

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D491/056 C07D491/06
C07D491/16 C07D319/24
A61K 31/44 A61K 31/335
//C07D491/056,319: 00,
221: 00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97122236.3

[45] 授权公告日 2002 年 12 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1096462C

[22] 申请日 1997.11.7 [21] 申请号 97122236.3

[30] 优先权

[32]1996.11.8 [33]FR [31]9613653

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 G·科德特 S·哈逊布 P·莫里尤

D·H·卡格纳德 P·里纳德

G·阿塔希 A·皮里

[56] 参考文献

WO9008142 1990. 7. 26 C07D491/056

J. PHAVMACEATICAL SCIENCLE VOL. 623,

NO. 8P1314 - 1315 1974. 1. 1 M. NASV ET AL

审查员 穆森昌

[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

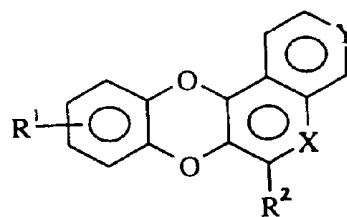
代理人 黄泽雄

权利要求书 14 页 说明书 30 页

[54] 发明名称 7,12 - 二氧杂苯并[a]蒽、其制法和含
它们的药物

[57] 摘要

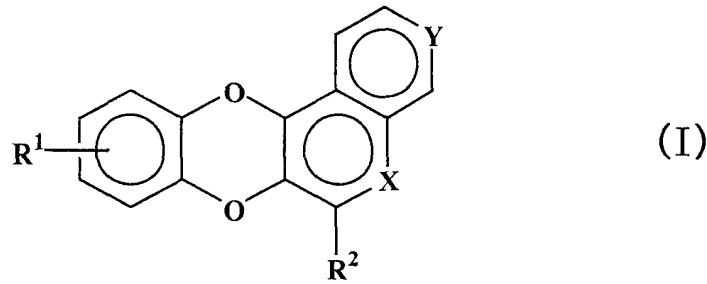
本发明涉及通式(I)的化合物:其中 R¹, R², X 和 Y 如说明书中定义, 涉及其几何异构体和/或光学异构体和其与药理上可接受的酸或碱生成的加成盐。



(I)

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

1. 式 (I) 的化合物及其异构体和它与药用酸或碱的加成盐:

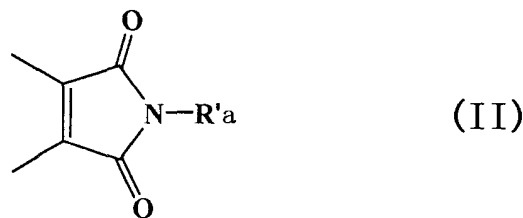


其中:

R^1 代表氢原子或式 $O-R$ 的基团, 其中 R 代表氢原子或直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基, 它任选地被芳基取代,

R^2 代表氢原子, 卤原子, 羟基, 直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷氧基, 甲酰基, 氰基, 直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷氧羰基, $NR'_aR'_b$ 基, 其中 R'_a 代表 ($C_1 - C_6$) 二烷基氨基烷基, 其中各个烷基部分相互独立地相同或不同, 为含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链, 而 R'_b 代表氢原子或直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基, 或基团 $BNR''_aR''_b$, 其中 B 代表羰基或亚甲基, R''_a 和 R''_b 分别与 R'_a 和 R'_b 有相同的定义, 或 R''_a 代表被至少一个羟基取代的直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基,

X 代表氮原子, 它任选地被直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基 R' 取代, 或基团 $C-R^3$, 其中 R^3 代表氢原子, 直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷氧羰基, 或基团 $BNR''_aR''_b$, 其中 B 代表羰基或亚甲基, R''_a 和 R''_b 与上面相同的定义, 或, 当 X 代表基团 $C-R^3$ 时, R^2 和 X 与它们所连接的碳原子一起形成式 (II) 的环:



其中 R'_a 具有与上面相同的定义,

Y 代表氮原子或基团 $C-R^4$, 其中 R^4 代表氢原子, 或其中 R'' 代表氢原

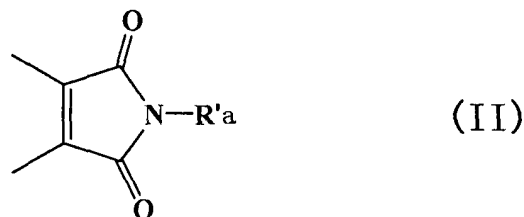
子、直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基, 它任选地被羟基取代, 或芳基的 $O - R''$, 应理解, 当 X 代表氮原子和 Y 代表 CH 基, 或当 X 代表 CH 基而 Y 代表氮原子, 或当 X 和 Y 同时代表 CH 基时, 则 R^1 和 R^2 不能同时代表氮原子, 应理解, 术语“芳基”意思是以相同或不同的方式被一个或多个卤原子或直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基, 羟基, 直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷氧基或三氟甲基任选取代的苯基或萘基。

2. 如权利要求 1 的式 (I) 化合物及其异构体以及它与药用酸或碱的加成盐, 其中 R^2 代表基团 $NR'_aR'_b$, 其中 R'_a 代表 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 二烷基) 氨基 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基, 各个烷基部分相互独立地相同或不同, 而 R'_b 代表氢原子或直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基。

3. 如权利要求 1 的式 (I) 化合物及其异构体以及它与药用酸或碱的加成盐, 其中 R^2 代表基团 $BNR''_aR''_b$, 其中 B 代表羰基或亚甲基, R''_a 代表 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 二烷基) 氨基 - (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基, 各个烷基部分相互独立地相同或不同, 而 R''_b 代表氢原子或直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基。

4. 如权利要求 1 的式 (I) 化合物及其异构体以及它与药用酸或碱的加成盐, 其中 X 代表基团 $C - R^3$, 其中 R^3 代表基团 $BNR''_aR''_b$, 其中 B 代表羰基或亚甲基, R''_a 代表 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 二烷基) 氨基 - (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基, 各个烷基部分相互独立地相同或不同, 而 R''_b 代表氢原子或直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基。

5. 如权利要求 1 的式 (I) 化合物及其异构体以及它与药用酸或碱的加成盐, 其中当 X 代表基团 $C - R^3$ 时, R^2 和 X 与其所连接的碳原子一起形成式 (II) 的环:



其中 R'_a 代表 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 二烷基) 氨基 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基, 各个烷基部分相互独立地相同或不同。

6. 如权利要求 5 的式 (I) 化合物, 其中 R'_a 代表二甲基氨基乙基及其异构体以及它与药用酸或碱的加成盐。

7. 如权利要求 1 的化合物, 它是 N^2 - (7, 12 - 二氧杂 - 3 - 羟基苯并[a]萸 - 5, 6 - 马来酰亚胺基) - N^1 , N^1 - 二甲基乙二胺盐酸盐, 以及它与药用酸或碱的加成盐。

8. 制备式 (I) 化合物的方法, 其中用作原料的有:

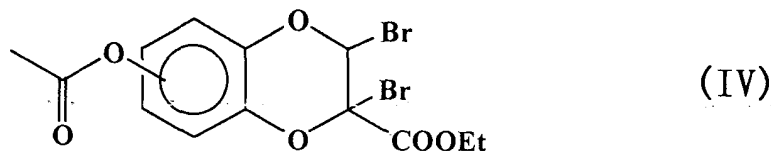
· 对于其中 X 代表氮原子或 CH 基团的化合物, 有式 (III) 化合物:



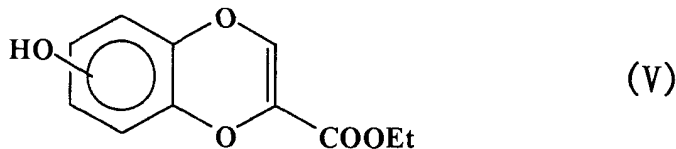
- 或者被二溴化, 然后用间 - 氯过氧化苯甲酸处理, 并与碘化钾作用, 得到化合物 (IIIa):



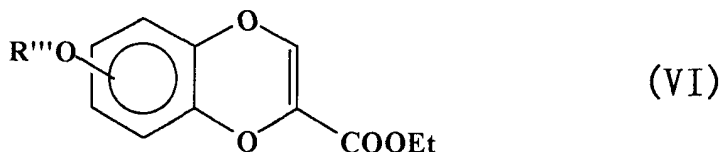
- 或者根据 Friedel-Crafts 反应酰化、二溴化然后用间 - 氯过氧化苯甲酸处理, 产生式 (IV) 化合物:



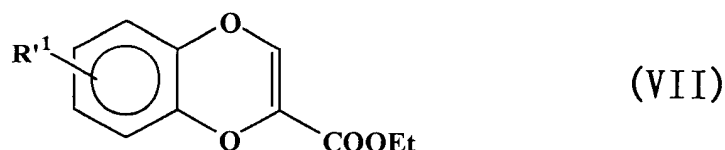
它与碘化钠作用然后与碱作用, 得到化合物 (V):



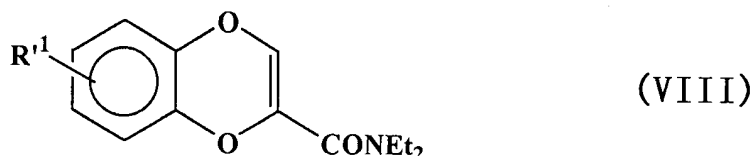
它与其中 R''' 代表任选被芳基取代的直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基的式 R''' - 卤素的亲电试剂缩合, 产生式 (VI) 化合物:



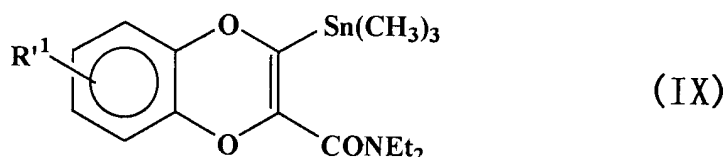
其中 R'¹ 具有与上面相同的意义,
化合物 (IIIa) 和 (VI) 合在一起作为式 (VII) 化合物:



其中 R'¹ 代表氢原子或任选被芳基取代的直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧基,
它在用氢氧化钠水溶液皂化后, 在偶合剂 1, 3-二甲基氨基丙基-3-乙基碳化二亚胺的存在下与二乙胺缩合, 产生式 (VIII) 化合物:

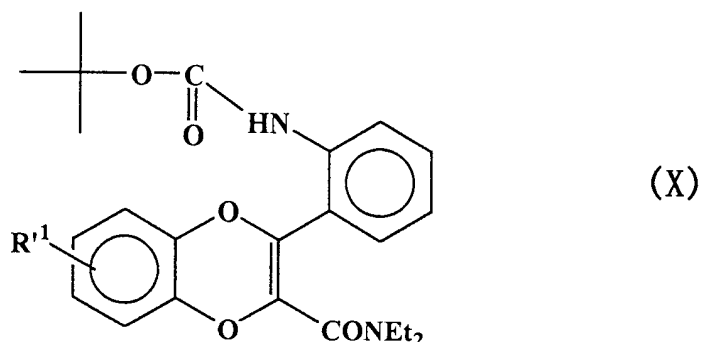


其中 R'¹ 具有与上面相同的意义,
它与强碱作用然后与三甲基氯化锡作用, 产生式 (IX) 化合物:

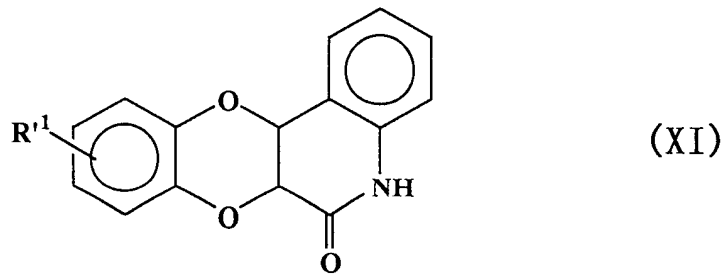


其中 R'¹ 具有与上面相同的意义,
它在碘化铜和过渡金属配合物钨配合物存在下:

- 或者与叔丁氧羰基-2-碘代苯胺缩合, 得到式 (X) 化合物:

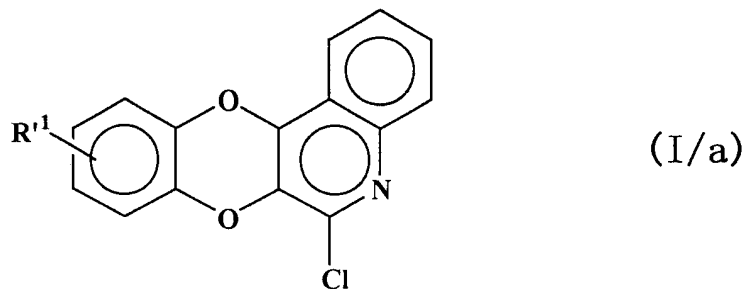


其中 R'¹ 具有与上面相同的意义,
它水解后产生式 (XI) 化合物:



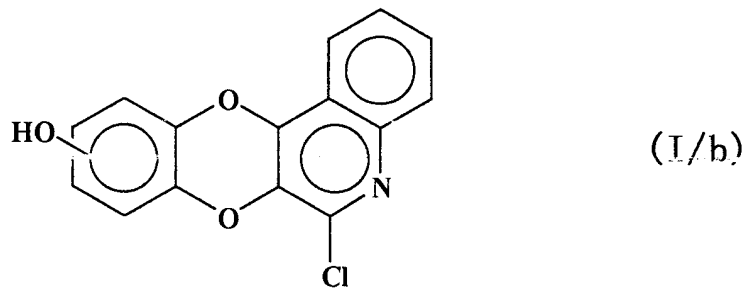
其中 R¹ 具有与上面相同的意义,

它与 POCl₃ 反应得到式 (I/a) 化合物, 式 (I) 化合物的一种特定情况:

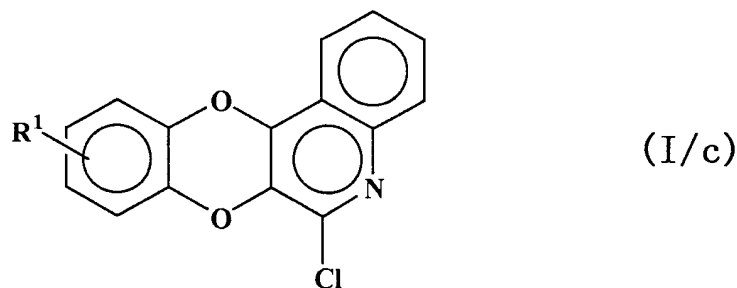


其中 R¹ 具有与上面相同的意义,

在其中 R¹ 代表直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧基的情况下, 它与脱烷基化剂三溴化硼作用, 产生式 (I/b) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



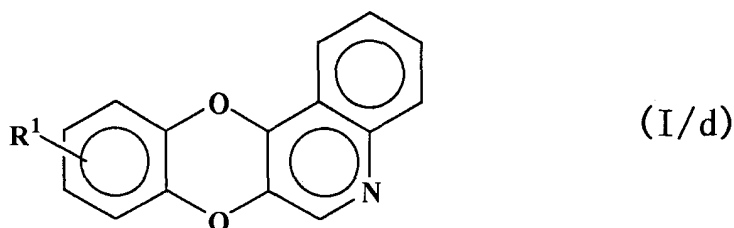
化合物 (I/a) 和 (I/b) 合在一起作为式 (I/c) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



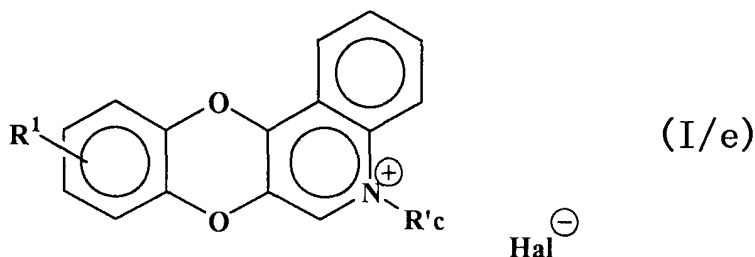
其中 R¹ 具有与上面相同的意义,

该式 (I/c) 化合物:

* 与还原剂锌作用, 产生式 (I/d) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:

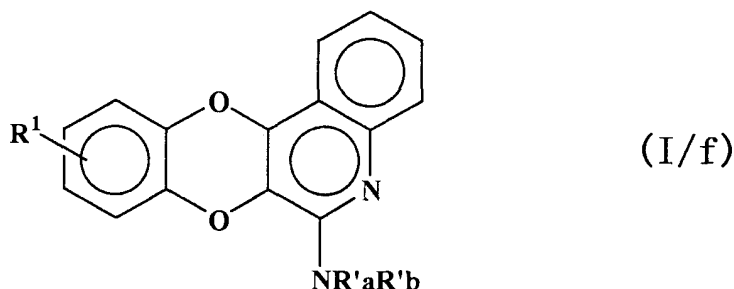


其中 R^1 具有与上面相同的意义,
将其通过与烷基化剂甲基碘作用, 进行 N-烷基化, 产生式 (I/e) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



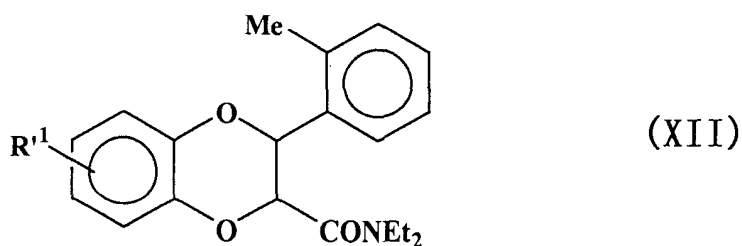
$R'c$ 代表直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基, 而 Hal 为卤素,

* 或与式 $NR'aR'b$ 的二胺缩合, 产生式 (I/f) 化合物, 是式 (I) 化合物一种特定情况, 其中 $R'a$ 代表 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 二烷基) 氨基 (直链或支链 ($C_1 - C_6$)) 烷基, 各个烷基部分相互独立地相同或不同, 而 $R'b$ 代表氢原子或直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基:

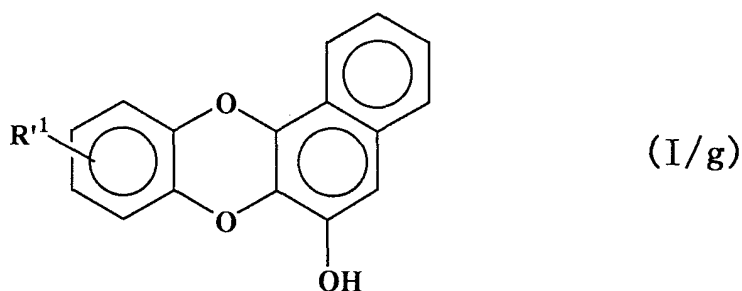


其中 R^1 , $R'a$ 和 $R'b$ 具有与上面相同的意义;

• 或者与 2-碘代甲苯作用, 得到式 (XII) 化合物:

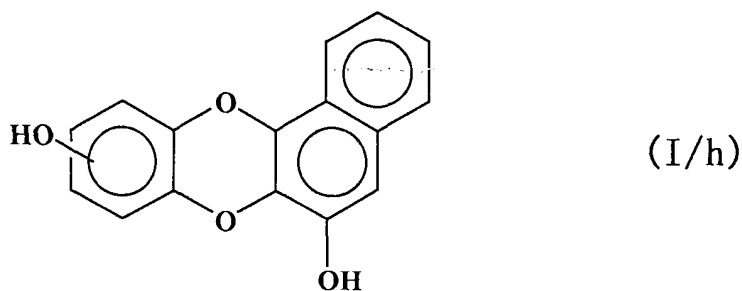


其中 R^1 具有与上面相同的意义，
 它在与强碱二异丙基胺化锂作用后，产生式 (I/g) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特定情况：

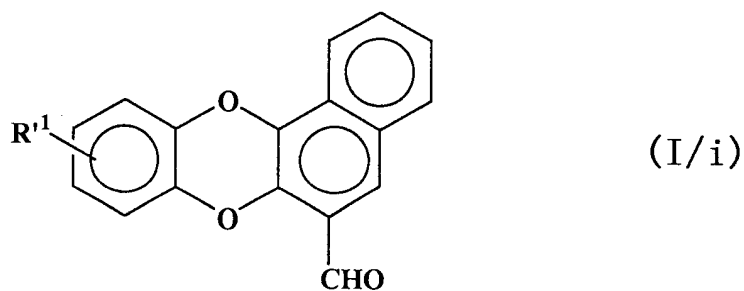


其中 R^1 具有与上面相同的意义，
 该式 (I/g) 化合物进行：

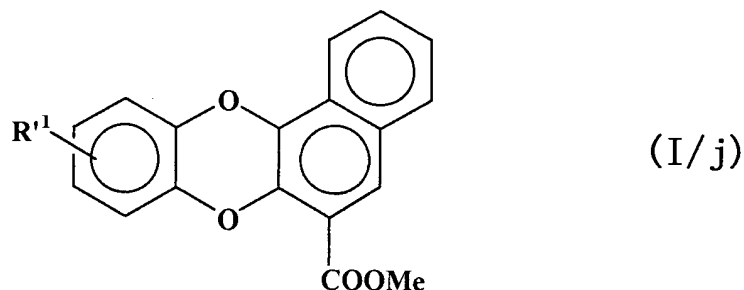
* 在其中 R^1 代表直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷氧基的情况下，它与脱烷基化剂三溴化硼作用，产生式 (I/h) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特定情况：



