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.00 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}, 6\text{Hz}$ ), 3.08 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}, 6\text{Hz}$ ), 3.20 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.16 (1H, m), 4.30 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.32 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.50-7.53 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.65-8.78 (3H, m)

#### 实施例41

10-[2'-(0-乙基-L- $\beta$ -天冬氨酰氧基)乙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱(下式的喜树碱衍生物)氯化物的制备



(1) 1- {5'- [2'' - (N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基) 乙氧基] -2'-硝基苯基} -2-丙烯-1-酮的制备

根据与实施例34-(1)和(2)中的相同方法得到1- {5'-2'' - (N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基) 乙氧基] -2'-硝基苯基} -2-丙烯-1-酮。

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,430, 1,720, 1,680$

质谱:  $m/z = 481 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.26$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 2.88 (1H, dd,  $J=17\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 3.02 (1H, dd,  $J=17\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, m), 4.48 (2H, m), 4.55-4.61 (1H, m), 5.45 (1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.85 (1H, d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 10- [2' - (N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基) 乙氧基] -7-乙基 - (20S) -喜树碱

根据与实施例34-(3)中的相同的方法得到10- [2' - (N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基) 乙氧基] -7-乙基 - (20S) -喜树碱。

M. p.: 111-114°C (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,310, 1,745, 1,720, 1,655, 1605$

质谱:  $m/z = 680 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5$ Hz), 1.15 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.31 (3H, t,  $J=7.5$ Hz), 1.37 (9H, s), 1.80-1.94 (2H, m), 2.72 (1H, dd,  $J=16$ Hz, 6Hz), 2.84 (1H, dd,  $J=16$ Hz, 6Hz), 3.20 (2H, q,  $J=7.5$ Hz), 4.07 (2H, q), 4.34-4.47 (5H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.29 (1H, d,  $J=9$ Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=10$ Hz)

### (3) 10-[2'-(0-乙基-L- $\beta$ -天冬氨酰氧基)乙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物的制备

根据与实施例34-(4)中的相同的方法得到10-[2'-(0-乙基-L- $\beta$ -天冬氨酰氧基)乙氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物。

M. p.:  $>160^\circ\text{C}$  (分解)

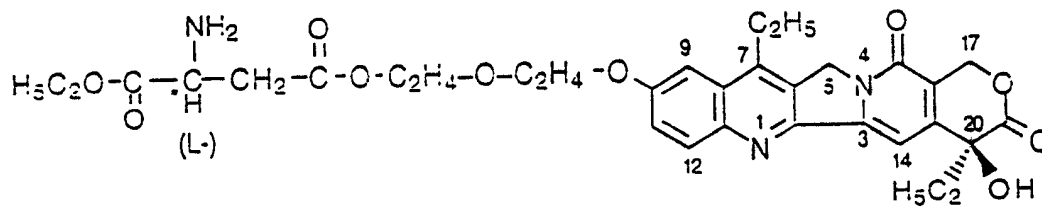
IR (液体石蜡):  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3,680, 1,750, 1,660, 1,615$

质谱:  $m/z = 580$  [(M-Cl) $^+$ ]

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5$ Hz), 1.19 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.32 (3H, t,  $J=7.5$ Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=17.5$ Hz, 6Hz), 3.12 (1H, dd,  $J=17.5$ Hz, 5.5Hz), 3.21 (2H, q,  $J=7.5$ Hz), 4.19 (2H, q,  $J=7.5$ Hz), 4.36 (1H, brm), 4.47-4.53 (4H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.51-7.54 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=10$ Hz), 8.67-8.80 (3H, m)

### 实施例42

10-{2'-[2''-(0-乙基-L- $\beta$ -天冬氨酰氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱(下式喜树碱衍生物)氢氯化物的制备:



(1) 1- {5'- [2'' - (2''') - (N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基)乙氧基]乙氧基}-2'-硝基苯基}-2-丙烯-1-酮的制备:

根据与实施例34-(1)和(2)中的相同的方法得到1- {5'- [2'' - (2''') - (N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基)乙氧基]乙氧基}-2'-硝基苯基}-2-丙烯-1-酮。

IR(纯):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,370, 1,740, 1,720, 1,680$

质谱:  $m/z = 525 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.26$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 2.85 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 3.01 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 3.75 (2H, m), 3.86-3.90 (2H, m), 4.22-4.31 (4H, m), 4.20 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.50-4.62 (1H, m), 5.51 (1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.84 (1H, d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 6.01 (1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 10- {2' - [2'' - (N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱的制备

根据与实施例34-(3)中相同的方法得到10- {2' - [2'' - (N-叔丁氧基羰基-0-乙基-L-β-天冬氨酸氧基)乙氧基]乙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱。

