



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 88 1 02182 A

CN 88 1 02182 A

[43] 公开日 1988 年 12 月 28 日

[21] 申请号 88 1 02182

[22] 申请日 88.4.20

[30] 优先权

[32]87.4.21 [33]GB [31]8709353

[32]88.2.12 [33]GB [31]8803302

[71] 申请人 法米塔利亚·卡洛·泰巴公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 米歇尔·卡鲁索 安东尼诺·萨拉托
弗朗西斯科·安吉利亚 费德里科·阿
卡莫尼

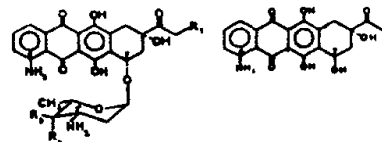
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐 跃

[54] 发明名称 4-脱甲氧基-4-氨基蒽环类的制备方法

[57] 摘要

制备抗肿瘤的蒽环苷(式 I)或其可药用酸加成盐的方法(式中 R₁~R₃ 的含义见说明书),其特征在
于用正定霉素酮衍生物(式 II)作为原料,其中 4-氨
基被保护。可将 4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素酮
(式 II)与用于制备它的中间体:4-脱甲氧基-4-氨基
-7-脱氧正定霉素酮(IX)重氮化,再进行温和还原,
分别生成 4-脱甲氧基正定霉素酮或 4-脱甲氧基
-7-脱氧正定霉素酮。可将 4-脱甲氧基正定霉素酮
转变成具有抗肿瘤作用的另一蒽环苷:4-脱甲氧基
正定霉素。

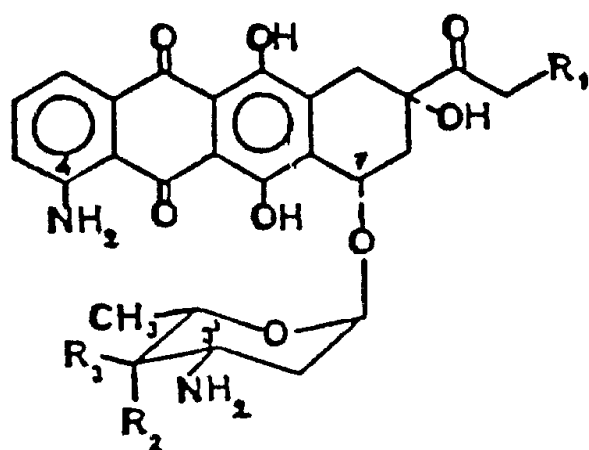


(I)

(II)

881A07563 / 20-616

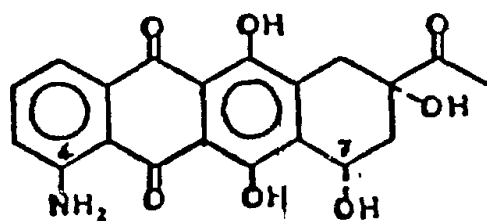
1 制备具有通式 (I) 的蒽环昔或其可作药用的与酸形成盐的方法，



I

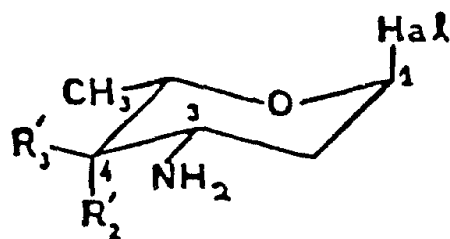
其中 R_1 代表氢原子或羟基， R_2 和 R_3 中的一个代表氢原子，另一个代表氢原子或羟基，该方法包括：

(i) 使正定霉素酮衍生物 (式 II) 的受保护衍生物与受保护的卤代糖 (式 III) 反应，并且从所得产品中脱去保护基，得到例如其中 R 为氢的蒽环昔 (式 I)



(II)

式 II 中 4-氨基是受保护的，



III

式Ⅲ中， R'_2 和 R'_3 中的一个代表氢原子，另一个代表氢原子或受保护的羟基，3-氨基是受保护的，并且 Hal 代表卤原子，

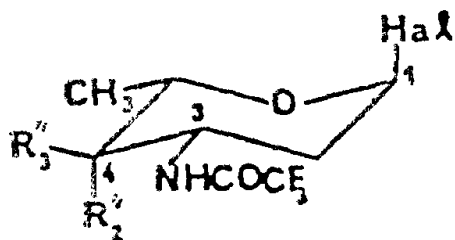
(ii) 如果需要，将上述苷(式 I) 转变成其可作药用的盐，

(iii) 如果需要，将上述苷(式 I) 或其可作药用的盐溴化，并且使所得的 14-溴衍生物水解，以便生成式(I) 相应的苷(其中 R_1 为羟基)

(iv) 如果需要，将上述式(I) 苷(其中 R_1 为羟基) 转变成其可作药用的盐。

2. 按照权利要求 1 的方法，其中正定霉素酮衍生物(II) 的受保护衍生物为 4-脱甲氧基-4- N-三氟乙酰氨基正定霉素酮。

3. 按照权利要求 1 或 2 的方法，其中受保护的卤代糖(式 III) 为式(IV) 受保护的卤代糖，



IV

其中 R''_2 和 R''_3 中的一个代表氢原子，另一个代表氢原子或三氟乙酰氧基，

Hal的定义同权利要求1。

4.按照权利要求2或3的方法，其中步骤(i)在三氟甲磺酸银存在下进行。

5.按照权利要求4的方法，其中4-脱甲氧基-4-N-三氟乙酰氨基正定霉素是溶解在无二氯甲烷中，并且反应是在5~10℃进行。

6.按照权利要求2~5任何一项的方法，其中保护基三氟乙酰基可以用弱碱水解脱去。

7.按照上述权利要求任何一项的方法，其中蒽环昔(式I)可以按步骤(ii)或(iv)以其盐酸盐形式分离。

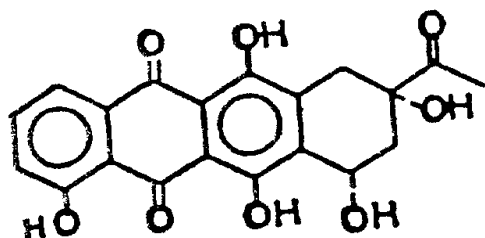
8.按照上述权利要求任何一项的方法，其中步骤(iii)中的水解是用甲酸钠进行的。

9.权利要求5所述的正定霉素酮衍生物(式II)或其受保护的衍生物，其中4-氨基被保护。

10.按照权利要求9所述的化合物，其中受保护的衍生物为4-脱甲氧基-4-N-三氟乙酰氨基-正定霉素酮。

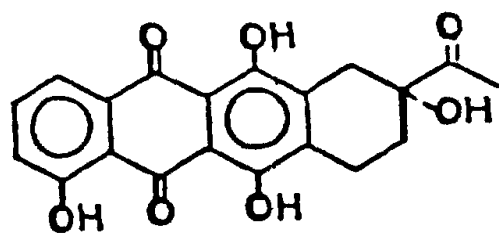
11.制备权利要求9所述的正定霉素酮衍生物(式II)或其受保护的衍生物的方法，该方法包括：

