

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D487/04

C07D209/12

A61K 31/40

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97198004.7

[45] 授权公告日 2002 年 9 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1090632C

[22] 申请日 1997.6.26

[21] 申请号 97198004.7

[30] 优先权

[32] 1996.9.18 [33] JP [31] 246097/96

[86] 国际申请 PCT/JP97/02207 1997.6.26

[87] 国际公布 WO98/12197 日 1998.3.26

[85] 进入国家阶段日期 1999.3.17

[73] 专利权人 杏林制药株式会社

地址 日本东京

共同专利权人 财团法人相模中央化学研究所

[72] 发明人 福田保路 寺岛孜郎

[56] 参考文献

WO940453A1 1994.3.3 C07D487/04

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

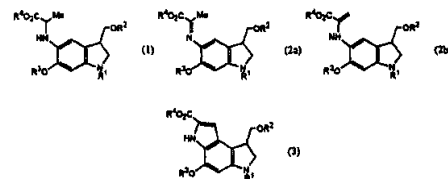
代理人 隗永良

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 双联霉素与其衍生物的制备中间体及其制备方法

[57] 摘要

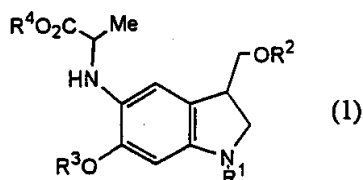
通式(1)、通式(2a)或(2b)所示的吡啶衍生物和通式(3)所示的吡咯并吡啶衍生物以及它们的制备方法,上述化合物是期待具有作为抗癌剂的用途的双联霉素 SA 与其衍生物的制备中间体。式中 R<sup>1</sup>是氨基的保护基, R<sup>2</sup>是羟基的保护基, R<sup>3</sup>是羟基的保护基, R<sup>4</sup>表示 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链至支链低级烷基、苄基。



ISSN 1008-4274

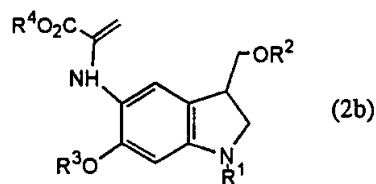
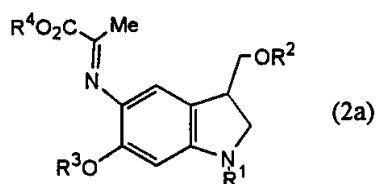
# 权利要求书

1. 如下通式 (1) 所示的吲哚衍生物:



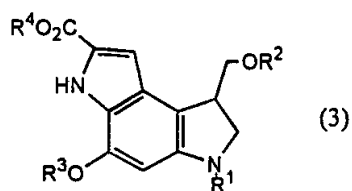
其中  $R^1$  是叔丁氧羰基,  $R^2$  是羟基的保护基,  $R^3$  是羟基的保护基,  $R^4$  表示  $C_1 \sim C_6$  的直链或支链低级烷基、苄基。

2. 下述通式 (2a) 或 (2b) 表示的吲哚衍生物:



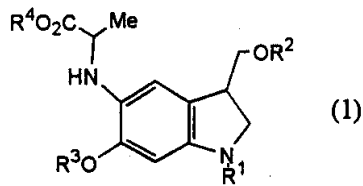
其中  $R^1$  是氨基的保护基,  $R^2$  是羟基的保护基,  $R^3$  是羟基的保护基,  $R^4$  表示  $C_1 \sim C_6$  的直链或支链低级烷基、苄基。

3. 下述通式 (3) 表示的吡咯并吲哚衍生物:



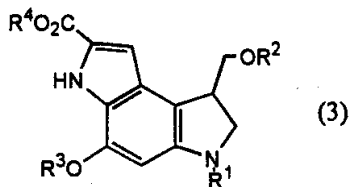
其中  $R^1$  是氨基的保护基,  $R^2$  是乙酰基,  $R^3$  是羟基的保护基,  $R^4$  表示  $C_1 \sim C_6$  的直链或支链低级烷基、苄基。

4. 如下通式 (3) 所示的吡咯并吲哚衍生物的制备方法, 其特征在于是由下述通式 (1):