M. p.:  $> 164^\circ\text{C}$  (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,365, 1,750, 1,655$

质谱:  $m/z = 724 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.15 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.37 (9H, s), 1.79-1.94 (2H, m), 2.66 (1H, dd,  $J=16\text{Hz}$ ,  $6\text{Hz}$ ), 2.78 (1H, dd,  $J=16\text{Hz}$ ,  $6\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.87 (2H, m), 4.07 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, m), 4.30-4.39 (3H, m), 5.28 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.26 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.49-7.54 (2H, m), 8.07 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

(3) 10- $\{2' - [2'' - (O\text{-乙基-L-}\beta\text{-天冬氨酰氧基)乙氧基]乙氧基\}$ -7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物的制备

根据与实施例34-(4)中的相同方法得到10- $\{2' - [2'' - (O\text{-乙基-L-}\beta\text{-天冬氨酰氧基)乙氧基]乙氧基\}$ -7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物。

M. p. :  $> 170^\circ\text{C}$  (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3, 375, 1, 750, 1, 660$

质谱:  $m/z = 624 [(M-Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.19 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.79-1.94 (2H, m), 2.99 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}$ ,  $6\text{Hz}$ ), 3.08 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}$ ,  $6\text{Hz}$ ), 3.19 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.75 (2H, m), 3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.28-4.35 (5H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.66-8.82 (3H, m)

### 实施例43

7-乙基-10- $[3' - (\text{甘氨酰-甘氨酰-甘氨酰-甘氨酰氧基})\text{丙氧基}]$ -(20S)-喜树碱氢氯化物的:

(1) 7-乙基-10- $\{3' - (\text{叔丁氧基羰基-甘氨酰-甘氨酰-甘氨酰-甘氨酰氧基})\text{丙氧基}\}$ -(20S)-喜树碱的制备

根据与实施例8-(1)中的相同的方法由7-乙基-10- $[3' - (\text{氨基丙氧基})\text{丙氧基}]$ -(20S)-喜树碱氢氯化物(200mg)和叔丁氧基羰基-甘氨酰-甘氨酰-甘氨酰-

甘氨酸(2当量)黄色粉末得到7-乙基-10-[3'-(叔丁氧基羰基-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱(269mg)。

产率: 84%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,290, 1,750, 1,710, 1,650, 1,625$

质谱:  $m/z = 778 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3+d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 1.01$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 1.93 (2H, dq,  $J=7.5\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 2.01-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.47 (2H, m), 3.74 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.83-3.89 (6H, m), 4.22 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.24 (2H, s), 5.29 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 5.64 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 5.88 (1H, s), 6.55 (1H, m), 7.38 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 3\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, s), 7.85 (1H, t), 8.07 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.07-8.17 (3H, m)

(2) 7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱的氢氯化物的制备

根据与实施例8-(2)中的相同的方法从7-乙基-10-[3'-(叔丁氧基羰基-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱(261mg)黄色粉末得到7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物(237mg)。

产率: 99%

M. p.:  $> 190^\circ\text{C}$  (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,195, 1,750, 1,655, 1,615$

质谱:  $m/z = 678 [(M-Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.80-2.02 (4H, m), 3.20 (2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.31 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.84 (2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 8.01 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 8.14 (3H, br), 8.18 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )

#### 实施例44

7-乙基-10-{2'-[2''-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基)乙氧基]乙氧基}-(20S)-喜树碱氯化物的制备:

(1) 7-乙基-10-{2'-[2''-叔丁氧基羰基-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基)乙氧基]乙氧基}-(20S)-喜树碱的制备。

根据与实施例8-(1)中相同的方法从7-乙基-10-[2'-(2''-氨基乙氧基)乙氧基]-(20S)-喜树碱氯化物(400mg)和叔丁氧基羰基-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸甘氨酸(2当量)黄色固体得到7-乙基-10-{2'-[2''-叔丁氧基羰基-甘氨酸-甘氨酸-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基)乙氧基]乙氧基}-(20S)-喜树碱(550mg)。

产率: 79%

M. p.: > 160°C (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,300, 1,750, 1,655$

质谱:  $m/z = 898 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.36 (9H, s), 1.83-1.89 (2H, m), 2.78 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 10\text{Hz}$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.11-3.30 (8H, m), 3.29 (2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.84-3.37 (2H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 4.45-4.53 (1H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.00 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.14-7.25 (5H, m), 7.27 (1H, s), 7.52-7.55 (2H, m), 7.83 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )

(2) 7-乙基-10-{2'-[2''-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基)乙氧基]乙氧基}-(20S)-喜树碱氯化物的制备。

根据与实施例8-(2)中相同的方法从7-乙基-10-{2'-[2''-(叔丁氧基羰基-甘氨酸氨基)乙氧基]乙氧基}-(20S)-喜树碱(550mg)得到7-乙基-10-{2'-[2''-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基)乙氧基]乙氧基}-(20S)-喜树碱氯化物(334mg)黄色粉末。