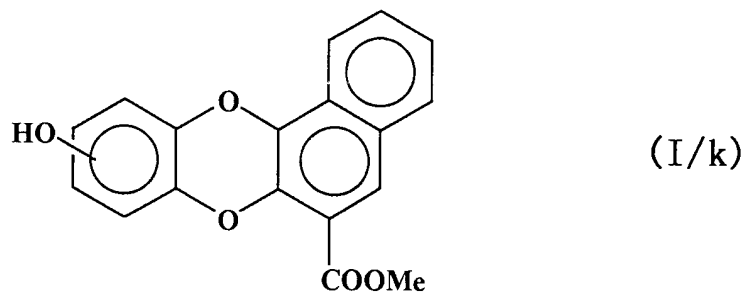
* 或在过渡金属配合物钨配合物和还原剂二异丁基氢化铝存在下与三氟甲磺酸酐、氟化物接续作用，得到式 (I/i) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特定情况：



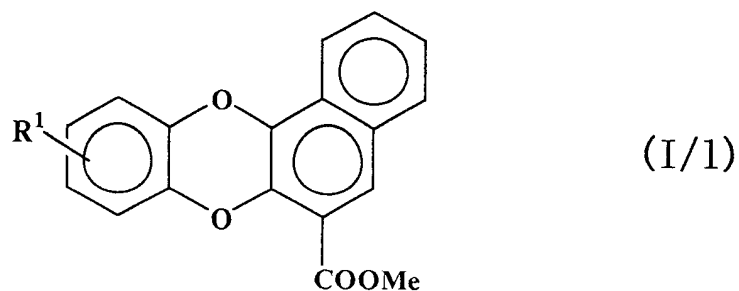
其中 R^1 具有与上面相同的定义，
该化合物通过在甲醇存在下与氧化剂二氧化锰作用，被氧化为甲基酯，
产生式 (I/j) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特定情况：



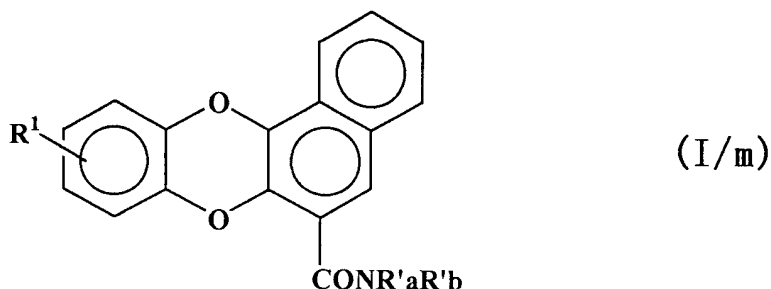
其中 R^1 具有与上面相同的意义，
在其中 R^1 代表直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷氧基的情况下，它与脱烷基化
剂三溴化硼作用，产生式 (I/k) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特
定情况：



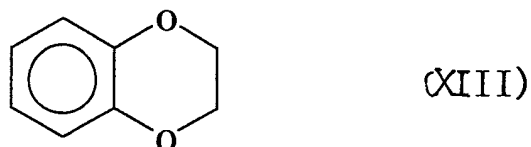
化合物 (I/j) 和 (I/k) 合在一起作为式 (I/l) 化合物，是式 (I)
化合物的一种特定情况：



其中 R^1 具有与上面相同的意义，
与式 $NR'_aR'_b$ 二胺缩合，产生式 (I/m) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特定情况，其中 R'_a 代表 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 二烷基) 氨基 (直链或支链 ($C_1 - C_6$)) 烷基，各个烷基部分相互独立地相同或不同，而 R'_b 代表氢原子或直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基，

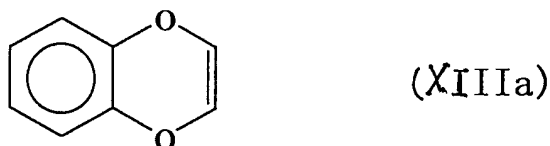


其中 R^1 , R'_a 和 R'_b 具有与上面相同的意义，
应理解，化合物 (I/m) 可以通过化合物 (I/k) 与其中 R^1 具有与上面相同的意义的式 $R^1 - X$ 的亲电试剂在碱性介质中作用而得到；
-- 对于其中 X 不代表氮原子的化合物，式 (XIII) 化合物：

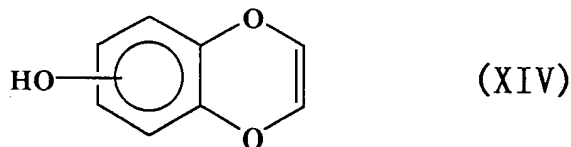


将其：

或者二溴化然后用间-氯过氧化苯甲酸处理并与碘化钾作用，
得到化合物 (XIIIa)：

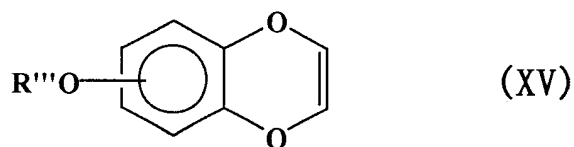


- 或者根据 Friedel-Crafts 反应酰化、二溴化然后用间-氯过氧化苯甲酸处理，并与碘化钠作用然后与碱作用，产生 (XIV) 化合物：

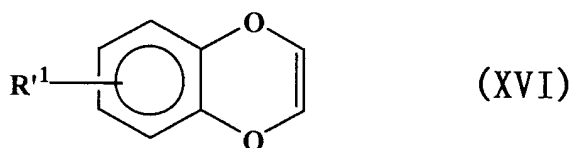


它与其中 R''' 代表任选地被芳基取代的直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基的式

R''' - 卤素的亲电试剂缩合, 产生式 (XV) 化合物:



其中 R''' 具有与上面相同的意义,
化合物 (XIIIa) 和 (XV) 合在一起作为式 (XVI) 化合物:



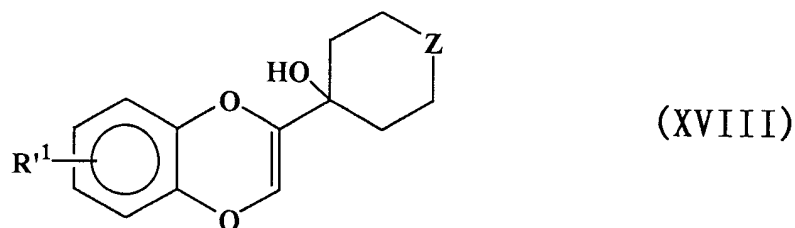
其中 R' 代表氢原子或任选地被芳基取代的直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷氧基, 在与强碱丁基锂作用后, 与式 (XVII) 的亲电试剂缩合:



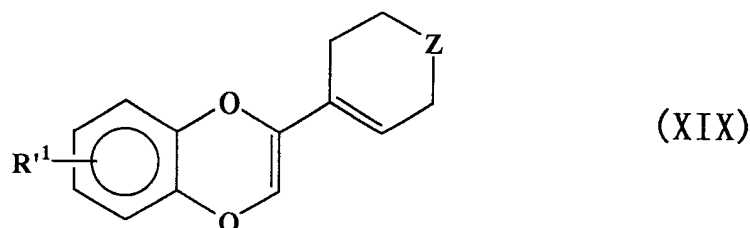
其中 Z 代表 NCOOEt 基团或基团 CR^5R^6 , 其中 R^5 和 R^6 同时代表

氢原子或一起形成环 $\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} (\text{CH}_2)_m$ 其中 m 等于 2 或 3,

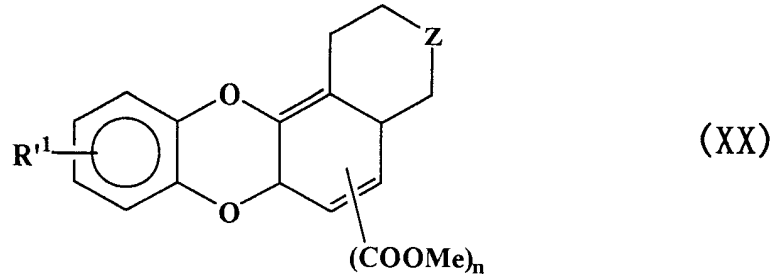
产生式 (XVIII) 化合物:



其中 R' 具有与上面相同的意义,
它在甲磺酰氯存在下, 脱水得到式 (XIX) 化合物:

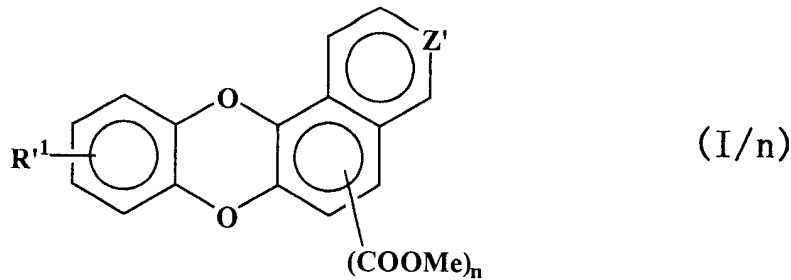


其中 R^1 和 Z 具有与上面相同的定义，它与乙炔二羧酸甲酯或丙炔酸甲酯缩合，得到式 (XX) 化合物：



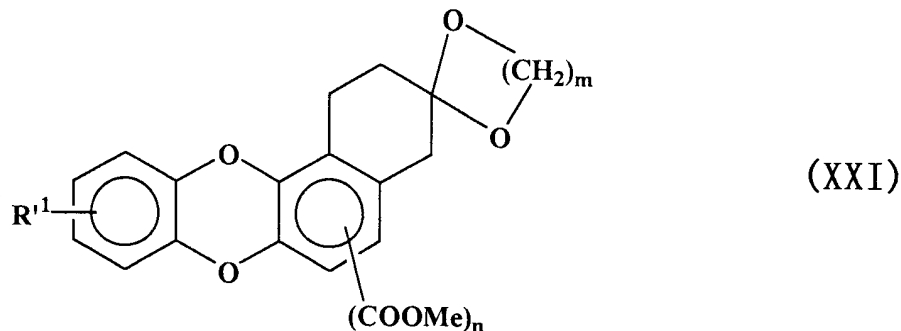
其中 R^1 和 Z 具有与上面相同的定义，而 n 等于 1 或 2，将其与氧化剂邻氯醌或 2, 3-二氯-5, 6-二氟基-1, 4-苯并醌作用，产生