(a)通过氢解脱去洋红霉素酮(式V)的7- α -羟基，



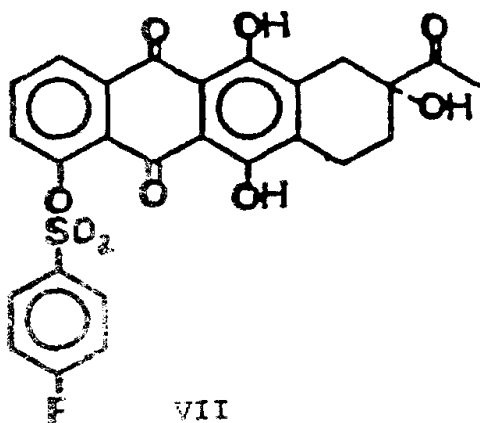
v

(b)使得到的4-脱甲基-7-脱氧正定霉素酮(式VI)与4-氟苯磺酰氯在N,N-二异丙基乙胺和催化量的4-二甲基氨基吡啶存在下反应，



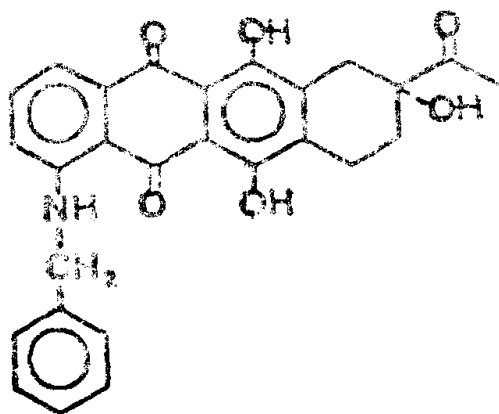
VI

(c) 使得到的4-脱甲氧基-4- O- [4-氟苯磺酰基] -7- 脱氧正定霉素酮(式VII)与苄胺反应,



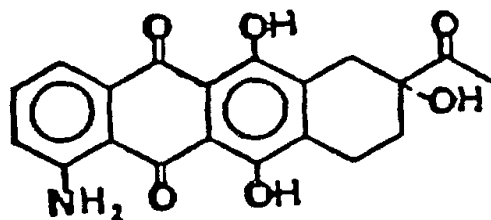
VII

(d) 通过催化氢化, 从得到的4-脱甲氧基-4-苄氨基-7-脱氧正定霉素酮(式VIII)脱去苄基,



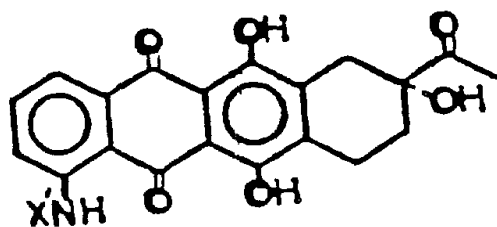
VIII

(e) 将得到的4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮(式IX)的4-氨基加以保护,



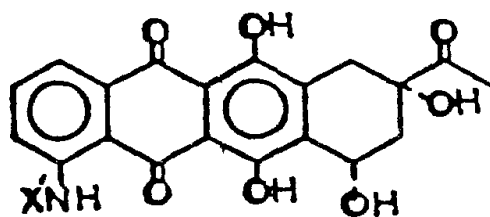
IX

(f) 重新引入7 α -羟基到生成的式(X)化合物中, 得正定霉素酮衍生物(式II)的受保护衍生物(式XI),



X

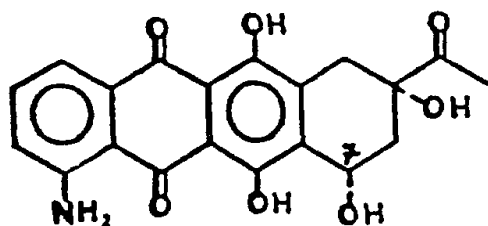
式X中, X' 代表氨基保护基,



XI

式XI中，X'的定义同上，

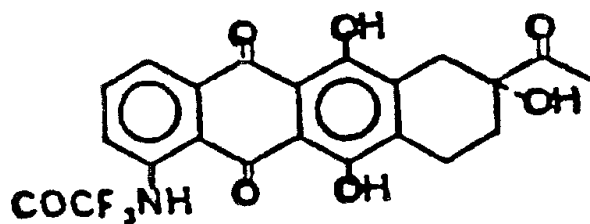
(g) 如果需要，从受保护的衍生物(式XI)中脱去4-氨基保护基，得到正定霉素酮衍生物(式II)；



II

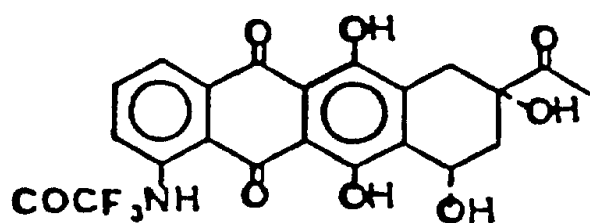
12. 按照权利要求11的方法，其中步骤(e)是通过用三氟乙酸酐处理而进行的。

13. 按照权利要求11或12的方法，其中步骤(f)可以这样进行：用乙二醇处理，以保护4-脱甲氧基-4-(受保护的氨基)-7-脱氧正定霉素酮(式XII)的13-酮基；将生成的化合物7-位溴化，使7-溴和13-缩酮基水解，得到



XII

4-脱甲氧基-4-N-三氟乙酰氨基正定霉素酮(式XIII)。

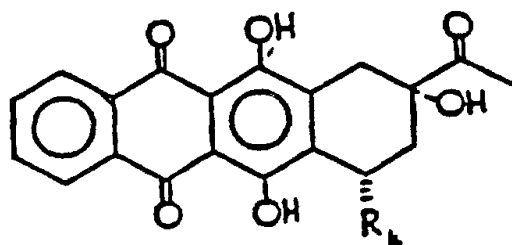


XIII

14. 权利要求11所述的4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮(IX)

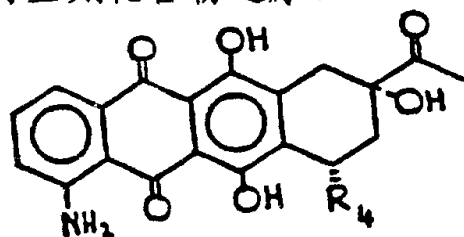
15. 制备权利要求11所述4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮(式IX)的方法,该方法包括完成权利要求11所规定的步骤(a)到(d)。