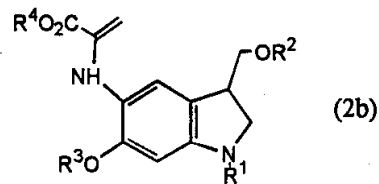
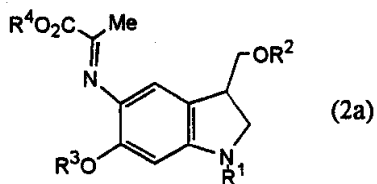


表示的吲哚衍生物氧化合环而得到的；

通式(1)中， $R^1$ 是氨基的保护基， $R^2$ 是羟基的保护基， $R^3$ 是羟基的保护基， $R^4$ 表示 $C_1 \sim C_6$ 的直链或支链低级烷基、苄基；通式(3)中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 同上。

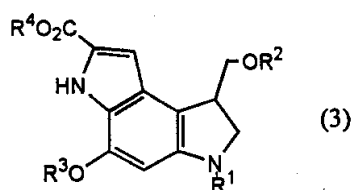


5. 如下通式(3)所示的吡咯并吲哚衍生物的制备方法，其特征在于是由通式(2a)或(2b)



表示的吲哚衍生物氧化合环而得到的；

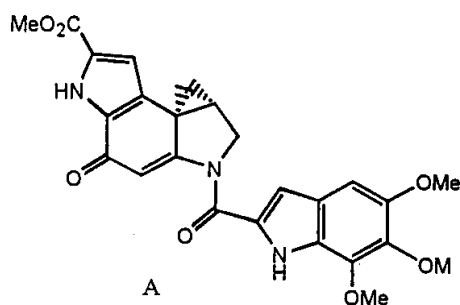
通式(2a)和(2b)中 $R^1$ 是氨基的保护基， $R^2$ 是羟基的保护基， $R^3$ 是羟基的保护基， $R^4$ 表示 $C_1 \sim C_6$ 的直链或支链低级烷基、苄基；通式(3)中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 同上。



# 说明书

## 双联霉素与其衍生物的制备中间体及其制备方法

本发明涉及可期待具有作为抗癌剂的用途的如下式 A 的吡咯并吲哚衍生物双联霉素 SA (Duocarmycin SA) 与其衍生物的制备中间体及其制备方法。



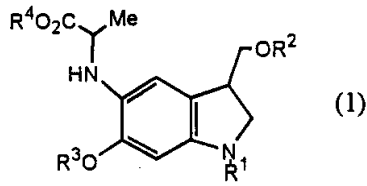
可期待具有作为抗癌剂的用途的双联霉素 SA 与其衍生物的制备中间体及其制备方法已有公开〔例如《抗生素杂志》(J. Antibiotics)〕43 卷, 1037 页(1990 年)、同一杂志 44 卷, 1045 页(1991 年)、特开平 2-177890 号公报、特开平 5-208979 号公报、特开平 7-53558 号公报、《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc.)114 卷, 10056 页(1992 年)、《四面体快报》(Tetrahedron Lett.)35 卷, 2573 页(1994 年)、《化学与药学通报》(Chem. Pharm. Bull.)43 卷, 1064 页(1995 年)。

上述已知的双联霉素 SA 与其衍生物的制备方法之中, 通过发酵的制备方法生产效率低, 通过化学合成制备光学活性体的制备方法或者需要多步骤, 或者制备中间体难以光学分离, 因此难以高效地制备光活的双联霉素 SA 与其衍生物。

本发明的目的在于提供为高效制备可期待具有作为抗癌剂的用途的双联霉素 SA 与其衍生物的制备中间体及其制备方法。

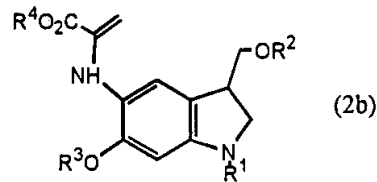
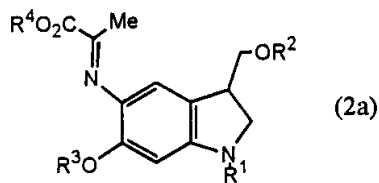
本发明人等提供了如下所示的双联霉素 SA 与其衍生物的制备中

中间体吲哚衍生物和吡咯并吲哚衍生物，通式 (1)