- 式 (I/n) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特定情况：

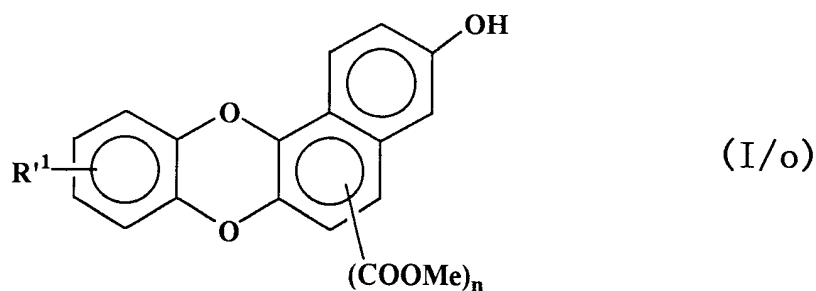


其中 R^1 具有与上面相同的定义，而 Z' 代表氮原子或 $C-R^7$ ，其中 R^7 代表氢原子或基团 $O-(CH_2)_m-OH$ ，其中 m 等于 2 或 3，

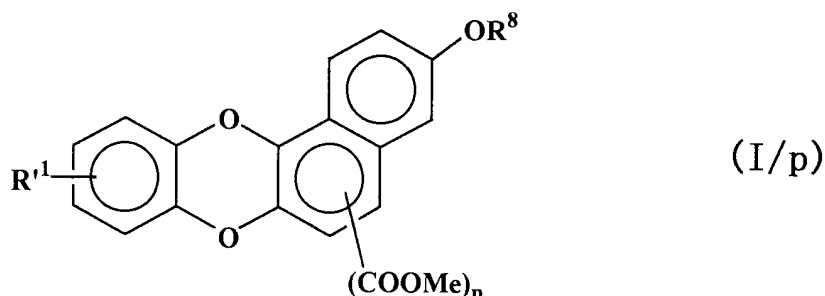
- 或式 (XXI) 化合物：



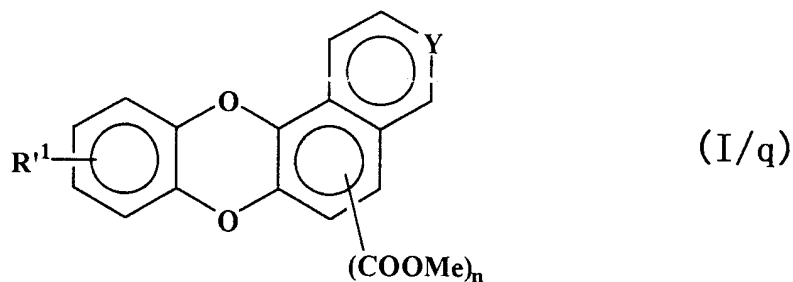
其中 R^1 ， n 和 m 如上面定义，它接着在酸性介质中开环乙缩醛，形成甲硅烷基醚，用 2, 3-二氯-5, 6-二氟基-1, 4-苯并醌氧化，并用氟化剂解封甲硅烷基醚，产生式 (I/o) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特定情况：



其中 R^1 和 n 如上面相同定义，
它与其中 R^8 代表任选地被芳基取代的直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基的亲电试剂 $R^8 -$ 卤素缩合，得到式 (I/p) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特定情况：

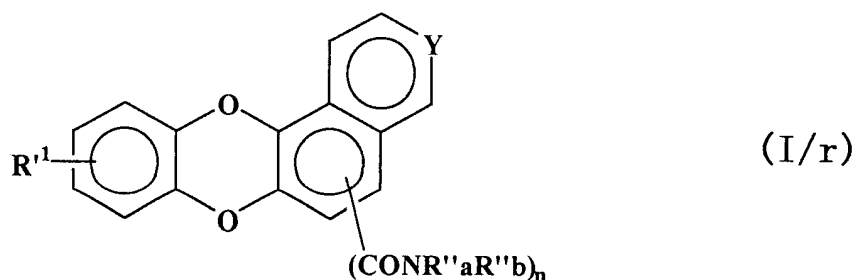


其中 R^1 ， n 和 R^8 如上面定义，
式 (I/n)，(I/o) 和 (I/p) 化合物合在一起作为式 (I/q) 化合物，
是式 (I) 化合物的一种特定情况：



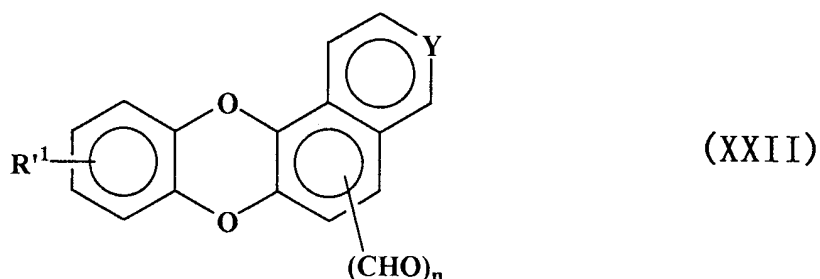
其中 R^1 和 n 如上面定义，而 Y 具有与式 (I) 相同的定义，
该化合物 (I/q)：

* 当 n 等于 1 或 2 时，与式 $HNR''_a R''_b$ 二胺缩合，产生式 (I/r) 化合物，是式 (I) 化合物的一种特定情况，其中 R''_a 代表 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 二烷基) 氨基 (直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基)，其各个烷基部分相互独立地相同或不同，或被至少一个羟基取代的直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基，而 R''_b 代表氢原子或直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基，



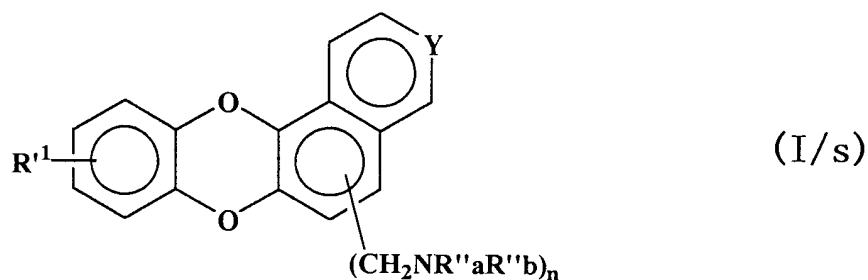
其中 R'^1 , R''_a , R''_b , n 和 Y 具有与上面相同的定义;

* 或者, 当 n 等于 1 或 2 时, 在还原条件下产生相应的醇, 将其在二氧化锰存在下氧化为醛, 产生式 (XXII) 化合物:



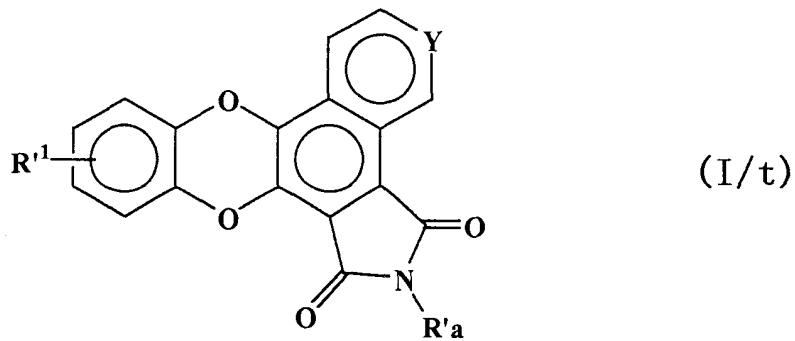
其中 R'^1 , Y 和 n 如上定义,

将其在氧化锌和氰基硼氢化钠存在下与式 $\text{HNR''}_a\text{R''}_b$ 二胺缩合, 产生式 (I/s) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况, 其中 R''_a 代表 (直链或支链 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) 二烷基) 氨基 (直链或支链 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)) 烷基, 其各个烷基部分相互独立地相同或不同或被至少一个羟基取代的直链或支链 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) 烷基, 而 R''_b 代表氢原子或直链或支链 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) 烷基,



其中 R'^1 , R''_a , R''_b , Y 和 n 具有与上面相同的定义,

* 或者, 当 n 等于 2 时, 产生式 (I/t) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



其中 R'^1 , R'_a 和 Y 具有与上面相同的定义;
化合物 (I/a-t) 合在一起为本发明的化合物, 在适当的情况下, 根据标准纯化技术将它们纯化, 如果需要, 可以将它们分离为其不同的光学或几何异构体, 或与药用酸或碱成盐。

9. 一种用于治疗癌症的药物组合物, 含有作为活性成分的至少一种如权利要求 1 至 7 任一项要求的化合物, 它单独使用或与一种或多种药理上可接受的、无毒的、惰性赋形剂或载体结合。

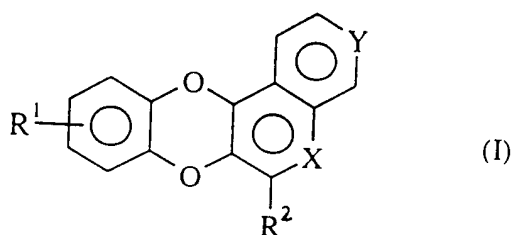
7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽 其制法和含它们的药物

本发明涉及新的取代的 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽化合物、制备它们的方法和含有它们的药物组合物。本发明的化合物具有优良的抗肿瘤活性和优良的治疗用途。

在文献中, 叙述了与人胎盘的 Ah (芳香烃) 受体相互作用的化合物 7, 12-二氧杂-9, 10-二氧杂苯并[a]蒽 (生物化学 药理学, 1990, 40(4), 737-741 页)。然而, 没有报道此化合物的治疗活性。

本发明化合物的新颖性在于其结构和作为抗肿瘤剂的用途。

更具体地, 本发明涉及式 (I) 的化合物、其异构体和它与药用酸或碱的加成盐:

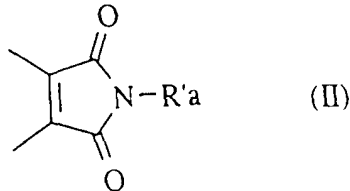


其中:

R^1 代表氢原子或式 O-R 的基团, 其中 R 代表氢原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 它任选地被芳基或杂芳基取代,