16. 制备4-脱甲氧基-7-脱氧正定霉素酮或4-脱甲氧基-正定霉素酮(式XI V)的方法,



XIV

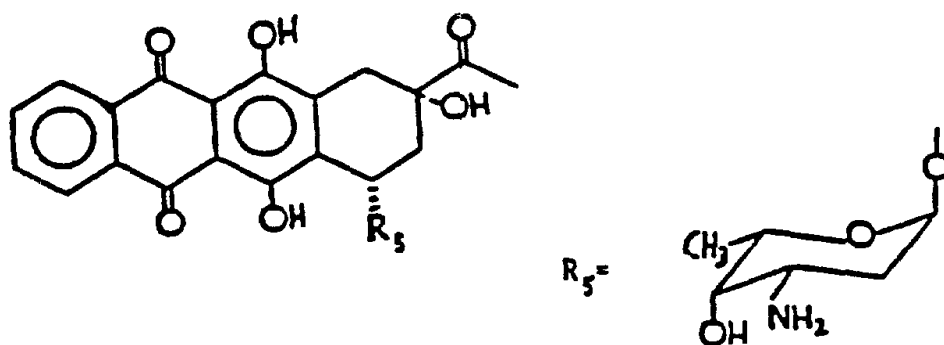
其中 R_4 代表氢或羟基,该方法包括使4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮或4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素酮(式XV)的4-氨基重氮化,并且在温和条件下使生成的重氮化合物还原,



XV

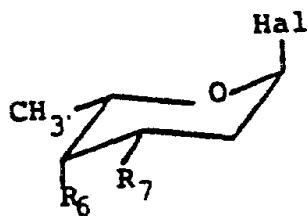
其中 R_4 的定义同上。

17. 制备4-脱甲氧基正定霉素(式XVI)或其可作药用的盐的方法,



该方法包括使4-脱甲氧基正定霉素酮(式XV, 其中R为羟基)与合适的糖衍生物反应, 并且如果需要, 可以将得到的4-脱甲氧基正定霉素转变成其可作药用的盐, 4-脱甲氧基正定霉素酮在权利要求16中以式(XV)表示, 其中 R_4 为羟基, 并且它可以按权利要求16所述的方法用4-脱甲氧基-4-氨基-正定霉素酮制备。

18. 按照权利要求17的方法, 其中糖衍生物具有式(XVII),



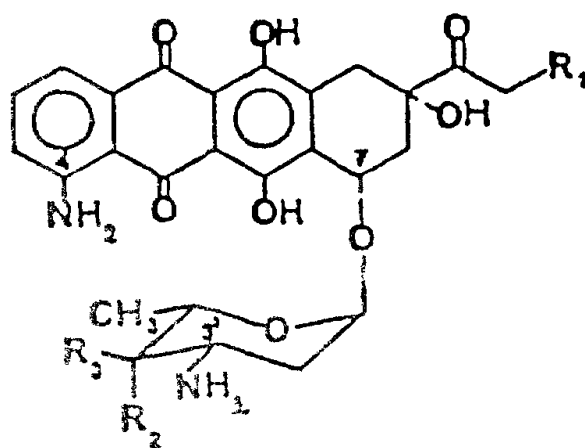
其中 Hal 代表卤原子， R_6 代表受保护的羟基， R_7 代表受保护的氨基，并在与4-脱甲氧基正定霉素酮反应之后脱去保护基。

19. 制备权利要求16所述的4-脱甲氧基正定霉素酮(式X IX, 其中 R_4 代表羟基)的方法, 该方法包括将权利要求16所述的4-脱甲氧基-7-脱氧正定霉素酮(式X IX, 其中 R_4 代表氢)的7-位溴化, 接着用碱或乙酸银处理, 或者进行甲醇解。

4-脱甲氧基-4-氨基 蒺环类
的制备方法

本发明是关于蒺环苷类、它们的制备方法、含有它们的药用组合物以及用于制备蒺环苷类的中间体。

本发明提供具有通式(I)的蒺环苷类及其可作药用的与酸形成的盐，



I

其中 R₁ 代表氢原子或羟基；R₂ 和 R₃ 中的一个代表氢原子，另一个代表氢原子或羟基。较好的盐为盐酸盐。式(I)化合物可以列出如下：

Ia: R₁ = R₃ = H; R₂ = OH

4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素

Ib: R₁ = R₂ = OH; R₃ = H

4-脱甲氧基-4-氨基阿霉素

Ic: R₁ = R₂ = H; R₃ = OH

4-脱甲氧基-4-氨基-4'-表-正定霉素

Id: R₁ = R₃ = OH; R₂ = H

4-脱甲氧基-4-氨基-4'-表-阿霉素

Ie: $R_1 = R_2 = R_3 = H$

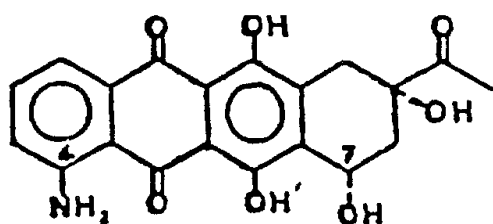
4-脱甲氧基-4-氨基-4'-脱氧正定霉素

If: $R_1 = OH; R_2 = R_3 = H$

4-脱甲氧基-4-氨基-4'-脱氧阿霉素

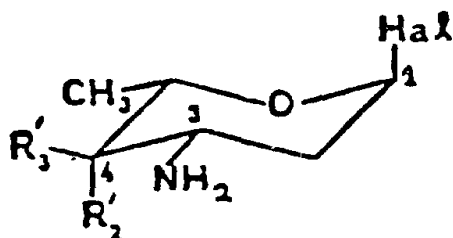
式(I)的苷类及其可作药用的与酸形成的盐可以用下述方法制备，该方法包括：

(i) 使正定霉素酮(daunomycinone)衍生物(式II)的受保护衍生物与受保护的卤代糖(式III)反应，并且从所得产物中脱去保护基，得到例如其中 R_1 为氢的式(I)蒽环苷，



II

式II中，4-氨基被保护，



III

式III中， R_2' 和 R_3' 中的一个代表氢原子，另一个代表氢原子或受保护的羟基；3-氨基被保护；Hal代表卤原子；

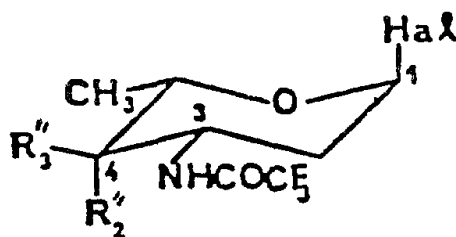
(ii) 如果需要，可以将上述式(I)苷转变成它的可作药用的盐；

(iii) 如果需要，可以使上述式(I)苷或其可作药用的盐溴化，并将

所得14- 溴衍生物水解，以便生成相应的式(I)苷(其中 R_1 为羟基)；

(iv)如果需要，可以将上述式(I)苷(其中 R_1 为羟基) 转变成它的可作药用的盐。

在步骤(i)中，正定霉素酮(daunomycinone) 衍生物(式II) 的受保护衍生物最好是4-脱甲氧基-4- N- 三氟乙酰氨基正定霉素酮。受保护的卤代糖最好为式(IV)受保护的卤代糖，