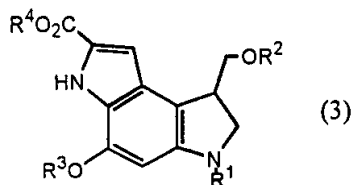
(其中 R<sup>1</sup> 是氨基的保护基, R<sup>2</sup> 是羟基的保护基, R<sup>3</sup> 是羟基的保护基, R<sup>4</sup> 表示 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链或支链低级烷基、苄基);

下述通式 (2a) 或 (2b)



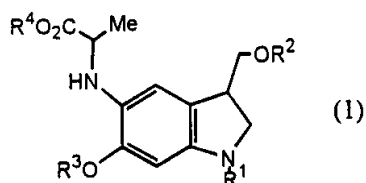
(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 同上)

和下述通式 (3)

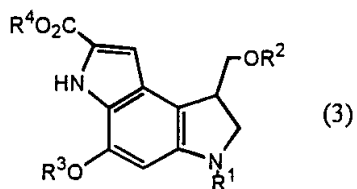


(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 同上)。

另外本发明人等提供了如下通式 (3) 所示的双联霉素 SA 与其衍生物的制备中间体吡咯并吲哚衍生物的制备方法, 其特征在于是由下述通式 (1):

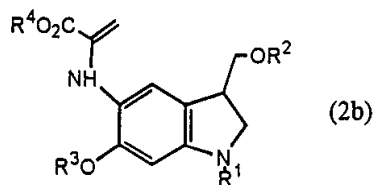
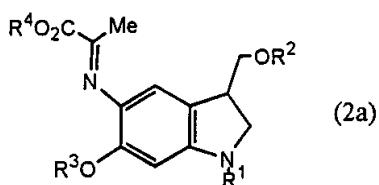


(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  同上) 表示的吲哚衍生物氧化合环而得到的;

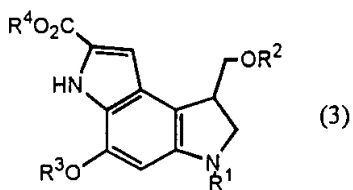


(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  同上);

以及下述如下通式 (3) 所示的双联霉素 SA 与其衍生物的制备中间体吡咯并吲哚衍生物的制备方法, 其特征在于是由通式 (2a) 或 (2b)



(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  同上) 表示的吲哚衍生物氧化合环而得到的,



(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  同上)。

作为上述  $R^1$  的氨基的保护基, 可使用甲氧羰基、乙氧羰基、异丙氧羰基和叔丁氧羰基等  $C_1 \sim C_6$  的直链或支链低级烷氧羰基, 2, 2, 2-三氯乙氧羰基、2, 2, 2-三氯-1, 1-二甲基乙氧羰基等卤代烷氧羰基, 苄氧羰基、4-甲基苄氧羰基、3-氯苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、二苯甲基羰基、二-(4-甲氧基苯基)甲氧羰基、三苯甲氧基羰基和苄基甲氧基羰基等取代或非取代的芳烷氧基。

