研究论文

喜树碱衍生物 T030 的新合成方法

张珂丹[1]，刘栋良[1*]，金　沉[2*]

（1. 东华大学化学与化工学院，上海 201620；2. 上海禧耀医药科技有限公司，上海 200131）

摘要：文章报道了喜树碱衍生物 T030（**1**）的合成新方法。以邻硝基苯乙酮（**3**）为起始原料，与 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲缩醛（DMF-DMA）经缩合反应，得（*E*）-3-（二甲胺基）-1-（2- 硝基苯基）丙 -2- 烯 -1- 酮（**4**）。**4** 经取代、碳碳双键还原反应和成盐反应，得 3-（异丙基氨基）-1-（2- 硝基苯基）丙 -1- 酮盐酸盐（**6**）。**6** 经氨基磺酰化反应和硝基催化氢化反应，得 *N*-[3-（2- 氨基苯基）-3- 氧代丙基]-*N*- 异丙基甲磺酰胺（**8**）。**8** 与重要中间体 CDE 环在酸催化下，经 Friedlander 缩合反应得目标产物 **1**。总收率 39%，纯度 99.7%。该路线共计 6 步，降低了生产成本，适合进行工艺研究。

关键词：喜树碱衍生物；T030；抗肿瘤药；拓扑异构酶Ⅰ抑制剂；合成

中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255（2025）05-0593-05

引用：张珂丹，刘栋良，金　沉．喜树碱衍生物 T030 的新合成方法［J］．中国医药工业杂志，2025, 56（5）：593-597．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.05.004

A New Synthetic Method of Camptothecin Derivative T030

ZHANG Kedan[1], LIU Dongliang[1*], JIN Chen[2*]

(*1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Donghua University, Shanghai 201620; 2. Shanghai Tekanbio Pharm-Tech Co., Ltd., Shanghai 200131*)

ABSTRACT: This paper reported a new synthetic method of camptothecin derivative T030 (**1**). The starting material, ortho-nitroacetophenone (**3**), was condensed with *N*,*N*-dimethylformamide dimethyl acetal (DMF-DMA) to obtain (*E*)-3-(dimethylamino)-1-(2-nitrophenyl) prop-2-en-1-one (**4**). Compound **4** underwent substitution and reduction, followed by salt formation to obtain 3-(isopropylamino)-1-(2-nitrophenyl) propan-1-one hydrochloride (**6**). Compound **6** underwent sulfonylation and catalytic hydrogenation to obtain *N*-[3-(2-aminophenyl)-3-oxopropyl]-*N*-isopropylmethanesulfonamide (**8**). Finally, compound **8** underwent Friedlander condensation with the CDE ring to obtain the target compound **1**. The total yield was 39% with the purity of 99.7%. The new synthetic method involved six steps and might reduce the production costs, which was suitable for process research.

Key Words: camptothecin derivative; T030; antineoplastics; topoisomerase Ⅰ inhibitor; synthesis

T030（**1**），化学名称为（*S*）-*N*-[2-（4- 乙基 -4- 羟基 -3,14- 二氧代 -3,4,12,14- 四氢 -1*H*- 吡喃并 [3',4':6,7] 中氮茚并 [1,2-*b*] 喹啉 -11- 基）乙基]-*N*- 异丙基甲磺酰胺[1—2]，是一种拓扑异构酶Ⅰ（topoisomerase Ⅰ，TOP Ⅰ）抑制剂。T030 是由四川科伦博泰生物医药股份有限公司研发的一种新型喜树碱衍生物，通过对贝洛替康（belotecan，**2**）进行甲磺酰化修饰而得。这一修饰旨在提高水溶性、化学稳定性，增强抗肿瘤效果[3—4]。

四川科伦博泰生物医药股份有限公司的研发团队应用可降解连接子（cleavable linker 2A，CL2A）将

收稿日期：2024-11-30

作者简介：张珂丹（1998—），男，硕士研究生，专业方向：化学工程与技术。

通信作者：金　沉（1989—），男，博士，高级工程师，从事药物化学及合成工艺的研究。

E-mail：jinc@tekanbio.com

刘栋良（1974—），男，博士，教授，从事精细化学品的合成及应用研究。

E-mail：dlliu@dhu.edu.cn

T030 与人源化单克隆抗体链接，得到靶向滋养层细胞表面抗原 2(trophoblast cell surface antigen 2，Trop2)的抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate，ADC)——芦康沙妥珠单抗 (SKB264)[5]，商品名为佳泰莱®。2024 年，SKB264 获得国家药品监督管理局的 4 种突破性疗法认定[6]。目前已开展了针对小细胞肺癌与乳腺癌的单药 / 联合用药的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验，结果显示其具有良好的安全性、有效性[7—8]。