产率: 65%

M. p.: > 165°C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3, 225, 1, 750, 1, 655$

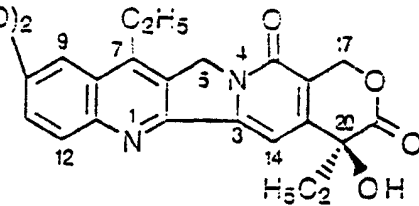
质谱:  $m/z = 798 [(M-Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta_{TMS} = 0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.26-1.34 (3H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.32 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 10\text{Hz}$ ), 3.06 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 5.5\text{Hz}$ ), 3.20 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.29 (2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.32-3.30 (6H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 4.51-4.58 (1H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.14-7.25 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.53-7.56 (2H, m), 7.94 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 8.14 (3H, br), 8.32 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )

#### 实施例45

下式的喜树碱衍生物的制备:

CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>



将CM-Dextran (CM-葡聚糖) 钠盐 (CM级; 0.5) (2.3g) 和在实施例44中得到的7-乙基-10-{2'-[2''-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸甘氨酸氨基)乙氧基]乙氧基}-(20S)-喜树碱氢氯化物 (310mg) 用与实施例22中相同的方法处理得到所需的喜树碱衍生物 (1.83g) 浅黄色粉末配合物。7-乙基-(2'-氨基乙氧基-乙氧基)-(20S)-喜树碱氢氯化物在所需喜树碱衍生物中的含量是1.6%, 该含量根据在380nm处的吸收计算。根据GPC分析, 所需喜树碱衍生物的平均分子量是200000, 其分布级别 ( $\mu w/Mn$ ) 是1.38。

#### 实施例46

7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物的制备:

(1) 7-乙基-10-{3'-叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸



### 酰氧基)丙氧基]-(20S)-喜树碱的制备

将7-乙基-10-(3'-羟基丙氧基)-(20S)-喜树碱(50g), 叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸(2当量)和催化量的4-二甲基氨基吡啶在干燥的二甲基甲酰胺(2.5ml)中混合, 向其中加入N, N'-二环己基碳二亚胺(3当量)。将混合物在室温下反应过夜, 用与实施例8-(1)中相同的方法处理得到7-乙基-10-[3'-(叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氧基)丙氧基]-(20S)-喜树碱(71mg)黄色粉末。

产率: 74%

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3, 300, 1, 750, 1, 660$

质谱:  $m/z = 869 (M+H^+)$

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 1.37 (9H, s), 1.80-1.94 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.72 (1H, dd,  $J = 14\text{Hz}, 10\text{Hz}$ ), 3.02 (1H, dd,  $J = 14\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.52-3.79 (4H, m), 3.88 (2H, dd,  $J = 6\text{Hz}, 2\text{Hz}$ ), 4.30 (4H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.50 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.98 (1H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.12-7.25 (5H, m), 7.27 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 7.38 (1H, t,  $J = 5\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J = 9.5\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, t,  $J = 5\text{Hz}$ )

### (2) 7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氧基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物

根据与实施例8-(2)中相同的方法从7-乙基-10-[3'-(叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氧基)丙氧基]-(20S)-喜树碱(58mg)得到7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氧基)]-(20S)-喜树碱氢氯化物(39mg)黄色粉末。

产率: 72%

M. p.:  $> 167^\circ\text{C}$  (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3, 285, 1, 745, 1, 655$

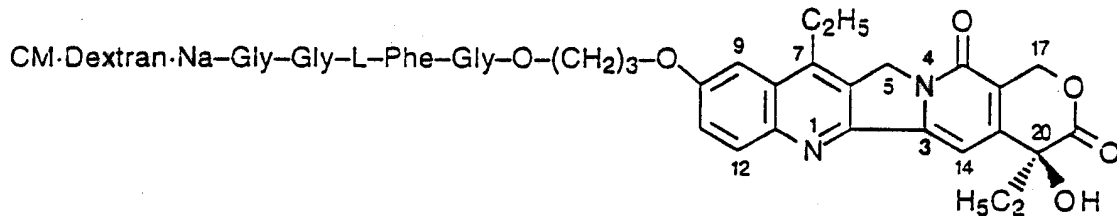
质谱:  $m/z = 769 [(M-Cl^-)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_5$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 1.80-1.93 (2H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.72 (1H, dd,  $J = 14\text{Hz}, 10\text{Hz}$ ), 3.02 (1H, dd,  $J = 14\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, q,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.54-3.92 (6H, m), 4.31

(4H, t, J=6Hz), 4.51-4.59 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.13-7.22 (5H, m),  
7.27 (1H, s), 7.51-7.56 (2H, m), 8.03 (3H, br), 8.09 (1H, d, J=9.5Hz), 8.35 (1H,  
d, J=9Hz), 8.51 (1H, t, J=5.5Hz), 8.60 (1H, t, J=6Hz)