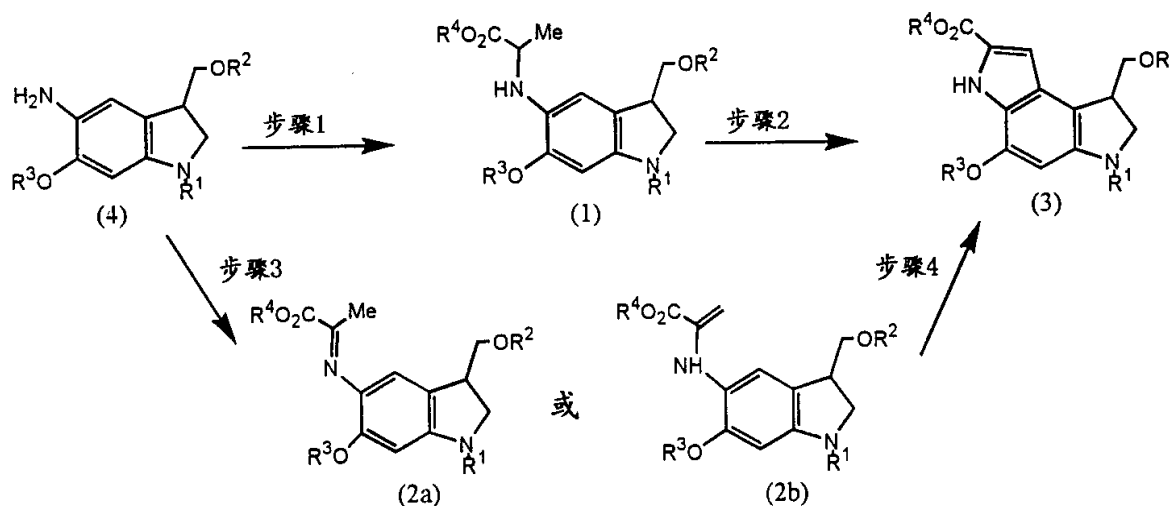
作为  $R^2$  的羟基的保护基, 可使用甲酰基、乙酰基、甲氧基乙酰基、

苯氧基乙酰基和新戊酰基等  $C_1 \sim C_6$  直链或支链的取代或非取代低级烷酰基，苯甲酰基、甲苯甲酰基、3-氯苯甲酰基、和 4-苯基苯甲酰基等取代或非取代的芳酰基，苄基、4-甲基苄基、3-氯苄基、4-甲氧基苄基、2, 4-二甲氧基苄基、二苯甲基、二-(4-甲氧基苄基)甲基和三苯甲基等取代或非取代的芳甲基，三乙基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基等取代甲硅烷基。

作为  $R^3$  的羟基的保护基，可使用甲基和乙基等  $C_1 \sim C_6$  直链或支链低级烷基，苄基、4-甲基苄基、3-氯苄基、4-甲氧基苄基、2, 4-二甲氧基苄基、二苯甲基、二-(4-甲氧基苄基)甲基和三苯甲基等取代或非取代的芳甲基等。

作为  $R^4$  表示的  $C_1 \sim C_6$  的直链或支链低级烷基、可使用甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基。

根据本发明，本发明化合物可按照以下步骤制备。



### 步骤 1

本步反应是由通式 (4) 表示的化合物制备通式 (1) 表示的化合物的步骤。本步反应可参考公知的方法 (例如《四面体》(Tetrahedron), 50 卷, 2793 页 (1994 年) 等) 进行。

### 步骤 2

本步反应是通过将通式 (1) 表示的化合物氧化合环，制备通式 (3)

表示的化合物的步骤。本步反应的氧化合环反应中可单独使用氯化钡、醋酸钡、三氟醋酸钡、乙酰乙酸钡等钡盐，氯化镍、醋酸镍等过渡金属盐，优选是并用高锰酸钾、二氧化锰、过氧化镍、硫酸铜、氧化银等氧化剂，在醋酸、丙酸、二氯乙酸、草酸、琥珀酸、戊二酸、苯甲酸、4-硝基苯甲酸、2, 4-二硝基苯甲酸、甲苯磺酸等酸催化剂、氯化苄基三乙铵、碘化四丁铵等铵盐的存在或非存在下进行。作为反应所用的溶剂，只要是与反应无关的均可使用，反应在 20~150℃ 下可顺利地进行。

### 步骤 3

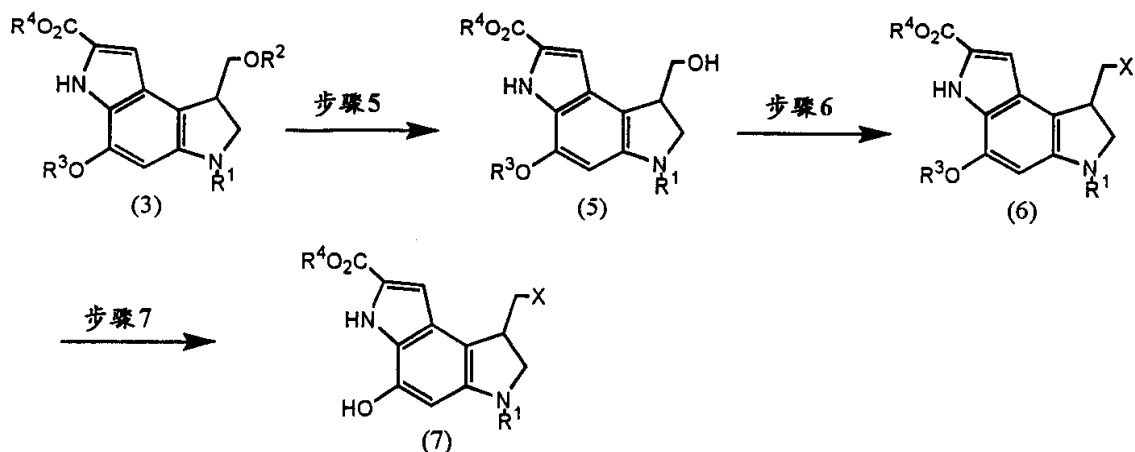
本步反应是由通式(4)表示的化合物制备通式(2a)或(2b)表示的化合物的步骤。本步反应可参考公知的方法(例如《日本化学会通报》(Bull. Chem. Soc. Jpn.), 44卷, 474页(1971年)等)进行。