R^2 代表氢原子, 卤原子, 羟基, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧基, 甲酰基, CF_3SO_3 基, 氰基, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧羰基或芳氧羰基, NR^aR^b 基, 其中 R^a 代表 (C_1-C_6) 二烷基氨基烷基, 其中各个烷基部分相互独立地相同或不同, 为含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链, 而 R^b 代表氢原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 或基团 BNR^aR^b , 其中 B 代表羰基或亚甲基, R^a 和 R^b 分别与 R^a 和 R^b 相同的定义, 或 R^a 代表被至少一个羟基取代的直链或支链 (C_1-C_6) 烷基

X 代表氮原子, 它任选地被直链或支链 (C_1-C_6) 烷基 R^c 取代, 或其中 R^3 代表氢原子, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧羰基的基团 $C-R^3$, 或基团 BNR^aR^b , 其中 B 代表羰基或亚甲基, R^a 和 R^b 与上面相同的定义, 或, 当 X 代表基团 $C-R^3$ 时, R^2 和 X 与它们所连接的碳原子一起形成式 (II) 的环:



其中 R^a 具有与上面相同的定义,

Y 代表氮原子或 $C-R^4$, 其中 R^4 代表氢原子, 或其中 R^4 代表氢原子、直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 它任选被羟基取代, 或芳基或杂芳基的基团 $O-R^4$, 应理解, 当 X 代表氮原子和 Y 代表 CH 基, 或当 X 代表 CH 基而 Y 代表氮原子, 或当 X 和 Y 同时代表 CH 基时, 则 R^1 和 R^2 不能同时代表氢原子,

应理解, 术语“芳基”意思是以相同或不同的方式被一个或多个卤原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 羟基, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧基或三氟甲基任选取代的苯基或萘基, 而术语“杂芳基”意思是含有 1 或 2 个选自 O, S 和 N 的杂原子的单或双环芳香基, 它以相同或不同的方式被一个或多个卤原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 羟基, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧基或三氟甲基取代。

在药用酸中, 非限制性地可被提到的有, 盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 磷酸, 乙酸, 三氟乙酸, 乳酸, 丙酮酸, 丙二酸, 丁二酸, 戊二酸, 富马酸, 酒石酸, 马来酸, 柠檬酸, 抗坏血酸, 草酸, 甲磺酸, 樟脑酸, 等等。

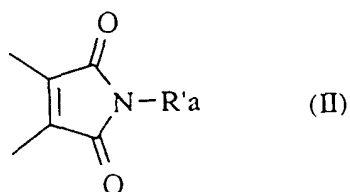
在药用碱中, 非限制性地可被提到的有, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 三乙胺, 叔丁基胺, 等等。

更具体地, 本发明涉及:

式 (I) 化合物, 其中 R^2 代表基团 NR^aR^b , 其中 R^a 代表 (直链或支链 (C_1-C_6) 二烷基氨基 (直链或支链 (C_1-C_6)) 烷基, 各个烷基部分相互独立地相同或不同, 而 R^b 代表氢原子或直链或支链 (C_1-C_6)) 烷基,

或式 (I) 化合物, 其中当 X 由 $C-R^3$ 组成时, R^2 或 X 代表基团 BNR^aR^b , 其中 B 如上定义而分别对应于 R^a 和 R^b 的 R^a 和 R^b 如上定义,

或式 (I) 化合物, 其中当 X 由 $C-R^3$ 组成时, R^2 或 X 与其所连接的碳原子一起形成式 (II) 的环:

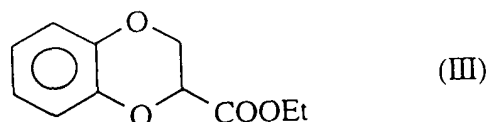


其中 R'。具有如上的意义, 和更具体地, 式(I)化合物, 其中当 X 由 C-R³ 组成时, R² 或 X 与其所连接的碳原子一起形成式(II)的环, 其中 R。代表二甲基氨基乙基。

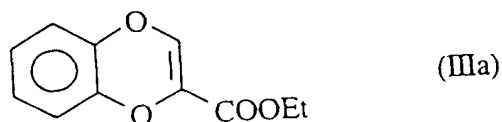
本发明更具体地涉及为 N² - (7, 12-二氧杂-3-羟基苯并[a]蒽-5, 6-马来酰亚胺基) -N¹, N¹-二甲基乙二胺盐酸盐的式(I)化合物。

本发明也涉及制备式(I)化合物的方法, 其中用作原料的有:

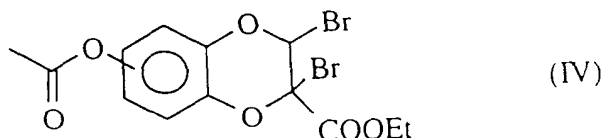
对于其中 X 代表氮原子或 CH 基团的化合物, 有式(III)化合物:



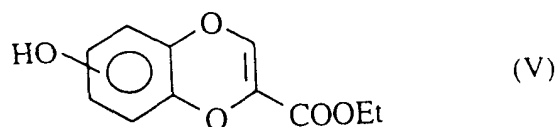
它一或者被二溴化然后用间-氯过氧化苯甲酸处理, 与碘化钾作用得到化合物(III_a):



-或者根据 Fiedel-Crafts 反应酰化, 二溴化然后用间氯过氧化苯甲酸处理产生式(IV)化合物:

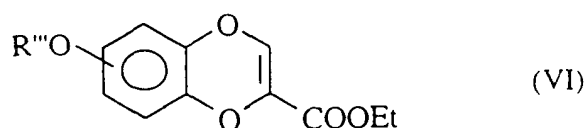


它与碘化钠作用然后与诸如乙基钠的碱作用, 以得到化合物(V):



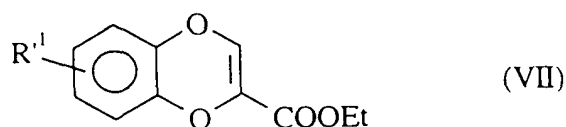
它与其中 R'' 代表任选被芳基或杂芳基取代的直链或支链(C₁-C₆)烷基的式

R'''-卤素的亲电试剂缩合,产生式(VI)化合物:



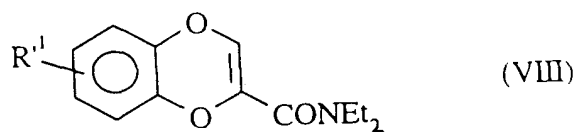
其中 R''' 具有与上面相同的意义,

集合的化合物(IIIa)和(VI)形成式(VII)化合物:



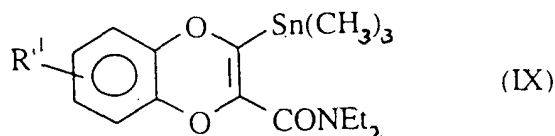
其中 R' 代表氢原子或任选被芳基或杂芳基取代的直链或支链(C₁-C₆)烷氧基,

它在例如用氢氧化钠水溶液皂化后,在偶合剂如1,3-二甲基氨基丙基-3-乙基碳化二亚胺的存在下与二乙胺缩合产生式(VIII)化合物:



其中 R' 具有与上面相同的意义,

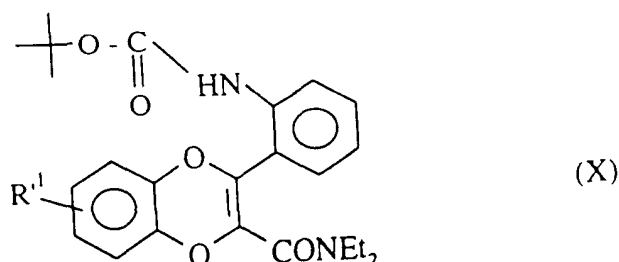
它与强碱作用然后与三甲基氯化锡作用产生式(IX)化合物:



其中 R' 具有与上面相同的意义,

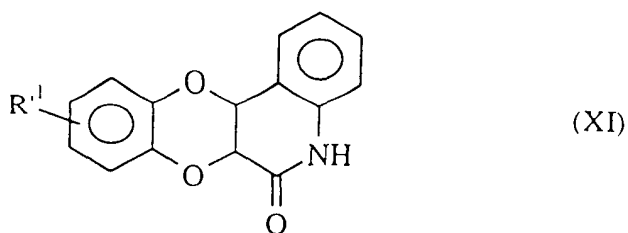
它在碘化铜和过渡金属配合物如钯配合物存在下:

或者与叔丁氧羰基-2-碘代苯胺缩合得到式(X)化合物:



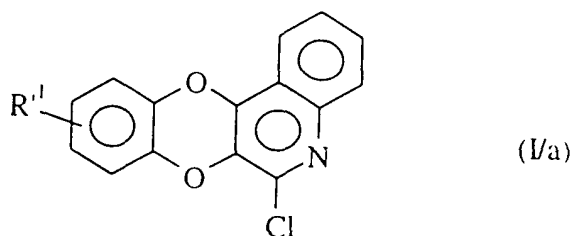
其中 R' 具有与上面相同的意义,

它水解后产生式(XI)化合物:



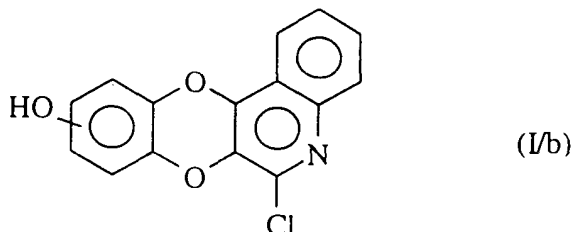
其中 R' 具有与上面相同的意义,

它与 POCl₃ 反应得到式(I/a)化合物, 式(I)化合物的一种特定情况:

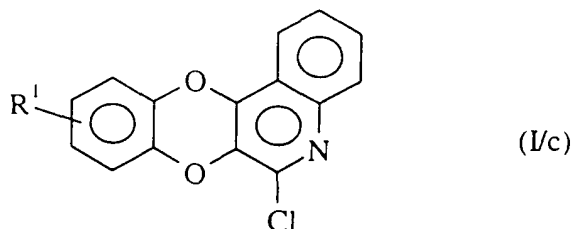


其中 R' 具有与上面相同的意义,

它在其中 R' 代表直链或支链(C₁-C₆)烷氧基的情况下, 与脱烷基化剂如三溴化硼作用, 例如产生式(I/b)化合物, 是式(I)化合物的一种特定情况:



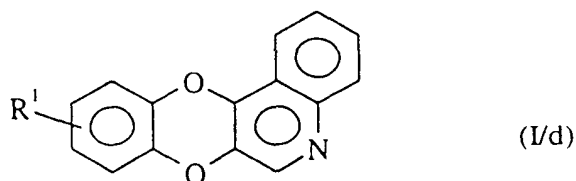
集合的化合物(I/a)和(I/b)形成式(I/c)化合物, 是式(I)化合物的一种特定情况:



其中 R' 具有与上面相同的意义,

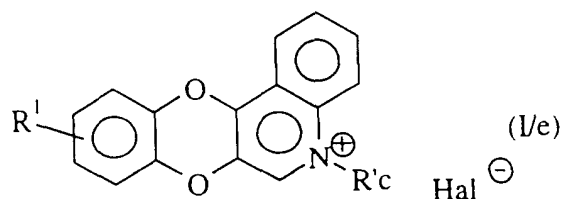
该式(I/c)化合物:

*与还原剂如锌作用产生式(I/d)化合物, 是式(I)化合物的一种特定情况:



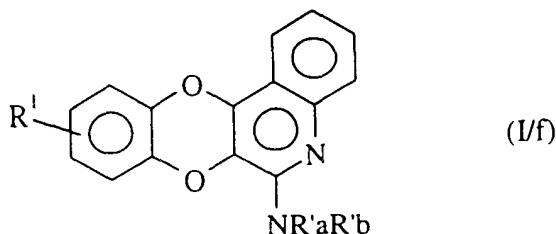
其中 R' 具有与上面相同的意义,

将其通过与烷基化剂如甲基碘作用进行 N-烷基化产生式 (I/e) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



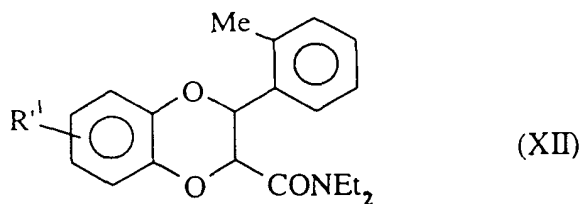
R'c 代表直链或支链 (C₁-C₆) 烷基而 Hal 为卤素。

*或与其中 R'a 代表 (直链或支链 (C₁-C₆) 二烷基) 氨基 (直链或支链 (C₁-C₆) 烷基, 各个烷基部分相互独立地相同或不同, 而 R'b 代表氢原子或直链或支链 (C₁-C₆) 烷基的式 NR'aR'b 二胺缩合, 产生式 (I/f) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



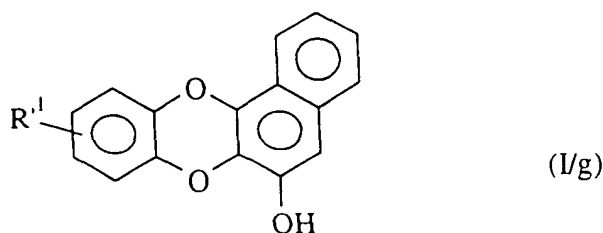
其中 R', R'a 和 R'b 具有与上面相同的意义,

或者与 2-碘代甲苯作用, 得到式 (XII) 化合物:



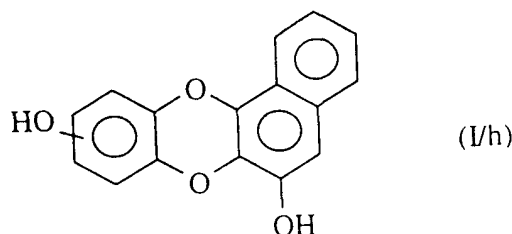
其中 R' 具有与上面相同的意义,

它在与强碱如二异丙基胺化锂作用后, 产生式 (I/g) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:

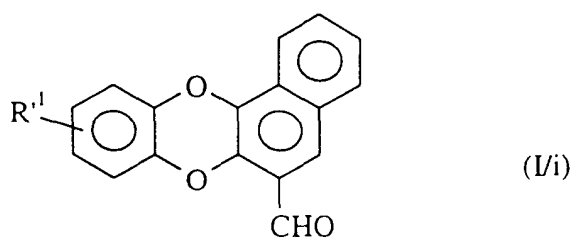


其中 R' 具有与上面相同的意义,
该式 (I/g) 化合物进行:

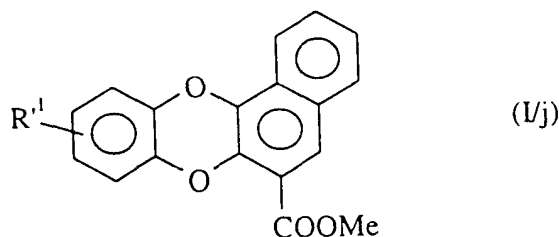
* 在其中 R' 代表直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧基的情况下, 它与脱烷基化剂如三溴化硼作用, 例如, 产生式 (I/h) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



* 或在过渡金属配合物如钨配合物和还原剂如二异丁基氢化铝存在下与三氟甲磺酸酐, 氟化物接着作用, 得到式 (I/i) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:

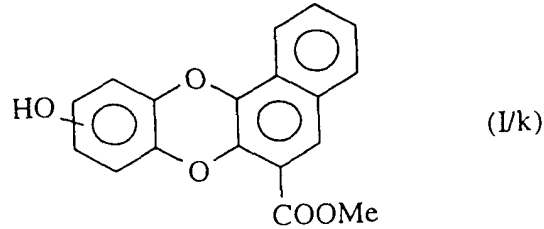


其中 R' 具有与上面相同的意义, 该化合物通过在甲醇存在下与氧化剂如二氧化锰作用, 被氧化为甲基酯, 产生式 (I/j) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:

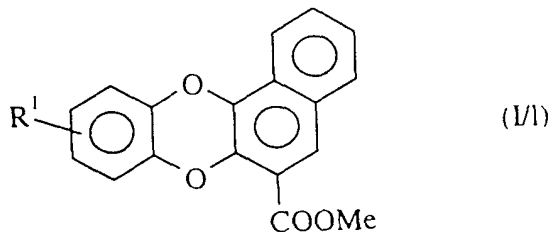


其中 R' 具有与上面相同的意义, 在其中 R' 代表直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧基的

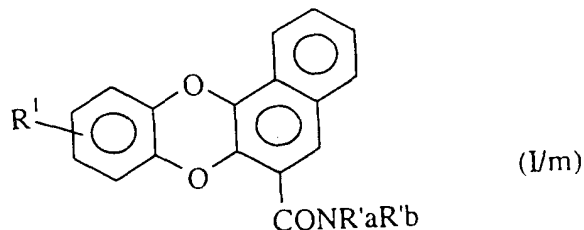
情况下,它与脱烷基化剂如三溴化硼作用,例如,产生式(I/k)化合物,是式(I)化合物的一种特定情况:



集合的化合物(I/j)和(I/k)形成式(I/l)化合物,是式(I)化合物的一种特定情况:

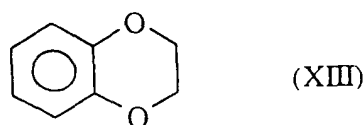


其中 R' 具有与上面相同的意义,与其中 R'_a 代表(直链或支链(C_1-C_6))二烷基氨基(直链或支链(C_1-C_6))烷基,各个烷基部分相互独立地相同或不同,而 R'_b 代表氢原子或直链或支链(C_1-C_6))烷基的式 $NR'_aR'_b$ 二胺缩合,产生式(I/m)化合物,是式(I)化合物的一种特定情况:



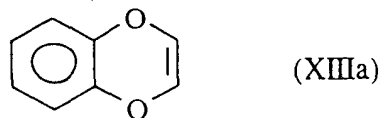
其中 R' , R'_a 和 R'_b 具有与上面相同的意义,应理解,化合物(I/m)可以通过化合物(I/k)与其中 R' 具有与上面相同的意义的式 $R'-X$ 的卤素的亲电试剂在碱性介质中作用而得到,

-对于其中 X 不代表氮原子的化合物,式(XIII)化合物:

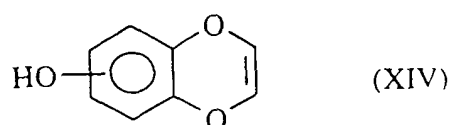


将其:

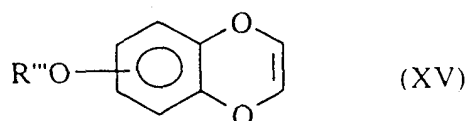
或者二溴化然后用间氯过氧化苯甲酸处理并与碘化钾作用得到化合物(XIIIIa):



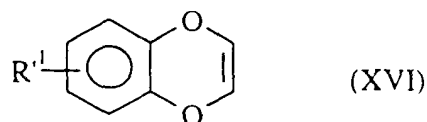
或者根据 Fiedel-Crafts 反应酰化, 二溴化然后用间氯过氧化苯甲酸处理并与碘化钠作用然后与碱作用, 产生式(XIV)化合物:



它与其中 R''' 代表任选地被芳基或杂芳基取代的直链或支链 (C₁-C₆) 烷基的式 R'-卤素的亲电试剂缩合, 产生式(XV)化合物:



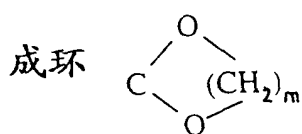
其中 R''' 具有与上面相同的意义, 集合的化合物(XIIIIa)和(XV)形成式(XVI)化合物:



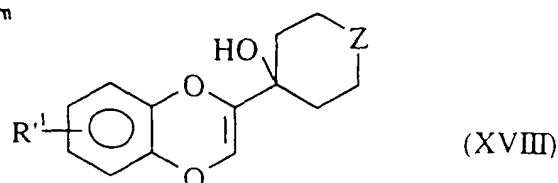
其中 R'1 代表氢原子或任选地被芳基或杂芳基取代的直链或支链 (C₁-C₆) 烷基, 在与诸如丁基锂的强碱作用后, 例如, 与式(XVII)的亲电试剂缩合:



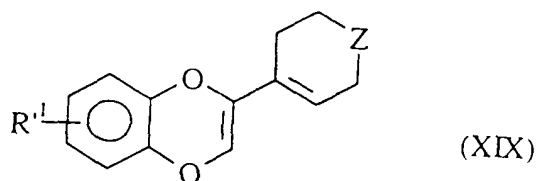
其中 Z 代表 NCOOEt 基团或基团 CR⁵R⁶ 其中 R⁵ 和 R⁶ 同时代表氢原子或一起形