#### 实施例47

下式喜树碱衍生物的制备:



将CM-Dextran 钠盐 (CM-葡聚糖钠盐) (CM级; 0.5) (250mg) 和由实施例 46 中得到的 7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氧基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氧化物 (33mg) 根据与实施例 22 中的相同的方法处理得到所需的喜树碱衍生物 (196mg) 浅黄色粉末状配合物。在所需喜树碱衍生物中 7-乙基-10-(3'-羟丙氧基)-(20S)-喜树碱的含量是 3.6%, 该含量基于在 380nm 处的吸收计算。根据 GPC 分析, 所需喜树碱衍生物的平均分子量是 182000, 其分布级 ( $\mu w/Mn$ ) 是 1.48)

#### 实施例48

10-(4'-氨基丁氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氧化物的制备:

根据与实施例 1 中相同的方法得到 10-(4'-氨基丁氧基)-7-乙基 (20S)-喜树碱氢氧化物黄色粉末。

M. p.: > 200°C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3,410, 1,745, 1,655, 1,615$

质谱:  $m/z = 464 [(M-C1)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.32 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.77-1.93 (6H, m), 2.90 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 3.20 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 4.24 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.50-7.53 (2H, m), 8.00 (3H, br), 8.09 (1H, d,  $J = 10$  Hz)

#### 实施例 49

10-(4'-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基丁氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物的制备:

根据如与实施例 11-(1) 和实施例 80(2) 中的相同方法得到 10-(4'-甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基丁氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物黄色粉末。

M. p.:  $> 156^\circ\text{C}$  (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 3, 270, 1, 745, 1, 655, 1, 615$

质谱:  $m/z = 782 [(M-C1)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.31 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.60-1.94 (6H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 3.07 (1H, dd,  $J = 14$  Hz, 5 Hz), 3.15-3.23 (4H, m), 3.73-3.90 (6H, m), 4.22 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 4.50-4.58 (1H, m), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.17-7.27 (5H, m), 7.28 (1H, s), 7.50-7.53 (2H, m), 7.87 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 8.07-8.12 (4H, br), 8.39 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 8.60 (1H, t,  $J = 6$  Hz)

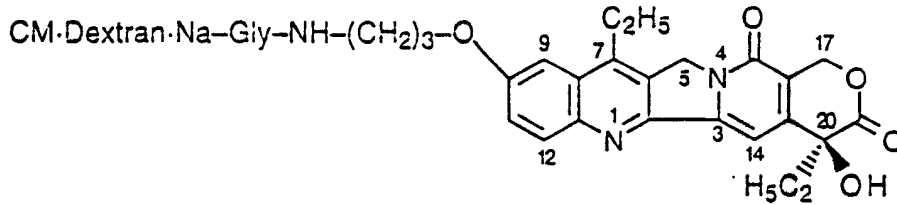
#### 实施例 50

10-{3'-[N-(甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸)-N-甲基氨基]丙氧基}-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物的制备:

根据与实施例 8 中相同的方法得到 10-{3'-[N-(甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸)-N-甲基氨基]-丙氧基}-7-乙基(20S)-喜树碱氢氯化物。

#### 实施例 51

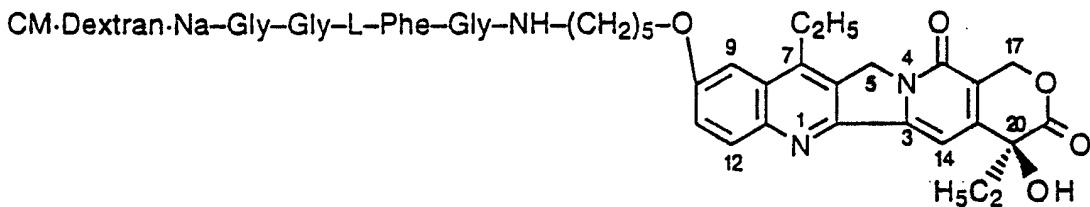
下式喜树碱衍生物的制备:



将CM-Dextran钠盐(CM级; 0.45)(1,116mg)和在实施例9中得到的7-乙基-10-[3'-(甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物(95mg)根据与实施例23中相同的方法处理得到所需的喜树碱衍生物(1,117mg)浅黄色粉末。在所需喜树碱衍生物中10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物(实施例1-(8-1)的化合物)的含量是4.8%,该含量根据在380nm处的吸收计算。根据GPC分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量是143,000,其分布级(Mw/Mn)是1.53。