### 步骤 4

本步反应是通过将通式(2a)或(2b)表示的化合物氧化合环，制备通式(3)表示的化合物的步骤。本步反应的氧化合环反应中可单独或复合并用使用氯化钡、醋酸钡、三氟醋酸钡、乙酰乙酸钡等钡盐，氯化镍、醋酸镍等过渡金属盐，四乙酸铅、醋酸铜等重金属盐，在三苯基膦、三辛基膦等膦类，三乙胺、N-甲基吗啉、吡啶等有机碱，碳酸氢钠、碳酸钾、醋酸钠、醋酸钾等碱金属盐、氯化苄基三乙铵、碘化四丁铵等铵盐的存在或非存在下进行。作为反应所用的溶剂，只要是与反应无关的均可使用，反应在 20~150℃ 下可顺利地进行。

根据本发明制备的通式(3)表示的化合物可按照以下各步骤转变为通式(5)、通式(6)、通式(7)表示的化合物，步骤5~7均可参考公知的方法(《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc.)114卷, 10056页(1992年)，特开平6-116269号公报)而进行。

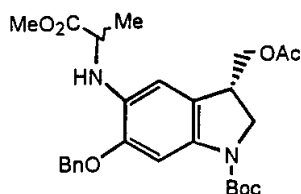




(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  同上，X 表示卤素原子)

以下实施例表示本发明的实用性，本发明不受此限制。

### 实施例 1

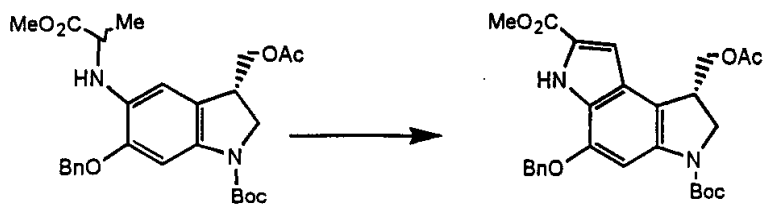


(3S)-3-乙酰氧甲基-5-氨基-6-苄氧基-1-叔丁氧羰基吲哚满  
 4.95g (12.0mmol)、2-溴丙酸甲酯 1.61ml (14.4mmol) 和 1,8-双(二甲氨基)萘 3.09g (14.4mmol) 在 18ml 苯中，90℃ 加热回流 50 小时。将反应液用苯稀释后，用水、饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，残渣用硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯 = 4:1→2:1) 纯化，得到 (3S)-3-乙酰氧甲基-5-[1-(甲氧羰基)乙基]氨基-6-苄氧基-1-叔丁氧羰基吲哚满 5.82g (97%)。