喜树碱及其衍生物具有独特的五环共轭结构，从左至右分别为 A、B、C、D、E 环。CDE 环是喜树碱内酯环，名称为 4- 乙基 -4- 羟基 -7,8- 二氢 -1*H*- 吡喃并 [3,4-*f*] 吲哚嗪 -3,6,10(4*H*)- 三酮，其中 E 环中 20 位的 C 上具有 (*S*)- 型羟基[9]。通过将 A 环与 CDE 环经 Friedlander 缩合形成 B 环，可构建得到喜树碱五元环骨架结构。按照构建喜树碱母核的方法，**1** 的合成方式可分为 2 种。①由喜树碱衍生物直接合成，称作半合成法；②通过构建喜树碱的 A 环间接合成，称作全合成法。

文献[10]报道了 **1** 的半合成路线，即采用商业化的 **2** 与甲磺酰氯经磺酰化反应制备 **1**，具体如图 1 所示。该路线的总收率为 67.2%，产物纯度为 99.1%，路线短，操作简单，但依赖于 **2** 的供应，且原料 **2** 的价格昂贵，还涉及使用高毒性试剂。

文献[11]以构建喜树碱 A 环为目标，报道了 **1** 的全合成路线，具体如图 2 所示。以色胺 (**9**) 为起始原料，与丙酮在酸性条件下经 Mannich 反应，得 *N*-[2-(1*H*- 吲哚 -3- 基) 乙基] 丙 -2- 胺 (**10**)。**10** 与甲磺酰氯经磺酰化反应，得 *N*-[2-(1*H*- 吲哚 -3- 基)- 乙基]-*N*- 异丙基甲磺酰胺 (**11**)。**11** 与高碘酸钠和水经氧化反应断裂碳碳双键，得 *N*-[2-[3-(*N*- 异丙基甲基磺酰胺基) 丙酰基] 苯基] 甲酰胺 (**12**)。**12** 与盐酸甲醇溶液 (甲醇和浓盐酸体积比为 5 ∶ 1) 经水解反应，得 *N*-[3-(2- 氨基苯基)-3- 氧代丙基]-*N*- 异丙基甲磺酰胺 (**8**)。最后，**8** 与 CDE 环在对甲苯磺酸吡啶盐 (pyridinium *p*-toluenesulfonate，PPTS) 和邻甲基苯酚的催化作用下，经 Friedlander 缩合反应得目标产物 **1**。总收率 1.4%（以 **9** 计），纯度 99.2%。该路线避免使用高毒性、高价值的喜树碱衍生物作为原料，但反应时间较长，部分中间体纯化困难，并且高碘酸钠氧化过程存在较大的安全隐患。

Friedlander 缩合法[12]在已知的喜树碱类化合物合成中应用广泛，可以将 A 环与 CDE 环偶联构建得到喜树碱母核结构。通过对 **1** 的逆合成分析，并结合已有的喜树碱类衍生物合成经验[13]，本文确定采用首先构建 **1** 的 A 环、再与已商业化的 CDE 环进行 Friedlander 缩合反应制备 **1** 的合成路线，如图 3 所示。

该路线以邻硝基苯乙酮 (**3**) 为起始原料，与 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲缩醛 (*N*,*N*-dimethylformamide dimethyl acetal，DMF-DMA) 经缩合反应，得 (*E*)-3-(二甲胺基)-1-(2- 硝基苯基) 丙 -2- 烯 -1- 酮 (**4**)。**4** 与异丙胺经取代反应和成盐反应，得 (*Z*)-3-(异丙基氨基)-1-(2- 硝基苯基) 丙 -2- 烯 -1- 酮盐酸盐 (**5**)。**5** 经三乙酰氧基硼氢化钠还原和成盐反应，得 3-(异丙基氨基)-1-(2- 硝基苯基) 丙 -1- 酮盐酸盐 (**6**)。**6** 与甲磺酸酐经磺酰化反应，得 *N*- 异丙基 -*N*-[3-(2- 硝基苯基)-3- 氧代丙基] 甲磺酰胺 (**7**)。**7** 经雷尼