IV

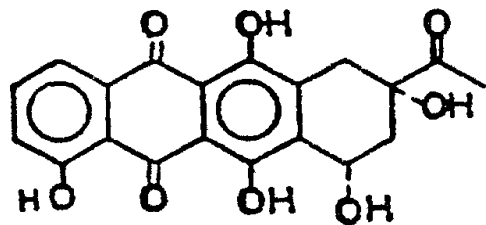
其中 R_2 和 R_3 中的一个代表氢原子，另一个代表氢原子或三氟乙酰氧基；Hal的定义同上。Hal最好为氯原子。

4-脱甲氧基-4- N- 三氟乙酰氨基正定霉素酮与受保护的卤代糖(IV) 的缩合反应可以在三氟甲磺酸银存在下进行。可以应用 U S- A-4107423 中所述的方法，得到(7 S,9 S) - O- 三氟乙酰基保护的 α - 苷衍生物。将4-脱甲氧基-4- N- 三氟乙酰氨基正定霉素酮溶于无水二氯甲烷中，并于5 ~ 10 $^{\circ}$ C 进行反应。用弱碱处理，可以除去N- 保护的三氟乙酰基。

R_1 为氢的式(I)萸环苷可以按步骤(ii)以其盐酸盐形式分离出。接着按 U S- A-4067969所述方法处理生成的4-脱甲氧基-4- 氨基正定霉素衍生物，得到步骤(iii) 所述相应的4-脱甲氧基-4- 氨基阿霉素。可用甲酸钠进行水解。在步骤(iv)中，生成的 R_1 为羟基的式(I)萸环苷最好以其盐酸盐的形式把它分离出来。

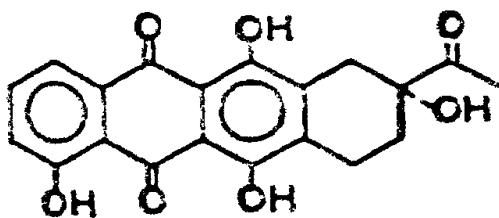
正定霉素酮衍生物(式II) 及其受保护的衍生物(其中4-氨基被保护) 也是本发明的内容。这些化合物可以按下述方法制备，该方法包括：