#### 实施例52

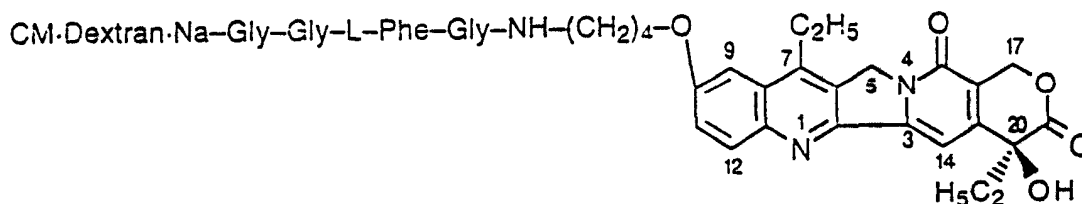
下式喜树碱衍生物的制备:



将CM-Dextran钠盐(CM级; 0.64)(1,400mg)和在实施例17中得到的10-[5'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基)戊氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物(182mg)根据与实施例23中的相同方法处理得到所需喜树碱衍生物(1,330mg)浅黄色粉末。在所需喜树碱衍生物中的10-(5'-氨基戊氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物(实施例3化合物)的含量是3.4%,该含量根据在377nm处的吸收计算。根据GPC分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量是193,000,其分布级(Mw/Mn)是1.56。

#### 实施例53

下式喜树碱衍生物的制备:

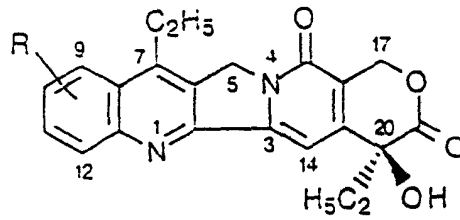


将CM-Dextran钠盐(CM级; 0.64) (1,400mg)和在实施例49中得到的10-[4'-(甘氨酸-甘氨酸-L-苯基丙氨酸-甘氨酸氨基)丁氧基]-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物(182mg)根据与实施例23中相同的方法处理得到所需喜树碱衍生物(1,390mg)浅黄色粉末。在所需喜树碱衍生物中的10-(4'-氨基丁氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物(实施例48化合物)的含量是3.8%,该含量根据在377nm处的吸收计算。根据GPC分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量是181,000,其分布级(Mw/Mn)是1.76。

#### 实施例54-69

根据与实施例23或23中的相同的方法从列于表1中的相应的起始化合物得到列于表1中的喜树碱衍生物。

表 1



实施例 序号	起始化合 物的实施 例序号	R
54	8	10-CM-Dextran·Na-L-Tyr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
55	10	10-CM-Dextran·Na-L-Ser-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
56	12	10-CM-Dextran·Na-L-Phe-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-
57	13	9-CM-Dextran·Na-L-Phe-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
58	14	11-CM-Dextran·Na-L-Phe-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
59	15	10-CM-Dextran·Na-L-Tyr-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
60	34	10-CM-Dextran·Na-L-Ala-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
61	35	10-CM-Dextran·Na-L-Ala-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-
62	36	10-CM-Dextran·Na-L-Ala-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-
63	37	10-CM-Dextran·Na-L-Pro-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
64	38	10-CM-Dextran·Na-L-Pro-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-
65	39	10-CM-Dextran·Na-L-Pro-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-
66	40	10-CM-Dextran·Na-L-β-Asp(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
67	41	10-CM-Dextran·Na-L-β-Asp(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-
68	42	10-CM-Dextran·Na-L-β-Asp(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-
69	50	10-CM-Dextran·Na-Gly-L-Phe-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-

### 实施例70

7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物的制备:

根据与实施例11中的相同方法得到7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物。

M. p. : >181°C (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,300, 1,750, 1,660, 1,615$

质谱:  $m/z = 564 [(M-Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.80-1.93 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 3.79 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, brt), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.05-8.25 (3H, br), 8.21 (1H, brt), 8.71 (1H, brd)

### 实施例71

7-乙基-10-[3'-(D-苯基丙酰基-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物的制备:

根据与实施例11中的相同的方法得到7-乙基-10-[3'-(D-苯基丙酰基-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物黄色粉末。

M. p. : >180°C (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3,250, 1,745, 1,655, 1,610$

质谱:  $m/z = 654 [(M-Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.80-1.91 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.97 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$ ), 3.10 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 6\text{Hz}$ ), 3.15-3.29 (2H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=16\text{Hz}, 6\text{Hz}$ ), 3.80 (1H, dd,  $J=16\text{Hz}, 6\text{Hz}$ ), 4.09 (1H, m), 4.25 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.30 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.22-7.35 (6H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, brt), 8.25-8.42 (3H, br)

**实施例72**

7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱  
氯化物的制备:

根据与实施例11中相同的方法得到7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-  
甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氯化物黄色粉末。