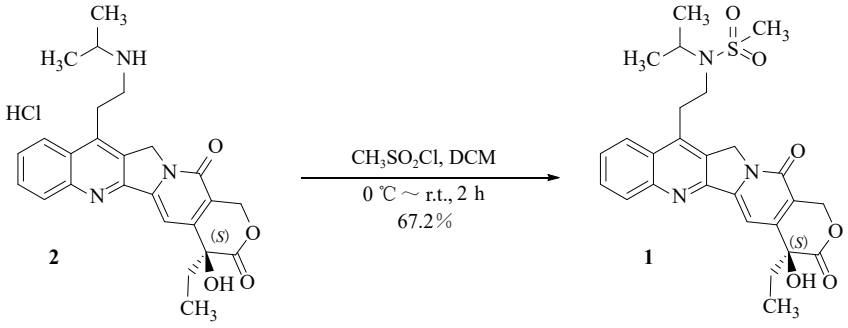


图 1　已报道的 1 半合成方法

Fig.1　The Reported Semi-synthetic Method of **1**

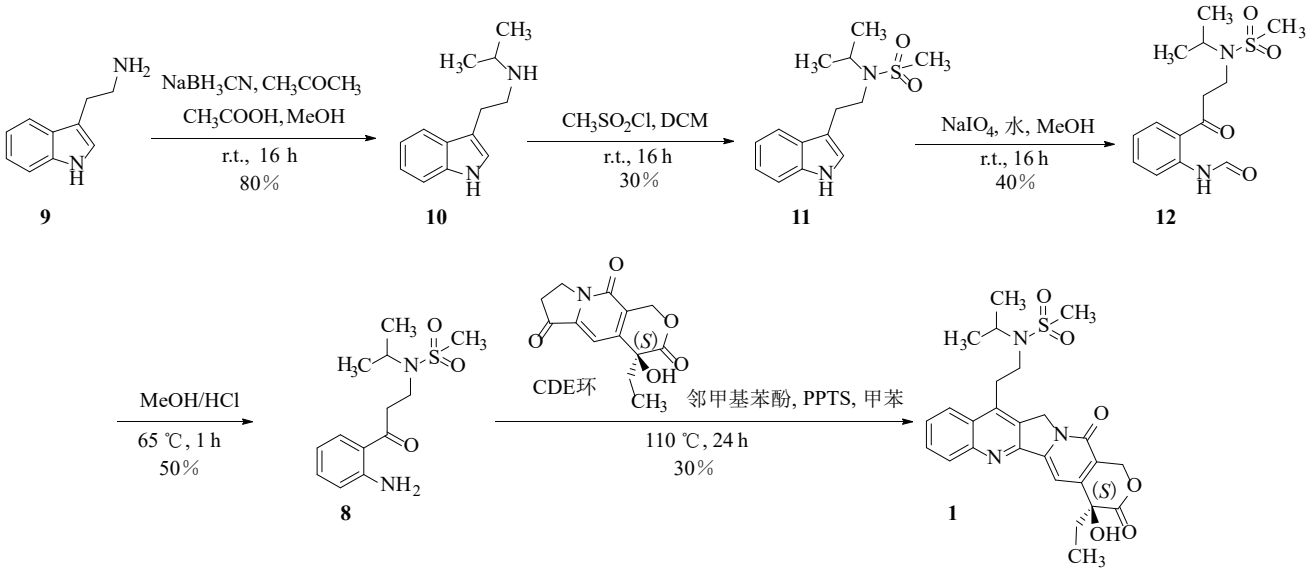


图 2　已报道的 1 全合成方法

Fig.2　The Reported Total Synthetic Method of **1**

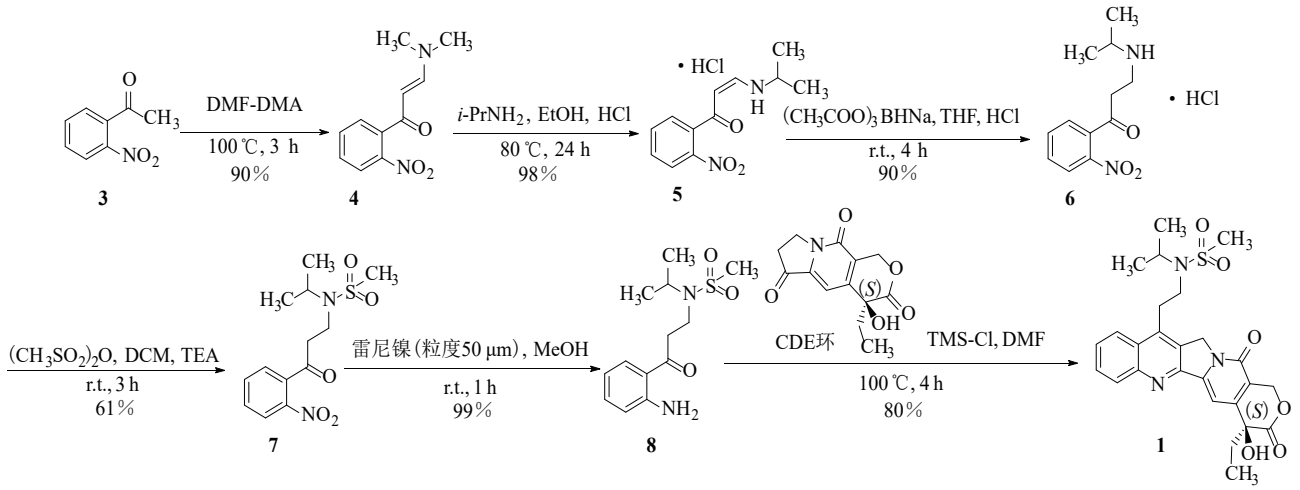


图 3　1 的全合成新路线

Fig.3　The New Total Synthetic Route of **1**

镍催化氢化还原硝基，得到 T030 的 A 环化合物 **8**。最后，**8** 与 CDE 环在三甲基氯硅烷催化作用下经 Friedlander 缩合反应，得到 **1**。该路线总收率 39%（以 **3** 计），纯度 99.7%，通过成盐和重结晶，提高了合成效率，降低了成本，安全性较高。

新的全合成路线与已报道的全合成方法相比，具有以下优势。①原料经济易得，生产成本降低；②步骤精简，简化了复杂的分离和纯化过程，提高了整体收率；③避免使用高毒性、高危险性的化学试剂，提高了安全性；④目标产物纯度较高（99.7%），适用于工业化生产。

实验部分

(*E*)-3-(二甲胺基)-1-(2-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮 (4)

将 DMF-DMA（2.16 kg，18.17 mol）和化合物 **3**（300.0 g，1.82 mol，安耐吉化学试剂有限公司）加至 5 L 四颈瓶中，升至 100 ℃搅拌反应 3 h，TLC[展

开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1)］跟踪反应。反应液冷却至室温，析出固体，过滤。滤饼于 30 ℃减压干燥得黄色固体 **4**(359.7 g，90%)。mp 129.2 ～ 130.1 ℃（文献[14]：127 ～ 130 ℃)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.91(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.69～7.74(m, 1H), 7.55～7.67(m, 3H), 5.35(d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.11(s, 3H), 2.87(s, 3H)。ESI-MS(*m*/*z*): 221.31[M+H]$^+$。