(a) 通过氢解除去式 (V) 洋红霉素酮 (Carminomycinone) 的7 α - 羟基,



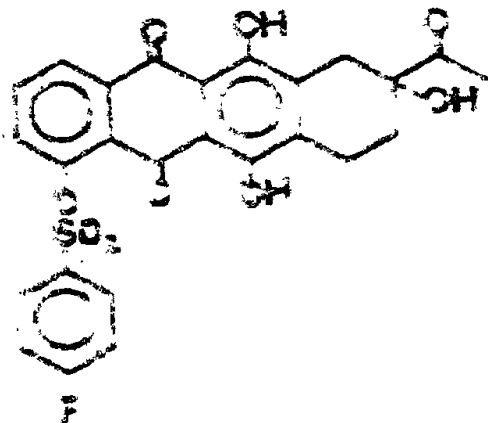
V

(b) 在 N, N- 二异丙基乙胺和催化量的4-二甲氨基吡啶存在下, 使生成的4-脱甲氧基-7- 脱氧正定霉素酮 (式 VI) 与4-氟苯磺酰氯反应,



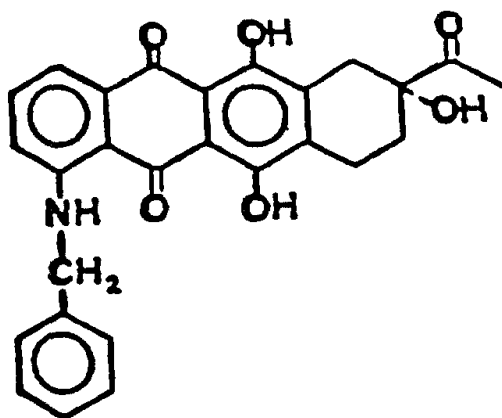
VI

(c) 使生成的4-脱甲氧基-4- O-[4-氟苯磺酰基] -7- 脱氧正定霉素酮 (式 VII) 与苄胺反应,



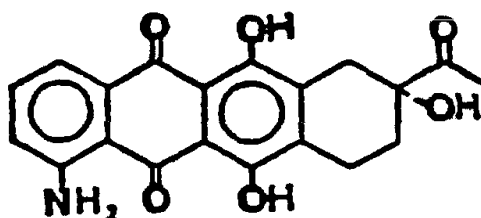
VII

(d) 通过催化氢化，从生成的4-脱甲氧基-4-苄氨基-7-脱氧正定霉素酮(式VIII)中脱去苄基；



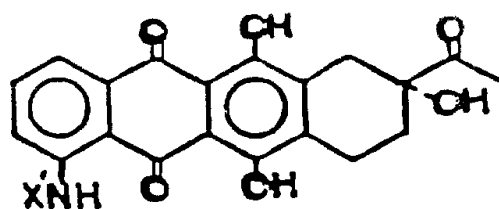
VIII

(e) 将得到的4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮(式IX)的4-氨基加以保护，



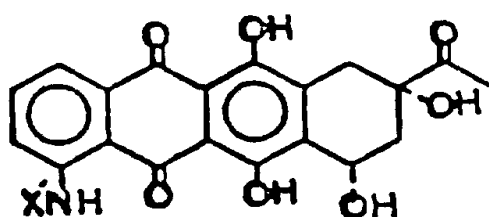
IX

(f) 重新把7 α -羟基引入到生成的式(X)化合物中，得正定霉素酮衍生物(式I)的受保护衍生物(式II)；



X

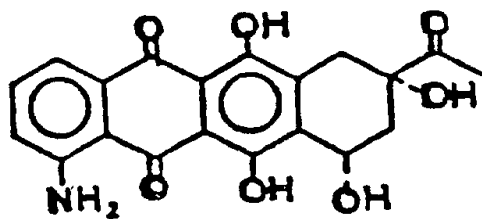
式 X 中，X' 代表氨基保护基，



XI

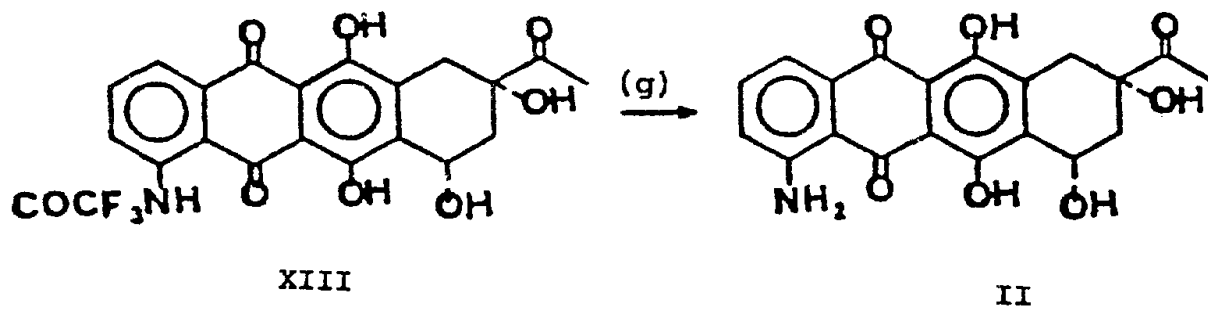
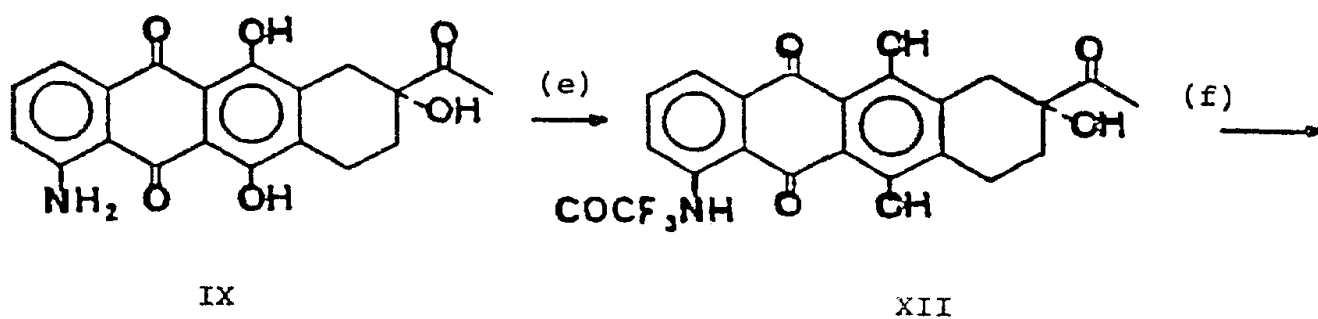
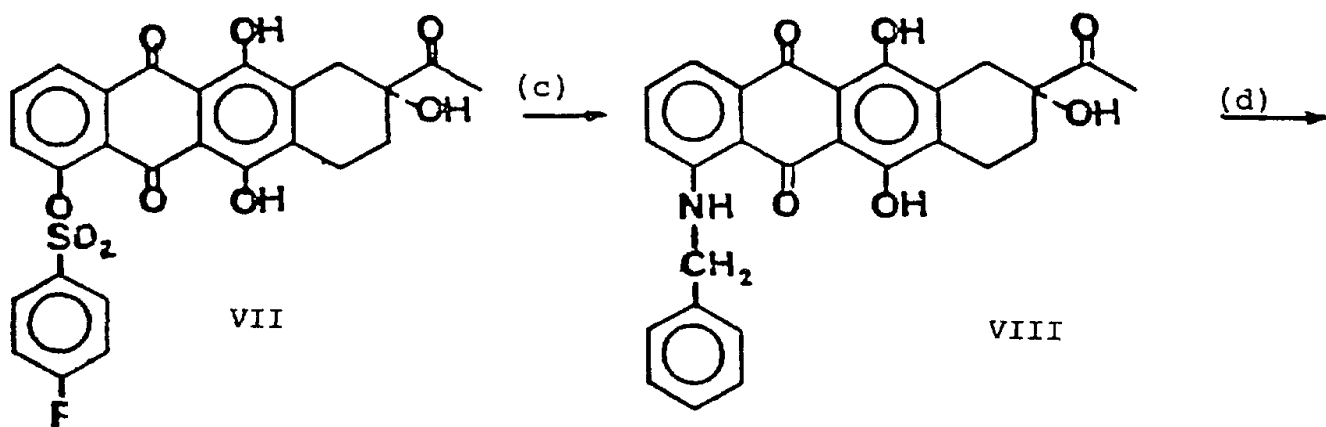
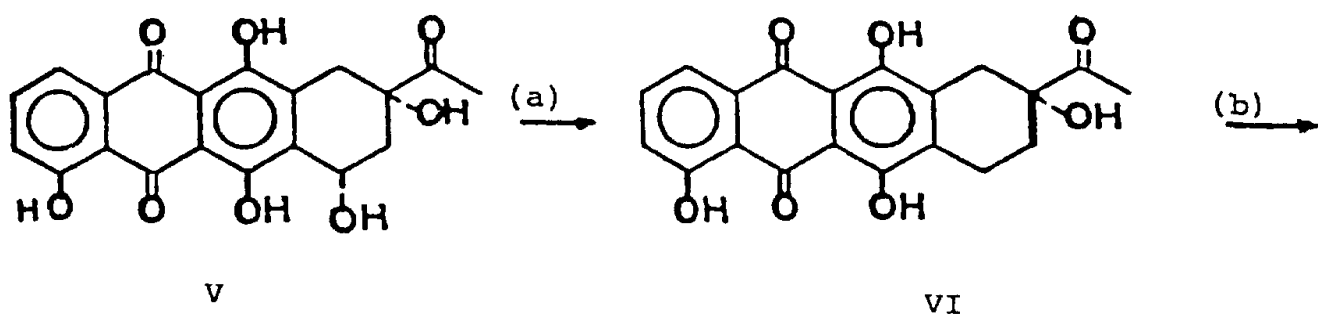
式 XI 中，X' 的定义同上；

(g) 如果需要，从受保护的衍生物(式 XI)中脱去4-氨基保护基，得到正定霉素酮衍生物(式 II)：



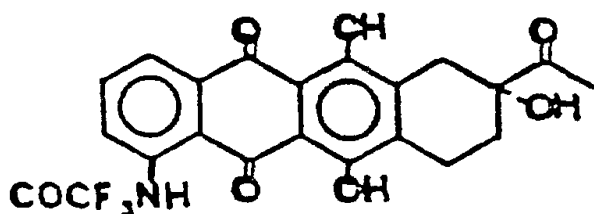
II

图示 I

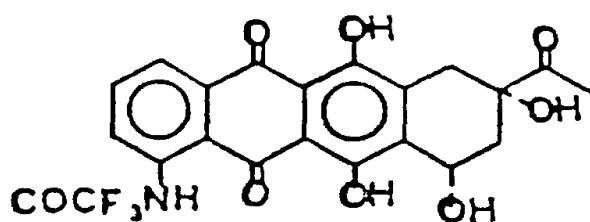


上述方法用上面的图示 I 详细说明。该方法的起始化合物为天然的洋红霉素酮 (Carminomycinone) 式 (V)。步骤 (b) 的磺酰化反应仅生成取代的 C-4- O- 磺酰基衍生物 (VII), 其余的 C-6- OH 和 C-11- OH 均不受影响。应该强调指出, 仅在所述条件下, 获得了未曾预料到的选择性。