M. p. : > 158 °C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3, 250, 1, 750, 1, 655, 1, 615$

质谱:  $m/z = 621 [(M-Cl)^+]$

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{\text{TMS}} = 0.88$  (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  
 $J=7\text{Hz}$ ), 1.80-2.20 (4H, m), 3.20 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.31 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.61 (2H,  
q,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.84 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.30  
(2H, s), 5.43 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.52 (1H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.19 (3H, br), 8.36 (1H, t,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 8.80 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )

**实施例73**

7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]  
-(20S)-喜树碱氯化物的制备:

根据与实施例11-(1)和实施例8-(2)中的相同的方法得到7-乙基-10-  
[3'-(甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱  
氯化物黄色粉末。

M. p. : > 186 °C (分解)

IR (液体石蜡):  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3, 220, 1, 745, 1, 655, 1, 615$

质谱:  $m/z = 735 [(M-Cl)^+]$



NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.83-1.91 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 3.16-3.34 (2H, mt), 3.30 (2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.74-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.31 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 8.18 (3H, br), 8.23 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.82 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )

#### 实施例74

7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-D-苯基丙酰基-甘氨酸氨基)丙氧基]-  
-(20S)-喜树碱氢氯化物的制备:

根据与实施例11-(1)和实施例8-(2)中的相同的方法制得7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-D-苯基丙酰基-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物黄色粉末。

M. p. :  $> 136^\circ\text{C}$  (分解)

IR(液体石蜡):  $\nu_{max} \text{ cm}^{-1} = 3, 220, 1, 745, 1, 655$

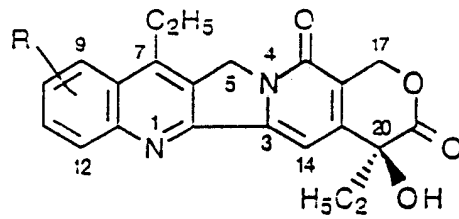
质谱:  $m/z = 768$  [(M-Cl)<sup>-</sup>]<sup>+</sup>

NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta^{TMS}=0.88$  (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.80-1.93 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 10\text{Hz}$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$ ), 3.14-3.24 (2H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.54-4.20 (6H, m), 4.25 (2H, brt), 4.48-4.58 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.13-7.27 (5H, m), 7.28 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.95 (1H, brt), 8.09 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.04-8.17 (3H, br), 8.35 (1H, brt), 8.39 (1H, brd), 8.59 (1H, brt)

#### 实施例75-78

根据与实施例8或11中的相同的方法从实施例1中得到的化合物得到列于表2中的化合物。

表 2

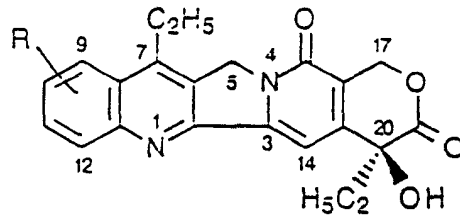


实施例序号	R
75	HCl·10-L-Leu-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
76	HCl·10-L-Tyr-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
77	HCl·10-L-Val-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
78	HCl·10-Gly-L-Phe-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-

### 实施例 79-80

根据与实施例 8 或 11 中的相同的方法从在实施例 4 或 5 中得到的化合物得到列于表 3 中的化合物。

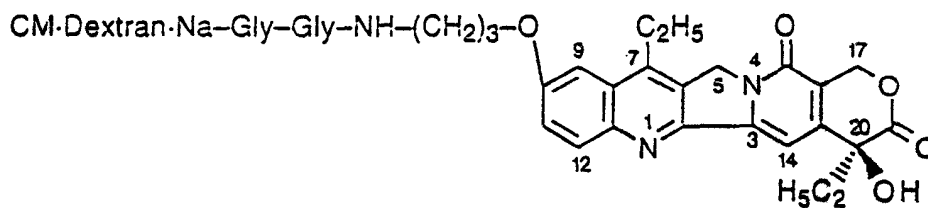
表 3



实施例序号	R
79	HCl-9-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
80	HCl-11-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-

## 实施例 81

下式喜树碱衍生物的制备:

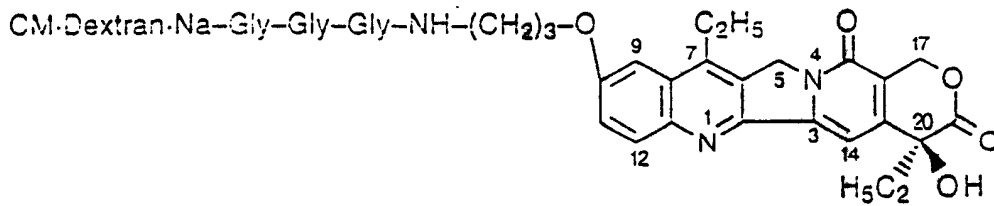


将CM-Dextran钠盐(CM级; 0.65)(2,220mg)和在实施例70中得到的7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物(222mg)根据与实施例23中的相同的方法处理得到所需喜树碱衍生物(2,310mg)浅黄色粉末。在所需喜树碱衍生物中10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物(实施例1-(8-1)的化合物)的含量是5.2%,该含量根据在380nm处的吸收计算。根据GPC分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量是166,000,其分布级(Mw/Mn)是1.55。