(*Z*)-3-(异丙基氨基)-1-(2-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮盐酸盐（5）

将化合物 **4**(70 g，317.85 mmol)、异丙胺(349.59 g，5.88 mol）和无水乙醇（95.18 g，2.07 mol）加至 1 L 茄形瓶中，加热至 80 ℃搅拌反应 24 h，HPLC[流动相 A 为 0.1%磷酸水溶液（用去离子水调至 pH 2.1)，B 为乙腈，梯度洗脱（0 min，A 70%；0—30 min，A 70%—40%；30—35 min，A 40%—5%；35—40 min，A 5%—70%；40—47 min，A 70%)］监测反应。原料剩余 8%时，反应液冷却至室温，减压浓缩得深红棕色油状粗品。粗品用乙酸乙酯（140 mL）溶解，控温于 10 ℃，用恒压滴液漏斗缓慢加入 4 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液（120 mL)，搅拌 2 h 后，过滤，滤饼于 35 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **5**(84.2 g，98%)。mp 148.3 ～ 149.1 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.09(s, 1H), 7.82(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.51 ～ 7.63(m, 2H), 7.48(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.01(dd, *J*=13.3、7.2 Hz, 1H), 5.25(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.50 ～ 3.57(m, 1H), 1.31(d, *J*=6.6 Hz, 6H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 188.38, 152.76, 148.00, 137.44, 132.43, 129.64, 128.78, 123.89, 91.79, 50.58, 23.62。ESI-MS(*m*/*z*): 235.13[M+H]$^+$。