反应 (c) 在蒽环化学中是新的反应, 反应 (c) 可能是由于醌基团和 C-4 位置上的 4- 氟苯磺酰基拉电子作用的结果。该反应最好在四氢呋喃中于室温下进行。步骤 (e) 最好用三氟乙酸酐进行。因此在式 (X) 和 (XI) 中, X' 最好代表三氟乙酰基。步骤 (f) 可以按照 C. M. Wong 等所述方法 [Can. J. Chem., 51, 446 (1973)] 进行。用乙二醇处理, 可以有效地保护 4- 脱甲氧基-4- (受保护的氨基)-7- 脱氧正定霉素酮 (式 XII) 的 13- 酮基; 将生成的化合物 7- 位溴化, 水解 7- 溴和 13- 缩酮基, 得到 4- 脱甲氧基-4- N- 三氟乙酰氨基正定霉素酮 (式 XIII),



XII

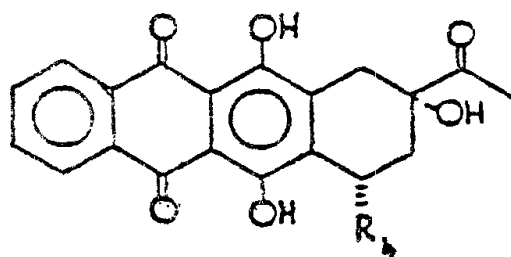


XIII

溴化反应一般在2,2'-偶氮双(异丁腈)存在下用溴或N-溴代琥珀酰亚胺进行。

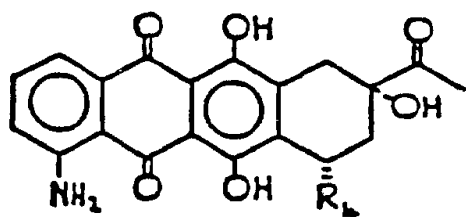
中间体式(II)和(IX)还可用于制备4-脱甲氧基-7-脱氧正定霉素酮或4-脱甲氧基正定霉素酮。中间体4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮(式IX)是本发明另一方面的内容,可以按照上述步骤(a)~(d)进行制备。4-脱甲氧基-7-脱氧正定霉素酮可以转变成4-脱甲氧基正定霉素酮。另外,还可以从4-脱甲氧基-正定霉素酮制备具有抗肿瘤作用的蒽环苷类。

此外,本发明还进一步提供制备4-脱甲氧基-7-脱氧正定霉素酮或4-脱甲氧基正定霉素酮(XIV)的方法,



XIV

其中 R_4 代表氢或羟基，该方法包括：将4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮或4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素酮 (XV) 的4-氨基重氮化，并且在温和的条件下将生成的重氮化合物还原，

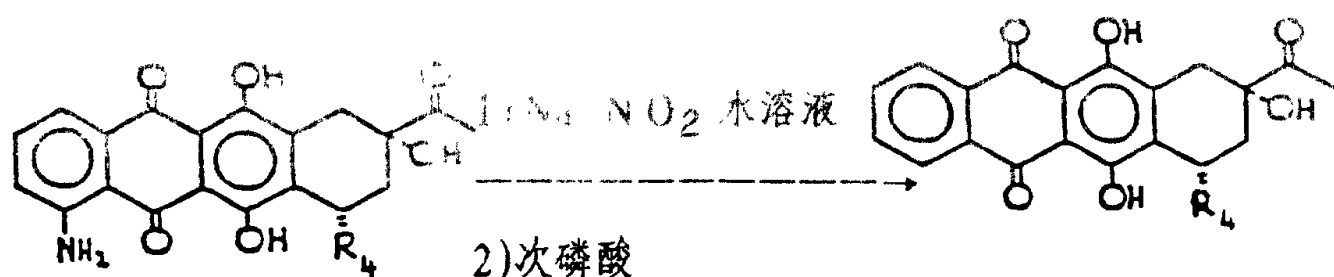


XV

其中 R_4 的定义同上。

因此，可以将 C-4 位上带有氨基的蒽环酮类化合物转变成其相应的脱氨基衍生物。起始化合物是4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮 [IX (XVa, R = H)] 和4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素酮 [II (XVb, R = OH)]。经过重氮化和温和条件下还原，可以脱去4-氨基，得到熟知的4-脱甲氧基-7-脱氧正定霉素酮 (XI Va, R = H) 或4-脱甲氧基正定霉素酮 (XI Vb, R = OH)。如图示 II 所示，用亚硝酸钠水溶液进行重氮化是最有效的。用次磷酸进行温和的还原是最有效的。

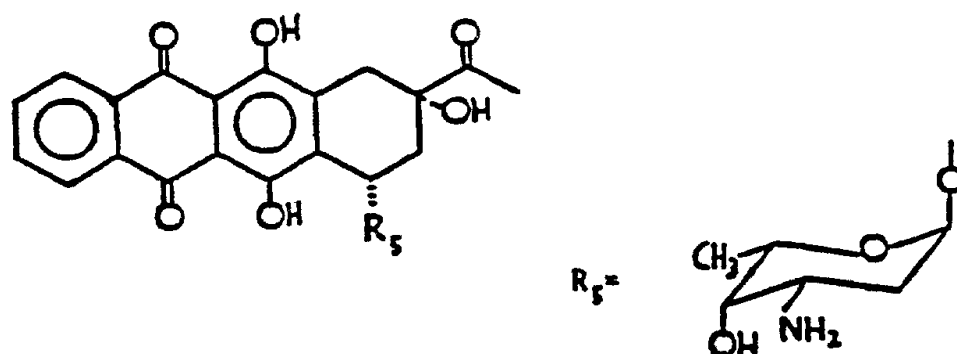
图示 II



用一般的方法可容易地将化合物 X Va (其中 $R_4 = H$) 转变成化合物 X Vb (其中 $R_4 = OH$)。最好使溶于37% 盐酸水溶液中的4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮 (X Va) 或4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素酮 (X Vb) 与亚硝酸钠水溶液在 $0\text{ }^\circ\text{C} \sim 5\text{ }^\circ\text{C}$ 反应1小时, 然后在剧烈搅拌下于室温与50% 次磷酸水溶液反应5小时。反应混合物用二氯甲烷萃取, 并于减压下除去溶剂。

在7-位上引入羟基, 可将4-脱甲氧基-7-脱氧正定霉素酮 (X IVa) 转变为4-脱甲氧基正定霉素酮 (X IVb)。按照本发明, 例如可以用溴或 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS), 通过7-位溴化反应, 然后用碱或乙酸银处理, 或使生成的乙酸酯进行甲醇解, 可以完成该反应,

4-脱甲氧基正定霉素酮 (X IVb) 是有用的抗肿瘤药物4-脱甲氧基正定霉素 (X VI) 的糖苷配基部分。因此, 本发明还提供制备4-脱甲氧基正定霉素 (X VI) 或其可作药用的盐的方法,



该方法包括：使以式 (XIV) 表示的4-脱甲氧基正定霉素酮（其中 R_4 为羟基）与合适的糖衍生物反应，并且如果需要，可以将得到的4-脱甲氧基正定霉素转变成其可作药用的盐；4-脱甲氧基正定霉素酮（式 XIV，其中 R_4 为羟基）可以按照本发明的方法由4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素酮制得。