## 实施例 82

下式喜树碱衍生物的制备:

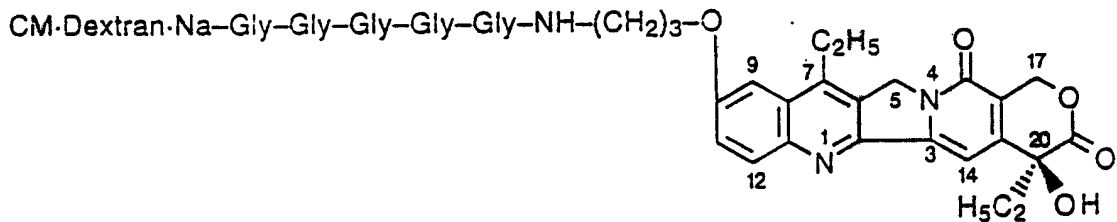




将CM-Dextran钠盐(CM级; 0.45)(2,000mg)和在实施例72中得到的 7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物(260mg)根据与实施例23中的相同的方法处理得到所需的喜树碱衍生物(1,901mg)浅黄色粉末。在所需喜树碱衍生物中10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物(实施例1-(8-1)的化合物)的含量是5.8%,该含量根据在380nm处的吸收计算。根据GPC分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量是138,000,其分布级(Mw/Mn)是1.51。

#### 实施例85

下式喜树碱衍生物的制备:



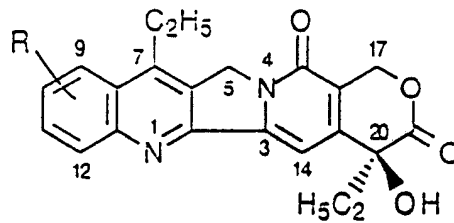
将CM-Dextran钠盐(CM级; 0.45)(1,640mg)和在实施例73中得到的 7-乙基-10-[3'-(甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸氨基)丙氧基]-(20S)-喜树碱氢氯化物(230mg)根据与实施例23中的相同的方法处理得到所需的喜树碱衍生物(1,700mg)浅黄色粉末。在所需喜树碱衍生物中10-(3'-氨基丙氧基)-7-乙基-(20S)-喜树碱氢氯化物(实施例1-(8-1)的化合物)的含量是4.7%,该含量根据在380nm处的吸收计算。根据GPC分析,所需喜树碱衍生物的平均分子量是149,000,其分布级(Mw/Mn)是1.50。

#### 实施例86-92

根据与实施例22或23中相同的方法从列于表4中的相应的起始化合物

得到列于表4中的化合物。

表 4



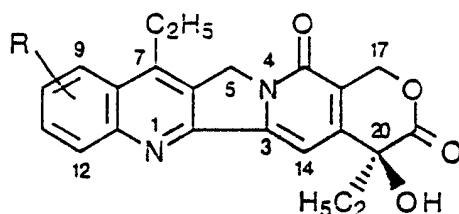
实施例 序号	起始化合 物的实施 例序号	R
86	77	10-CM-Dextran-Na-L-Val-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
87	75	10-CM-Dextran-Na-L-Leu-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
88	76	10-CM-Dextran-Na-L-Tyr-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
89	78	10-CM-Dextran-Na-Gly-L-Phe-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
90	16	10-CM-Pullulan-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
91	79	9-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
92	80	11-CM-Dextran-Na-Gly-Gly-L-Phe-Gly-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-

[CM-Pullulan-Na: 羧甲基出芽短梗孢糖钠盐 ]

## 实施例93-113

根据与实施例11中的相同方法从表5中所列的相应的起始化合物得到列于表5中的化合物。

表 5

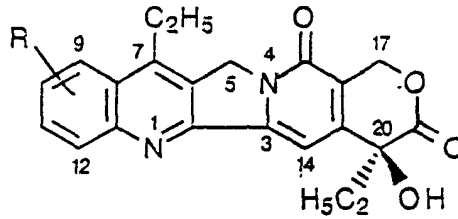


实施例序号	起始化合物的实施例序号	R
93	7	HCl·10-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
94	7	HCl·10-Gly-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
95	7	HCl·10-Gly-Gly-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
96	2	HCl·10-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
97	2	HCl·10-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
98	2	HCl·10-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
99	3	HCl·10-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
100	3	HCl·10-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
101	3	HCl·10-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
102	4	HCl·9-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
103	4	HCl·9-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
104	4	HCl·9-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
105	5	HCl·11-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
106	5	HCl·11-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
107	5	HCl·11-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
108	6	HCl·10-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
109	6	HCl·10-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
110	6	HCl·10-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
111	48	HCl·10-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
112	48	HCl·10-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
113	48	HCl·10-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-