3-(异丙基氨基)-1-(2-硝基苯基)丙-1-酮盐酸盐（6）

将化合物 **5**(80 g，295.52 mmol) 与四氢呋喃(1 L) 加至 2 L 四颈瓶中，10 ℃下分 3 批加入三乙酰氧基硼氢化钠（93.95 g，443.27 mmol)，室温反应 4 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1)］跟踪反应。控温于 15 ℃，向反应液中缓慢加入十水合硫酸钠（144 g)，保温反应 1 h，过滤，滤液静置分层；将有机相减压浓缩后得深红棕色油状粗品，再用乙酸乙酯（800 mL）溶解，控温于 10 ℃，用恒压滴液漏斗缓慢加入 4 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液（80 mL)，保温搅拌 1 h，过滤，滤饼于 35 ℃减压干燥，得白色固体 **6**(72 g，90%)。mp 133.7 ～ 135.4 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05(s, 2H), 8.16(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.93(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.80 ～ 7.85(m, 2H), 3.43(t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.35 ～ 3.39(m, 1H), 3.20 ～ 3.29(m, 2H), 1.27(d, *J*=6.5 Hz, 6H)。ESI-MS(*m*/*z*): 237.31[M+H]$^+$。

***N*-异丙基-*N*-[3-(2-硝基苯基)-3-氧代丙基]-甲磺酰胺（7）**

将化合物 **6**(29 g，106.33 mmol)、二氯甲烷（290 mL）和三乙胺（43.04 g，425.33 mmol）加至 500 mL 三颈瓶中，控温于 10 ℃，分 3 批加入甲磺酸酐（37.04 g，212.67 mmol)，室温反应 3 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 2 ∶ 1)］跟踪反应。反应液静置分层，有机相依次用 5%枸橼酸水溶液（50 mL×3)、饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL×3)、饱和氯化钠水溶液（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得橙黄色固体粗品(25.3 g)。粗品用 50%乙醇溶液（150 mL）打浆，过滤，滤饼于 35 ℃减压干燥，得土黄色固体 **7**(20.5 g，61%)。mp 88.5 ～ 89.3℃。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.14(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.75(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.10 ～ 4.16(m, 1H), 3.56 ～ 3.63(m, 2H), 3.18 ～ 3.25(m, 2H), 2.88(s, 3H), 1.25(d, *J*=6.8 Hz, 6H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 200.93, 146.18, 136.26, 134.95, 132.10, 128.55, 124.82, 49.49, 44.50, 39.42, 37.78, 21.34。ESI-MS(*m*/*z*): 315.31[M+H]$^+$。

***N*-[3-(2-氨基苯基)-3-氧代丙基]-*N*-异丙基甲磺酰胺（8）**

将化合物 **7**(10 g，31.81 mmol）和甲醇（500 mL）加至 1 L 茄形瓶中，溶清，氮气保护下加入雷尼镍(10 g)，氢气置换后，室温下加氢反应 1 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 2 ∶ 1)］跟踪反应。反应液过滤，滤液减压浓缩后得橙色油状物

8(8.95 g，99%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.75(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.17 ～ 7.30(m, 3H), 6.76(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.55(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.92 ～ 3.98(m, 1H), 3.39 ～ 3.42(m, 2H), 3.16 ～ 3.24(m, 2H), 2.95(s, 3H), 1.14(d, *J*=6.7 Hz, 6H)。ESI-MS(*m*/*z*): 285.31[M+H]$^+$。

T030(**1**)