HRMS:  $C_{27}H_{34}N_2O_7$  计算值 498.2366

实测值 498.2387

### 实施例 2

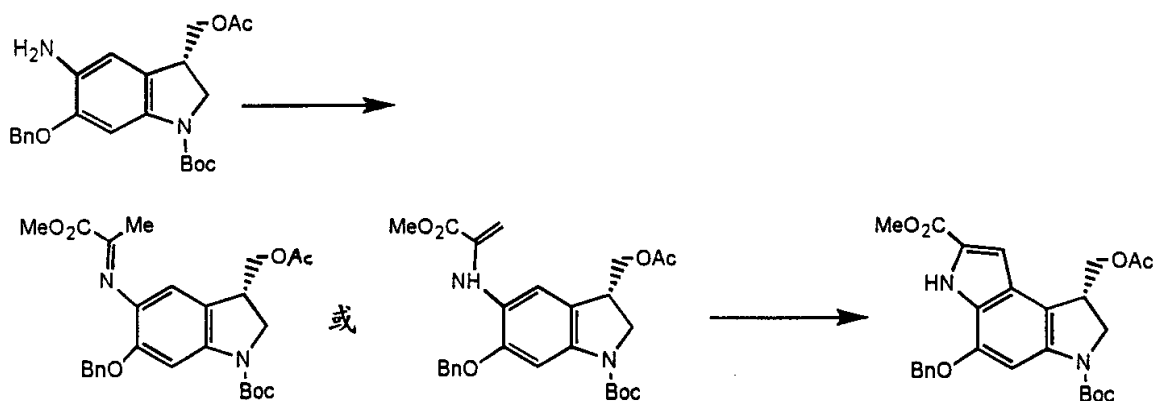


(3S)-3-乙酰氧甲基-5-[1-(甲氧羰基)乙基]氨基-6-苄氧基-1-叔丁氧羰基吲哚满 5.82g (11.7mmol)、醋酸钯 5.24g (23.4mmol)、二氧化锰 1.52g (17.5mmol) 和 4-硝基苯甲酸 1.95g (11.7mmol) 在 500ml 二甲基乙酰胺中, 90℃ 下加热 18 小时。浓缩反应液, 加入乙酸乙酯, 滤去不溶物, 浓缩, 残渣用硅胶柱层析 (苯: 乙酸乙酯 = 5: 1→10: 1) 纯化, 得到 (1S)-1-乙酰氧甲基-5-苄氧基-3-叔丁氧羰基-1, 2, 3, 6-四氢吡咯并 [3, 2-e] 吲哚-7-羧酸甲酯 1.34g (23%)。熔点 128.5-129.5℃ (异丙醚)。

	C	H	N
元素分析: C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> 计算值	65.57	6.11	5.66
实测值	65.40	6.05	5.64

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.58(9H, s), 2.10(3H, s), 3.80-3.92(2H, m), 3.92(3H, s), 4.06(1H, t, J=10.3Hz), 4.15(1H, dd, J=9.3, 11.2Hz), 4.48(1H, dd, J=5.4, 10.8Hz), 5.22(2H, s), 7.13(1H, d, J=2.4Hz), 7.39-7.48(5H, m), 7.82(1H, brs), 9.00(1H, s)  
 $[\alpha]_D^{25} = -11.1^\circ$  (c0.21, 甲醇)

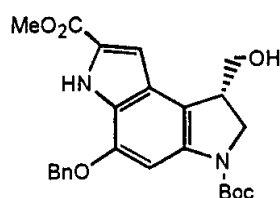
### 实施例 3



(3S)-3-乙酰氧甲基-5-氨基-6-苄氧基-1-叔丁氧羰基吲哚满

1. 24g (3.0mmol)、丙酮酸甲酯 0.46g (4.5mmol) 和醋酸 0.2ml 在 30ml 苯中用 Dean-Stark 加热回流 5 小时。反应液用 5% 碳酸氢钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩, 所得残渣中加入醋酸钨 1.35g (6.0mmol), 在 100ml 二甲基乙酰胺中 90℃ 下加热 1 小时。反应液倾入水中, 用甲苯-己烷 (5:1) 萃取 3 次, 无水硫酸钠干燥后, 过滤、浓缩, 残渣用硅胶柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 3:1 → 2.5:1) 纯化, 得到 (1S)-1-乙酰氧甲基-5-苄氧基-3-叔丁氧羰基-1, 2, 3, 6-四氢吡咯并 [3, 2-e] 吲哚-7-羧酸甲酯 0.15g (10%)。该物质与实施例 2 所得的化合物波谱数据相同。