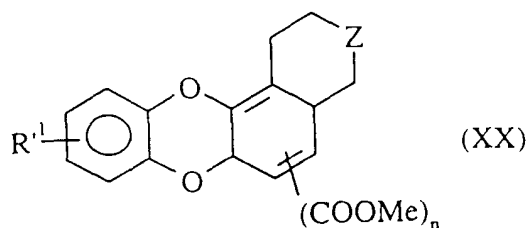
其中 m 等于 2 或 3, 产生式(XVIII)化合物:



其中 R' 和 Z 具有与上面相同的定义, 它在甲磺酰氯存在下, 脱水得到例如式 (XIX) 化合物:

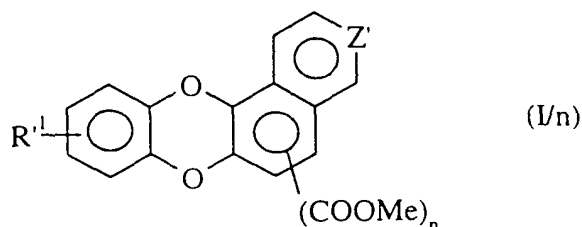


其中 R' 和 Z 具有与上面相同的定义, 它与乙炔二羧酸甲酯或丙炔酸甲酯缩合得到式 (XX) 化合物:



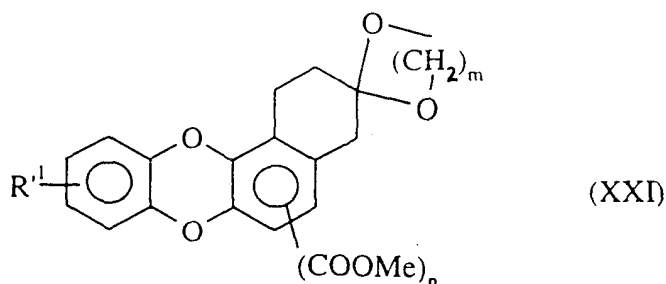
其中 R' 和 Z 具有与上面相同的定义, 而 n 等于 1 或 2, 将其与氧化剂如邻氯醌或 2, 3-二氯-5, 6-二氰基-1, 4-苯并醌作用, 产生

式 (I/n) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:

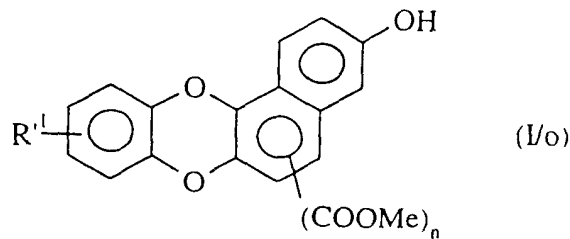


其中 R' 具有与上面相同的定义, 而 Z' 代表氮原子或 $C-R^7$, 其中 R^7 代表氢原子或基团 $O-(CH_2)_m-OH$ 其中 m 等于 2 或 3,

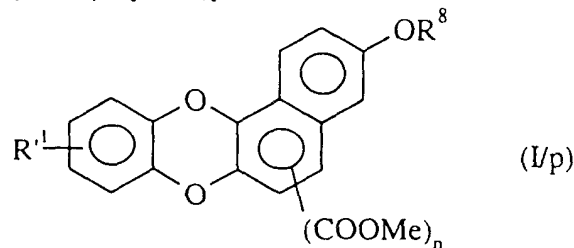
或式 (XXI) 化合物:



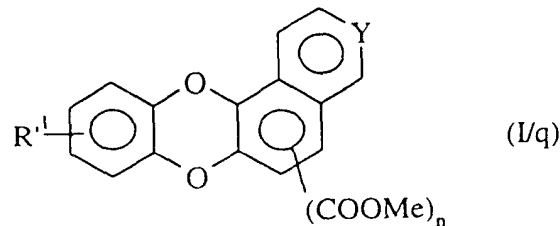
其中 R' , n 和 m 如上面定义, 它接着在酸性介质中开环乙缩醛, 形成甲硅烷基醚, 用 2, 3-二氯-5, 6-二氰基-1, 4-苯并醌氧化, 并用氟化剂解封甲硅烷基醚, 产生式 (I/o) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



其中 R'^1 和 n 如上面相同定义, 它与其中 R^8 代表任选地被芳基或杂芳基取代的直链或支链 (C_1-C_6) 烷基的各种亲电试剂 R^8 -卤素缩合, 得到式 (I/p) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:

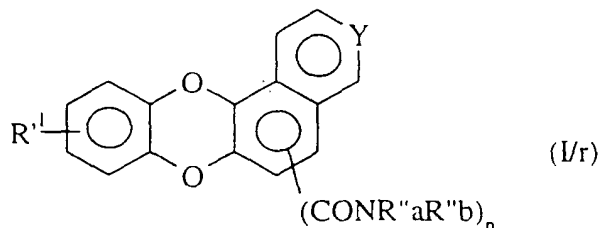


其中 R'^1 , n 和 R^8 如上面定义, 式 (I/n), (I/o) 和 (I/p) 化合物形成集合的式 (I/q) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



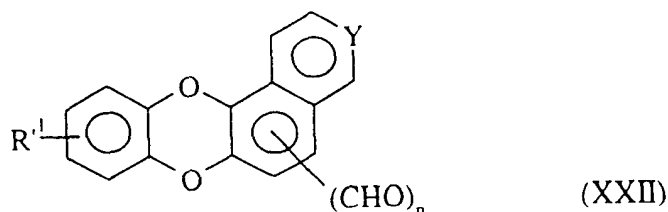
其中其中 R'^1 和 n 如上面定义而 Y 具有与式 (I) 相同的定义, 该化合物 (I/q):

当 n 等于 1 或 2 时, 与其中 R''_a 代表 (直链或支链 (C_1-C_6) 二烷基) 氨基 (直链或支链 (C_1-C_6)) 烷基, 其各个烷基部分相互独立地相同或不同, 或被至少一个羟基取代的直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 而 R''_b 代表氢原子或直链或支链 (C_1-C_6) 烷基的式 $HNR''_aR''_b$ 二胺缩合, 产生式 (I/r) 化合物, 是式 (I) 化合物的一种特定情况:



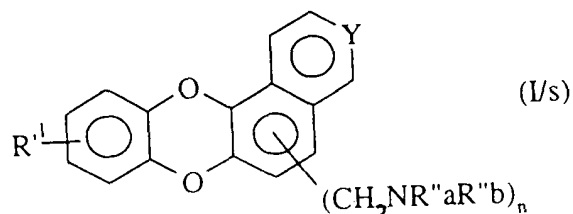
其中 R'^1 , R''_a , R''_b , n 和 Y 具有与上面相同的定义,

*或者, 当 n 等于 1 或 2 时, 在还原条件下产生相应的醇, 将其在二氧化锰存在下氧化为醛, 产生式 (XXII) 化合物:



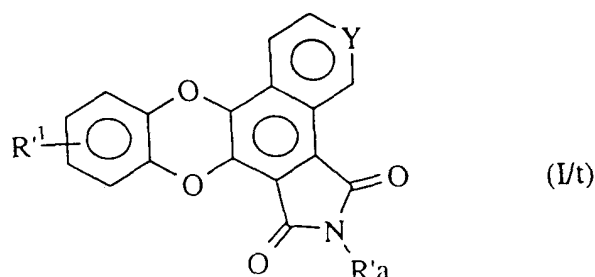
其中 R' , Y 和 n 如上定义,

将其在氯化锌和氰基硼氢化钠存在下与其中 R''_a 代表(直链或支链(C_1-C_6)二烷基)氨基(直链或支链(C_1-C_6))烷基, 其各个烷基部分相互独立地相同或不同, 或被至少一个羟基取代的直链或支链(C_1-C_6)烷基, 而 R''_b 代表氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基的式 $HNR''_aR''_b$ 二胺缩合, 产生式(I/s)化合物, 是式(I)化合物的一种特定情况:



其中 R' , R''_a , R''_b , Y 和 n 具有与上面相同的定义,

*或者, 当 n 等于 2 时, 产生式(I/t)化合物, 是式(I)化合物的一种特定情况:



其中 R' , $R'a$ 和 Y 具有与上面相同的定义,

化合物(I/a-t)形成本发明的集合化合物, 若适当, 根据标准纯化技术将它们纯化, 如果需要, 可以将它们分离为其不同的光学或几何异构体, 或与药用酸或碱成盐。

用于上述方法的原料是商品或本专业熟练的技术人员根据在文献, 例如, J. Koo, S. Avakian, G. J. Martin, 美国化学协会期刊, 77, 1955, 5373 页中所述的公知方法容易理解的。

式(I)化合物具有有利的药理性质。它们具有优良的体外细胞毒性, 不

仅对白血病系，而且也对固体肿瘤系；它们也对细胞周期具有作用，并在白血病模型上具有体内活性。这些性质使它们能作为抗肿瘤剂用于治疗。

本发明的主题也是含有式(I)产品，其光学异构体或其与药用酸或碱的加成盐之一，单独或与一种或多种无毒性，惰性赋形剂或载体混合的药物组合物。

在本发明的药物组合物中，更具体地，可被提到的有，适于口服，非肠胃内，鼻内，直肠内，舌上，眼内或呼吸道给药的那些，和以特别简单或糖衣片剂，舌下片剂，香囊或急救包，硬明胶囊，在舌下溶解的制剂，含片，栓剂，乳膏，软膏，皮肤凝胶，用于注射或口服的制剂，气雾剂和眼或鼻的滴剂。

适合的剂量根据患者的年龄和体重，给药途径，治疗适应症和任何相关治疗的性质变化，在每天一次或几次给药 0.1—400mg 之间的范围。

下面的实施例举例说明本发明而不在任何意义上限制它。原料是已知产品或根据已知工艺制备。

实施例 1: 7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]萸

阶段 A: 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - 羧酸

将 1mmol 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - 羧酸乙酯在 25ml 8% 氢氧化钠溶液中回流。冷却后，慢慢加入 3N 盐酸直到苯并二噁烯羧酸沉淀。过滤后，固体在苯中重结晶。

熔点: 178 - 180 °C

阶段 B: 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - (二乙基甲酰胺)

在 0 °C, 惰性气氛中, 将 15.4mmol 二乙胺, 15.4mmol 1, 3-二甲基氨基丙基-3-乙基碳化二亚胺和 15.4mmol 羟基苯并三唑加入 14.04mmol 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - 羧酸在 25ml DMF 中的溶液中。使混合物成室温并搅拌 18 小时。蒸发 DMF 后, 残余物用水洗, 然后用乙酸乙酯提取。然后将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。该酰胺通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯)。

阶段 C: 三甲基锡基 - 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - (二乙基甲酰胺)