将化合物**8**(10 g，35.16 mmol)和CDE环(11.11 g，42.2 mmol)加至250 mL三颈瓶中，加*N*,*N*-二甲基甲酰胺(100 mL)溶解后，再加三甲基氯硅烷(3.82 g，35.16 mmol)，氮气置换后室温反应1 h，后升至100 ℃反应4 h，TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇(体积比20 ∶ 1)]跟踪反应。反应液冷却至室温，搅拌下用恒压滴液漏斗缓慢滴加水(1 L)，析出固体，搅拌1 h，过滤，滤饼用2% *N*,*N*-二甲基甲酰胺乙醇溶液(150 mL)打浆，过滤，滤饼于45 ℃减压干燥得黄色固体**1**(14.39 g，80%)。mp 255.4 ～ 256.2 ℃。纯度99.7%[HPLC归一化法：色谱柱SuperLu C_{18}柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相A为0.1%磷酸水溶液(用去离子水调至pH 2.1)，B为乙腈，梯度洗脱(0 min，A 70%；0—30 min，A 70%—40%；30—35 min，A 40%—5%；35—40 min，A 5%；40—40.01 min，A 5 % —70 %；40.01—47 min，A 70%)；柱温35 ℃；检测波长220 nm；流速1 mL/min；进样量10 μL。保留时间为14.8 min]。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.31(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.19(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.76 ～ 7.90(m, 2H), 7.35(s, 1H), 6.54(s, 1H), 5.43(d, *J*=11.7 Hz, 4H), 3.95 ～ 4.02(m, 1H), 3.50(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.35 ～ 3.39(m, 2H), 3.00(s, 3H), 1.82 ～ 1.93(m, 2H), 1.14(d, *J*=6.7 Hz, 6H), 0.88(t, *J*=7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 172.93, 157.22, 152.34, 150.49, 148.85, 146.30, 140.85, 130.57, 130.36, 129.82, 128.34, 127.47, 124.40, 119.56, 97.16, 72.84, 65.73, 50.19, 49.60, 41.81, 39.20, 32.57, 30.78, 21.30, 8.25。ESI-MS(*m*/*z*): 512.62[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 李德亮, 田 强, 宋 帅, 等. 喜树碱衍生物及其水溶性前药、包含其的药物组合物及其制备方法和用途: 中国, 113286796A[P]. 2021-08-20.

[2] CHENG Y, YUAN X, TIAN Q, *et al*. Preclinical profiles of SKB264, a novel anti-TROP2 antibody conjugated to topoisomerase inhibitor, demonstrated promising antitumor efficacy compared to IMMU-132[J]. *Front Oncol*, 2022, **12**: 951589.

[3] PRIYA B S, SWAMY S N, TEJESVI M V, *et al*. Synthesis, characterization, antimicrobial and single crystal X-ray crystallographic studies of some new sulfonyl, 4-chloro phenoxy benzene and dibenzoazepine substituted benzamides[J]. *Eur J Med Chem*, 2006, **41**(11): 1262-1270.

[4] 王德荣, 庞富华, 钱 威, 等. 含磺酰胺基团氨基甲酸去氢枞醇酯衍生物的合成及体外抗肿瘤活性[J]. 精细化工, 2024, **41**(11): 2493-2503.

[5] FROST N, GHORI R, ROY A, *et al*. P4. 11D. 02 Phase 3 trofuse-007 study: sacituzumab tirumotecan plus pembrolizumab vs pembrolizumab alone for NSCLC with PD-L1 TPS ⩾ 50%[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, **19**(10): 389-390.

[6] 科伦博泰. 临床开发平台(临床管线)肿瘤ADC[EB/OL]. (2024-08-20)[2024-10-17]. https://www. kelun-biotech. com/product. aspx.

[7] FANG W, CHENG Y, CHEN Z, *et al*. SKB264 (TROP2-ADC) for the treatment of patients with advanced NSCLC: efficacy and safety data from a phase 2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(16): 9114.

[8] XU B, YIN Y, FAN Y, *et al*. Sacituzumab tirumotecan (SKB264/MK-2870) in patients (pts) with previously treated locally recurrent or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results from the phase III OptiTROP-Breast01 study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, **42**(16): 104.

[9] 王建新, 桂琳琳, 王晓季, 等. 喜树碱的全合成研究进展[J]. 江西科技师范大学学报, 2020, (6): 104-108.

[10] 肖 亮, 薛彤彤, 王晶翼, 等. 抗体药物缀合物及其制备方法和用途: 中国, 115715202A[P]. 2023-02-24.

[11] 吕 伟, 金嵇煜, 金 沉, 等. 一种贝洛替康衍生物的合成方法: 中国, 116253741B[P]. 2024-02-02.

[12] 杨定乔, 吕 芬, 李文辉, 等. Friedlander法合成茚并喹啉类衍生物[J]. 有机化学, 2004, **11**: 1465-1468.

[13] 邱东成, 何顺辉. 一种贝洛替康盐酸盐及其关键中间体的制备方法: 中国, 116478051B[P]. 2023-06-21.

[14] RÁDL S, OBADALOVÁ I. Utilization of aromatic denitrocyclization reaction for the synthesis of 3-unsubstituted 1,4-dihydroquinolin-4-one derivatives[J]. *Collect Czech Chem Commun*, 2004, **69**(4): 822-832.