### 参考例 1

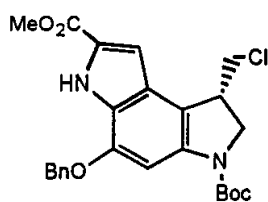


(1S)-1-乙酰氧甲基-5-苄氧基-3-叔丁氧羰基-1, 2, 3, 6-四氢吡咯并 [3, 2-e] 吲哚-7-羧酸甲酯 1.34g (2.7mmol) 悬浮于 30ml 甲醇中, 加入碳酸钾 0.75g (5.4mmol), 室温搅拌 1 小时。用 20% 柠檬酸水溶液中中和, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩, 所得残渣硅胶柱层析 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 5: 1) 纯化, 得到 (1S) -5-苄氧基-3-叔丁氧羰基-1-羟甲基-1, 2, 3, 6-四氢吡咯并 [3, 2-e] 吲哚-7-羧酸甲酯 1.14g (93%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44(1H, brs), 1.57(9H, s), 3.74(1H, m), 3.90(2H, m), 3.92(3H, s), 4.03(1H, dd, J=3.9, 11.7Hz), 4.16(1H, t, J=10.8Hz), 5.23(2H, s), 7.12(1H, s), 7.39-7.50(5H, m), 7.84(1H, brs), 9.01(1H, s)

$[\alpha]_D^{25} = -17.1^\circ$  (c0.20, 甲醇)

### 参考例 2

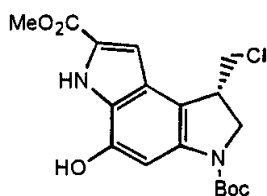


(1S) -5-苄氧基-3-叔丁氧羰基-1-羟甲基-1,2,3,6-四氢吡咯并[3,2-e]吲哚-7-羧酸甲酯 256.5mg (0.57mmol)、三苯基膦 297.4mg (1.13mmol) 溶解于 6ml 无水二氯甲烷中, 加入 0.33ml 四氯化碳, 在氩气气氛下暗处搅拌 2 小时。蒸去溶剂后, 所得残渣用硅胶柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1) 纯化, 用己烷结晶, 得到 (1S) -5-苄氧基-3-叔丁氧羰基-1-氯甲基-1,2,3,6-四氢吡咯并[3,2-e]吲哚-7-羧酸甲酯 245.3mg (92%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.58(9H, s), 3.56(1H, t, J=9.8Hz), 3.88-3.97(2H, m), 3.93(3H, s), 4.09(1H, m), 4.19(1H, m), 5.22(2H, s), 7.08(1H, d, J=2.0Hz), 7.39-7.50 (5H, m), 7.81(1H, brs), 9.03(1H, s)

$[\alpha]_D^{25} = -29.3^\circ$  (c0.18, 甲醇)

### 参考例 3



(1S) -5-苄氧基-3-叔丁氧羰基-1-氯甲基-1,2,3,6-四氢吡咯并[3,2-e]吲哚-7-羧酸甲酯 150.7mg (0.32mmol)、10%钨-碳 90mg 悬浮于 4ml 四氢呋喃中, 冰冷却下滴入 1ml 25% 甲酸铵, 搅拌 1 小时。乙

(己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 纯化, 己烷结晶。得到 (1S) -3-叔丁氧羰基-1-氯甲基-5-羟基-1,2,3,6-四氢吡咯并[3,2-e]吲哚-7-羧酸甲酯 115.9mg (95%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.58(9H, s), 3.54(1H, t, J=9.8Hz), 3.87-3.94(2H, m), 3.96(3H, s), 4.06(1H, m), 4.17(1H, dd, J=9.3, 11.7Hz), 6.36(1H, brs), 7.08(1H, s), 7.

6.4(1H, brs), 9.23(1H, brs)

$[\alpha]_D^{25} = -42.6^\circ$  (c0.21, 甲醇)

根据本发明制备的上述通式(1)和(2a)或(2b)表示的吲哚衍生物通过氧化合环成为可以容易地制备可期待具有作为抗癌剂的用途的双联霉素 SA 与其衍生物的制备中间体——上述通式(3)表示的吡咯并吲哚衍生物。采用上述通式(3)表示的吡咯并吲哚衍生物,可以制备上述通式(6)表示的吡咯并吲哚衍生物,进一步,参考已知方法,可以制备双联霉素 SA。根据本发明的制备方法,通过采用光活的上述通式(4)化合物,例如(3S)-3-乙酰氧甲基-5-氨基-6-苄氧基-1-叔丁氧羰基吲哚满(特开平 7-89933 号公报),可以容易地制备光活的双联霉素 SA。