## 实施例114-158

根据与实施例22或23中的相同方法从列于表6-8中的相应的起始化合物得到列于表6-8中的化合物。

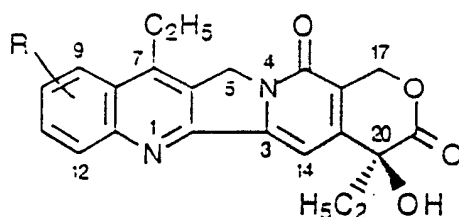
表 6



实施例 序号	起始化合 物的实施 例序号	R
114	70	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
115	72	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
116	43	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
117	93	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
118	93	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
119	94	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
120	94	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
121	95	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
122	95	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
123	96	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
124	96	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
125	97	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
125	97	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
127	98	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
128	98	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-

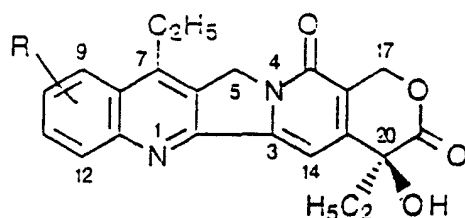


表 7



实施例 序号	起始化合 物的实施 例序号	R
129	99	10-CM·Dextran·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
130	99	10-CM·Pullulan·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
131	100	10-CM·Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
132	100	10-CM·Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
133	101	10-CM·Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
134	101	10-CM·Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
135	102	9-CM·Dextran·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
136	102	9-CM·Pullulan·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
137	103	9-CM·Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
138	103	9-CM·Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
139	104	9-CM·Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
140	104	9-CM·Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
141	105	11-CM·Dextran·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
142	105	11-CM·Pullulan·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
143	106	11-CM·Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
144	106	11-CM·Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-

表 8



实施例序号	起始化合物的实施例序号	R
145	107	11-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-
146	107	11-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-
147	108	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
148	108	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
149	109	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
150	109	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
151	110	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
152	110	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
153	111	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
154	111	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
155	112	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
156	112	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
157	113	10-CM-Dextran·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
158	113	10-CM-Pullulan·Na-Gly-Gly-Gly-Gly-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-

### 参考实施例1

(1) 将Dextran (Dextran T-110, 平均分子量为100,000 (经GPC分析), 由Pharmacia Biotech AB生产) (29g) 溶于水 (290ml) 中。在0-5 °C向溶液中加入硼氢化钠 (1.45g), 将混合物在5°C下搅拌过夜, 用乙酸调节反应混合物的pH值至pH5, 将混合物在室温下再搅拌3小时。用2N氢氧化钠调节混合物的pH值至pH7, 在剧烈搅拌下向其中加入乙醇 (1.2L)。将混合物放置, 不溶的物料沉淀。用倾析法除去上清液, 将残余物离心。将残余物溶于水 (0.5L) 中, 将混合物冻干得到白色粉末 (26.3g)。

(2) 将由此得到的白色粉末 (100g) 溶于水 (1,000ml), 在冰冷却下向其中加入氢氧化钠 (400g)。将混合物搅拌30分钟, 温热至室温。向混合物中滴加单氯乙酸 (220g) 的水溶液 (660ml), 将混合物在40°C搅拌18小时。将反应混合物冷至低于10°C, 用乙酸调节pH值至pH8-9。在剧烈搅拌下向反应混合物中加入甲醇 (8升), 不溶物料沉淀。过滤收集不溶物料并溶于纯水 (5L)。将溶液通过超滤作用脱盐。将残留溶液在减压下浓缩并过滤。向滤液中加入乙醇, 过滤收集沉淀物料, 用含水乙醇和丙酮洗涤, 在室温减压下干燥和在50°C下减压干燥得到羧甲基葡聚糖 (CM-dextran) 钠盐 (用中和滴定方法得到的羧甲基化程度; 0.45) (101g)。

### 参考实施例2-7

除了改变单氯乙酸的数量之外, 根据与参考实施例1中的相同的方法得到列于表9中的CM-Dextran钠盐。

表 9

参考实施例序号	CM-dextran 钠盐的羧甲基化程度 (中和滴定方法)
2	0.4
3	0.5
4	0.6
5	0.55
6	0.64
7	0.65

**参考实施例8**

将出芽短梗孢糖(平均分子量: 经GPC分析为150,000, 由Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc. 生产)用与参考实施例1中的相同的方法处理得到羧甲基出芽短梗孢糖(CM-pullulan)钠盐(经中和滴定的羧甲基化程度; 0.5)。