糖衍生物可以为式 (XVII)，



其中 Hal 代表卤原子， R_6 代表受保护的羟基， R_7 代表受保护的氨基。在与4-脱甲氧基正定霉素酮反应之后脱去保护基。Hal最好为氯原子。羟基可以用三氟乙酰基保护。氨基也可以用三氟乙酰基保护。

本发明还提供药用组合物；该药用组合物含有药学上适用的载体或稀释剂，以及式 (I) 萸环苷或其可作药用的盐，或按上述方法制备的式 (XVII) 萸环苷或其可作药用的盐。

可采用常规的配方、载体和稀释剂。供患者药用的组合物含有治疗上有效量的苷。因此，可以通过常规的给药途径给予病人治疗上有效量的苷。

该类苷是抗肿瘤剂。通过将有代表性的一个式 (I) 化合物——4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素 (Ia) 与正定霉素 (DNR) 两者在体外对于对阿霉素敏感的人结肠癌细胞 [记为 (Lo Vo)] 或对于对阿霉素有抗性的人结肠腺癌细胞 (记为 Lo Vo / DX) 的细胞毒性进行比较，评价该化合物 (Ia) 的活性。结果列于表1。

表1 给药4 小时后抑制癌细胞试验

化合物	Lo Vo ID ₅₀ (微克/ 毫升)	Lo Vo/DX ID ₅₀ (微克/ 毫升)
Ia	0.7	99
正定霉素	50.3	1805

还测定了(Ia) 和正定霉(DNR) 素在体内抗扩散的 Gross 白血病的活性。结果见表2 。

表2 静脉给药+1小时

化合物	毫克/ 公斤	T/ C%	TOX
正定霉素	10	133	0/10
	15	167	0/10
	22.5	200	1/10
Ia	1.6	183	0/10
	1.9	192	0/10
	2.29	200	1/10

T/ C% 表示(经治疗小鼠存活时间平均值/ 对照组小鼠存活时间平均值) ×100

TOX表示中毒致死

用以下实例详细说明本发明

实例1

4-脱甲基-7-脱氧正定霉素酮(VI)

将1.5 克4-脱甲基正定霉素酮(V) 溶于100 毫升二噁烷和100 毫升乙醇的混合液中，并于室温，在0.3 克5 % 钡- 硫酸钡存在下进行氢化3 小时。过滤后减压除去溶剂，得到接近定量产率的4-脱甲基-7- 脱氧正定霉素酮(VI) 。

经硅胶 F254(Merck) 薄层层析，用甲苯和丙酮(9:1，按体积计) 的混合液为展开剂， $R_f = 0.30$ 。

实例2

4-脱甲基-4- O- (4- 氟苯磺酰基) -7- 脱氧正定霉素酮(VII)

在室温和搅拌下，向1.0 克4-脱甲基-7- 脱氧正定霉素酮(VI) 在200 毫升无水二氯甲烷的溶液(含0.52毫升N, N- 二异丙基乙胺和催化量的4-二甲基氨基吡啶) 中加入0.52克4-氟苯磺酰氯。30分钟后完成反应，反应混合物依次用0.1 N盐酸水溶液和水洗涤。有机溶液用无水硫酸钠干燥，过滤，并在减压下除去溶剂。粗产品用少量甲苯溶解并结晶，得0.6 克纯的式VI 4-脱甲基-4- O- 磺酸酯衍生物。母液经柱层析纯化，用甲苯和丙酮的混合液为洗脱剂，得到另外的0.3 克产品。产率为80% 。

经硅胶 F254 (Merck) 薄层层析，用甲苯和丙酮(9:1，按体积计) 的混合液展开， $R_f = 0.26$ 。


场解吸质谱[M^+] 526

紫外光谱 $\lambda_{\text{最大}}$ (甲醇):524,490nm

^1H 核磁共振谱 (200M Hz, CDCl_3) δ :

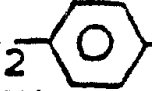
13.43, 13.36 (s, 2H, 11-OH, 6-OH)

8.38 (dd, $J=1.3$, 7.9 Hz, 1H, 1-H)

8.02 (m, 2H, OSO_2 --F)

7.80 (dd, $J=7.9$, 8.1 Hz, 1H 2-H)

7.62 (dd, $J=1.3$, 8.1 Hz, 1H, 3-H)

7.23 (m, 2H, OSO_2 --F)

3.77 (s, 1H, 9-OH)

3.1 - 2.8 (m, 4H, 7- CH_2 , 10- CH_2)

2.38 (s, 3H, COCH_3)

2.0 - 1.9 (m, 2H, 8- CH_2)

实例3

4-脱甲氧基-4-苄氨基-7-脱氧正定霉素酮 (Ⅷ)

将0.8克化合物Ⅷ溶于100毫升四氢呋喃中，向其中加入0.5毫升苄胺。混合物在搅拌下于40℃保持36小时，然后加入50毫升1 N盐酸水溶液和100毫升二氯甲烷。有机相用水洗涤二次，并用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂。粗产品经快速层析法层析，以甲苯和丙酮的混合液作为洗脱剂，得0.48克4-脱甲氧基-4-苄氨基-7-脱氧正定霉素酮 (Ⅷ)，产率为69%。

经硅胶 F254 (Merck) 薄层层析，用甲苯和丙酮 (9:1, 按体积计) 的混合液展开， $R_f = 0.28$ 。

场解吸质谱 [M^+] 457

紫外光谱 $\lambda_{\text{最大}}$ (甲醇): 548nm

^1H 核磁共振谱 (200M Hz, CDCl_3) δ :

13.58 (s, 2H, 6-OH, 11-OH)
 9.86 (t, J=5.7 Hz, 1H, NH-CH₂Ph)
 7.64 (d, J=7.3Hz, 1H, 1-H)
 7.49 (dd, J=7.3, 8.3Hz, 1H, 2-H)
 7.4 - 7.2 (m, 5H, NHCH₂Ph)
 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H, 3-H)
 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2H, NHCH₂Ph)
 3.1 - 2.9 (m, 4H, 10-CH₂, 7-CH₂)
 2.37 (s, 3H, COCH₃)
 2.0 - 1.9 (m, 2H, 8-CH₂)

实例4

4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮(IX)

将0.45克4-脱甲氧基-4-苄氨基-7-脱氧正定霉素酮(VIII)溶于40毫升乙醇、20毫升乙酸和0.4毫升37%盐酸水溶液的混合液中。向其中加入0.2克5%钯/硫酸钡催化剂，混合物在室温和1个大气压下氢化1小时。随后滤去催化剂，减压蒸去溶剂。粗产品经快速层析法层析，用甲苯和丙酮的混合液作为洗脱剂，得0.2克4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮(IX)，产率为75%。

经硅胶 F254 (Merck) 薄层层析，用甲苯和丙酮(9:1，按体积计)的混合液展开，Rf = 0.17。

场解吸质谱[M⁺] 367

紫外 λ最大(甲醇):536,508nm

¹H核磁共振谱(200MHz, CDCl₃) δ:

13.62, 13.55 (s, 2H, 11-OH, 6-OH)
 7.64 (d, J=7.7 Hz, 1-H)
 7.46 (dd, J=7.7, 8.3 Hz, 1H, 2-H)
 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H, 3-H)
 6.8 - 7.0 (宽峰, 2H, NH₂)
 3.83 (s, 1H, 9-OH)
 3.1 - 2.8 (m, 4H, 7-CH₂, 10-CH₂)
 2.37 (s, 3H, COCH₃)
 2.0 - 1.9 (m, 2H, 8-CH₂)

实例5

4-脱甲氧基-4- N- 三氟乙酰氨基-7- 脱氧正定霉素酮 (XII)

将0.2克4-脱甲氧基-4-氨基-7-脱氧正定霉素酮 (IX) 溶于20毫升无水二氯甲烷中, 于0 °C 冷却, 向其中加入0.3 毫升三氟乙酸酐。10分钟后再加入碳酸氢钠水溶液。有机相用水洗涤二次, 分出, 用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得定量的化合物 XII。

经硅胶 F254 (Merck) 薄层层析, 用甲苯和丙酮(9:1, 按体积计) 的混合液展开, R_f = 0.32。

实例6

4-脱甲氧基-4- N- 三氟乙酰氨基正定霉素酮 (XIII)

在0.015克对甲苯磺酸存在下, 用迪安-斯达克装置, 将0.2克化合物 XII、15毫升苯和0.5 毫升乙二醇组成的悬浮液回流4 小时。混合物冷却后, 用碳酸氢钠水溶液和水依次洗涤, 然后蒸发至干, 得0.2克所需的缩酮。

后者于40 °C 溶于125 毫升二氯甲烷中, 并在0.25克2,2'-偶氮二异丁腈存在下用溴(1.7毫升0.6 M 二氯甲烷溶液) 处理。

3 小时后使混合物冷却，并用碳酸氢钠水溶液萃取，然后用二氯甲烷洗涤二次，减压除去溶剂。残留物于0℃溶于3毫升三氯乙酸和0.3毫升水中并搅拌1小时，再用二氯甲烷萃取。

有机相依次用碳酸氢钠水溶液和水洗涤。分出有机相，经无水硫酸钠干燥并减压蒸发，得0.1克4-脱甲氧基-4-N-三氯乙酰氨基正定霉素酮(XIII)，产率为48%。

经硅胶 F254 (Merck) 薄层层析，用二氯甲烷和丙酮(95:5,按体积计)的混合液展开， $R_f = 0.23$ 。

场解吸质谱[M^+] 479

实例7

4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素酮(II)

将0.1克4-氨基受保护的衍生物XIII倾入20毫升甲醇和10毫升碳酸氢钠水溶液的混合液中，并搅拌1小时，然后向其中加入盐酸水溶液和二氯甲烷。分出有机层，用水洗涤，减压除去溶剂，得0.8克4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素酮(II)。

经硅胶 F254 (Merck) 薄层层析，用二氯甲烷和丙酮(95:5,按体积计)的混合液展开， $R_f = 0.10$ 。

场解吸质谱[M^+] 383

^1H 核磁共振谱(200MHz, CDCl_3) δ :

P25

14.00 (s, 1H, 6-OH)
 13.52 (s, 1H, 11-OH)
 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H, 1-H)
 7.46 (t, J=8.0 Hz, 1H, 2-H)
 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1H, 3-H)
 6.80 (宽峰, 2H, 4-NH₂)
 5.32 (ddd, J=2.0, 4.8, 4.8 Hz, 1H, 7-H)
 4.54 (s, 1H, 9-OH)
 3.74 (d, J=4.8 Hz, 1H, 7-OH)
 3.17 (dd, J=2.0, 19.0 Hz, 1H, 10e-H)
 2.92 (d, J=19.0 Hz, 1H, 10ax-H)
 2.45 (s, 3H, COCH₃)
 2.35 (ddd, J=2.0, 2.0, 15.0 Hz, 1H, 8e-H)
 2.14 (dd, J=4.8, 15.0 Hz, 1H, 8ax-H)

实例8

4-脱甲氧基-4-氨基正定霉素酮 (Ia)

将0.08克按实例6所述方法制备的4-脱甲氧基-4-N-三氟乙酰氨基正定霉素酮(XIII)溶于无水二氯甲烷中,溶液冷却至5~10℃。于剧烈搅拌下,将0.024克按“Cancer Chemotherapy Reports, part3, Vol 6, No.2, p.123”所述方法制备的1-氯-N,O-二-三氟乙酰基-正定胺(1-chloro-N,O-ditrifluoroacetyl-daunosamine)的乙醚溶液和0.150克三氟甲磺酸银的二氯甲烷溶液同时迅速地加到上述溶液中。5分钟后,再加入0.070克三氟甲磺酸银,5分钟后加入可力丁终止反应。过滤混合物,依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤,干燥并于减压下浓缩。残留物经硅胶柱层析,用二氯甲烷洗脱,得4-脱甲氧基-4-N-三氟乙酰氨基

基- N- 三氯乙酰基- 正定霉素(Ia)。将该化合物溶于10毫升丙酮中，并于0 °C与30毫升0.1 N氢氧化钠水溶液反应3 小时。随后用0.1 N盐酸水溶液将该溶液 PH调至4.5,糖苷配基用二氯甲烷萃取除去。再将水溶液 PH调至8.6 并用二氯甲烷萃取，经无水硫酸钠干燥，浓缩至小体积，用0.1 N盐酸甲醇溶液酸化至 PH4.5,得标题化合物的盐酸盐。

实例9

4-脱甲氧基-4- 氨基阿霉素(Ib)

按 U S- A-3803124所述方法，用实例8 所述方法制备的4-脱甲氧基-4- 氨基正定霉素酮作为起始原料，得到标题化合物的盐酸盐。

实例10

制备4-脱甲氧基-7- 脱氧正定霉素酮(XIVa)

将1.78克(5毫摩尔) 4-脱甲氧基-4- 氨基-7- 脱氧正定霉素酮(IX)溶于75毫升37% 盐酸水溶液，于0 ~5 °C冷却，向其中加入75毫升含0.6 克亚硝酸钠的水溶液。混合物于0 ~5 °C搅拌1 小时。然后加入75毫升50% 次磷酸水溶液，混合物在剧烈搅拌下于室温保持5 小时。

上述溶液用200 毫升水稀释，并用二氯甲烷萃取。分出有机层，用无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂，得1.7 克(定量的产率) 4-脱甲氧基-7- 脱氧正定霉素酮(XI Va)，经分析与标准样品一致。

实例11

制备4-脱甲氧基正定霉素酮(XI Vb)

按上述方法将1.86克(5毫摩尔) 4-脱甲氧基-4- 氨基正定霉素酮(II 转变成相应的4-脱甲氧基正定霉素酮(XI Vb)，得1.8 克化合物(XI Vb)，经分析与标准样品一致。