在 - 78 °C, 惰性气氛中, 将 17.4mmol 二异丙基氯化锂加入 8.58mmol 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - (二乙基甲酰胺)在 50ml 无水四氢呋喃的溶液

中。反应 2 小时 30 分钟后，滴加溶于最小量四氢呋喃中的 21.4mmol 氯化三甲基锡。3 小时后将反应混合物水解然后用乙酸乙酯提取。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。该锡混合物通过用三乙胺处理过的硅胶快速色谱纯化。

熔点: 63 - 65 °C

阶段 D: 3 - [2-(叔丁氧羰基氨基)苯基]-1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - (二乙基甲酰胺)

在惰性气氛中，将 3.93mmol 3-三甲基锡基 - 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - (二乙基甲酰胺) 和 3.94mmol N-叔丁氧羰基-2-碘代苯胺溶于 25ml 1,4-二噁烷中。在加入 5%四(三苯基膦)钯和 5%碘化铜后将反应混合物回流。真空蒸发溶剂后，残余物用乙酸乙酯提取然后真空浓缩。该酰胺通过用硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯)。

熔点: 147 - 149 °C

阶段 E: [5H]-7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]蒽-6-酮

将 25ml 6N 盐酸加入 1.2mmol 3-[2-(叔丁氧羰基氨基)苯基]-1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - (二乙基甲酰胺) 在 25ml 二噁烷中的溶液中。将混合物在 70 °C 加热 8 小时。将二噁烷的体积在真空下缩减为一半然后过滤。固体用水洗然后在五氧化磷存在下干燥。

熔点: >300 °C

阶段 F: 6-氯-5-氮杂-7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽

在惰性气氛中，[5H]-7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]蒽-6-酮在氯化氧磷中回流 6 小时。然后在真空下蒸发溶剂(氯化氧磷)，粗混合物通过硅胶快速色谱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯)。

熔点: 136 - 138 °C

阶段 G: 7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]蒽

在惰性气氛中将 1mmol 6-氯 - 5 - 氮杂-7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽和 8mmol 粉末状锌在 5ml 乙酸中在 50 °C 加热 8 小时。冷却后，反应混合物用甲醇稀释然后滤过 Celite。将残余物真空浓缩，然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，然后用氯仿提取。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。粗混合物通过硅胶快速色谱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚)。

熔点: 127 - 129 · C

实施例 2: $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 5 - \text{氮杂苯并}[a] \text{蒽}-6\text{-基}) - N^1, N^1\text{-二甲基乙烷}-1, 2\text{-二胺}$

在惰性气氛中将 6-氯-5-氮杂-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽(实施例 1-阶段 F 的化合物)在 N,N-二甲基乙烷-1, 2-二胺中回流 2 小时。过量的二胺在真空下蒸发掉, 残余的粗产物通过用三乙胺处理过的硅胶快速色谱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇)。

实施例 3: $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 5 - \text{氮杂苯并}[a] \text{蒽}-6\text{-基}) - N^1, N^1\text{-二甲基乙烷}-1, 2\text{-二胺盐酸盐}$

将用盐酸蒸汽饱和的醚溶液加入溶于最小量二氯甲烷中的 $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 5 - \text{氮杂苯并}[a] \text{蒽}-6\text{-基}) - N^1, N^1\text{-二甲基乙烷}-1, 2\text{-二胺}$ (实施例 2 的化合物)中。定量得到的相应盐酸盐被过滤, 用乙醚洗涤然后真空干燥。

熔点: 280 - 282 · C

实施例 4: $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 5 - \text{氮杂苯并}[a] \text{蒽}-6\text{-基}) - N^1, N^1\text{-二乙基乙烷}-1, 2\text{-二胺盐酸盐}$

根据实施例 2 的方法得到二胺, 用 N, N-二乙基乙烷-1, 2-二胺且反应时间为 3 小时, 根据实施例 3 的方法得到盐酸盐。

熔点: 256 - 258 · C

实施例 5: $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 5 - \text{氮杂苯并}[a] \text{蒽}-6\text{-基}) - N^1, N^1\text{-二甲基丙烷}-1, 2\text{-二胺盐酸盐}$

根据实施例 2 的方法得到二胺, 用 N, N-二甲基丙烷-1, 2-二胺, 根据实施例 3 的方法得到盐酸盐。

熔点: 238 - 240 · C

实施例 6: $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 5 - \text{氮杂苯并}[a] \text{蒽}-6\text{-基}) - N^1, N^1\text{-二乙基丙烷}-1, 2\text{-二胺盐酸盐}$

根据实施例 2 的方法得到二胺, 用 N, N-二乙基丙烷-1, 2-二胺且反应时间为 3 小时, 根据实施例 3 的方法得到盐酸盐。

熔点: 220 - 222 · C

实施例 7: 10-甲氧基-5-氮杂-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽

阶段 A: 6-乙酰基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯

在 0°C, 将 12.5g 三氯化铝加入 4.27g 乙酰氯和 7.5g 1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯在 150ml 二硫化碳中的混合物中。反应混合物在室温下搅拌 14 小时。用 50ml 盐酸 (2N) 酸性水解后, 用二氯甲烷提取水相, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 然后硫酸镁干燥。酰化的产物通过硅胶色谱纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 7: 3)。

熔点: 123 - 125°C

阶段 B: 6-乙酰基-2,3-二溴-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯

在惰性气氛中, 0°C, 将 1.1ml 元素溴在 5ml 四氯化碳中的溶液在 30 分钟内滴加到部分溶于 50ml 四氯化碳中的 5g 6-乙酰基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯中, 4 小时后, 反应介质在真空下浓缩, 该二溴化物通过硅胶快速色谱纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 8: 2);

油状物

阶段 C: 6-乙酰氧基-2,3-二溴-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯

在惰性气氛中, 将 6-乙酰基-2,3-二溴-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯在 5.6g 间氯过氧化苯甲酸存在下在二氯甲烷中回流 72 小时, 滤除形成的氯代苯甲酸, 滤液用饱和碳酸氢钾溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩, 粗混合物通过硅胶快速色谱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 7: 3),

熔点: 58-60°C

阶段 D: 6-乙酰氧基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯

在惰性气氛中, 将 6g 6-乙酰氧基-2,3-二溴-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯在 100ml 丙酮的溶液与 7.75g 碘化钾混合并搅拌 6 小时, 在减压下蒸发丙酮后, 残余物在乙醚中稀释然后用 20% 硫代硫酸钠溶液洗涤直到混合物脱色, 有机相然后用硫酸镁干燥然后真空浓缩, 化合物通过硅胶色谱纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 7: 3),

熔点: 86-88°C

阶段 E: 6-羟基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯

在惰性气氛中,将 5g 6-乙酰氧基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯在 75ml 乙醇和 3ml 乙醇钠(1M)中的溶液搅拌 18 小时,然后将反应介质用 Dowex (X-8 酸形式)中和,然后过滤并真空浓缩,残余的粗产物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 7:3),

熔点: 179-181 °C

阶段 F: 6-甲氧基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯

在惰性气氛中,2.4g 6-羟基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯和 540mg 氯化钠在 25ml 二甲基甲酰胺中搅拌,40 分钟后,滴加 0.84ml 碘代甲烷,然后将混合物在室温下搅拌 1 小时,真空蒸发溶剂,残余物用乙酸乙酯稀释然后用水洗,有机相用硫酸镁干燥然后真空浓缩,该甲基醚通过硅胶色谱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯, 7:3)

熔点: 98-100 °C

实施例 7 的化合物通过从 6-甲氧基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯开始重复实施例 1 的阶段 A, B, C, D, E, F 和 G 而得到。

熔点: 132 - 134 °C

实施例 8: 10-苄氧基-5-氮杂-7,12-二氧杂苯并[a]蒽

用实施例 7 的相同工艺,用苄基氯代替阶段 F 中的甲基碘。

实施例 9: N^2 -(10-甲氧基-7,12-二氧杂-5-氮杂苯并[a]蒽-6-基)- N^1,N^1 -二甲基乙烷-1,2-二胺

实施例 9 的化合物通过从 6-甲氧基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯和阶段 H(实施例 2)开始重复实施例 7 的阶段 A, B, C, D, E 和 F 然后实施例 1 的 A, B, C, D, E 和 F 而得到。

熔点: 148-150 °C

实施例 10: N^2 -(10-羟基-7,12-二氧杂-5-氮杂苯并[a]蒽-6-基)- N^1,N^1 -二甲基乙烷-1,2-二胺盐酸盐

阶段 A: 10-甲氧基-6-氯-5-氮杂-7,12-二氧杂苯并[a]蒽

工艺如实施例 7 的阶段 A, B, C, D, E 和 F 然后实施例 1 的 A, B, C, D, E 和 F 起始底物为 6-甲氧基-1,4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯,

熔点: 194-196 °C

阶段 B: 10-羟基-6-氯-7,12-5-氮杂-二氧杂苯并[a]蒽

在惰性气氛中, 0·C, 将 1.22ml 三溴化硼滴加到 80mg 10-甲氧基-6-氯-5-氮杂-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽在 3ml 二氯甲烷中的溶液中, 2 小时后, 反应混合物用饱和碳酸钠溶液水解, 有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩, 该二甲基化的化合物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 7: 3),

熔点: >300·C

阶段 C: N²-(10-羟基-7, 12-二氧杂-5-氮杂苯并[a]蒽-6-基)-N¹, N¹-二甲基乙烷-1, 2-二胺盐酸盐

工艺如从 10-羟基-6-氯-7, 12-二氧杂-5-氮杂苯并[a]蒽得到二胺的实施例 2, 通过用如实施例 3 所述的工艺得到相应的盐酸盐。

熔点: 273 - 275·C

实施例 11: 6-羟基-10-甲氧基-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽

阶段 A: 3-三甲基锡基-6-甲氧基-1, 4-苯并二噁烯-2-(二乙基甲酰胺)

工艺如实施例 7 的阶段 A, B, C, D, E 和 F 然后实施例 1 的 A, B 和 C 从 6-甲氧基-1, 4-苯并二噁烯-2-羧酸乙酯开始。

熔点: 58 - 60·C

阶段 B: 3-(2-甲苯基)-6-甲氧基-1, 4-苯并二噁烯-2-(二乙基甲酰胺)

在惰性气氛中, 将 500mg 3-三甲基锡基-6-甲氧基-1, 4-苯并二噁烯-2-(二乙基甲酰胺)和 0.2ml 碘代甲苯在 122mg 四?钡和 22mg 碘化铜的存在下在 1, 4-二噁烷中回流。然后真空蒸发二噁烷, 残余物用水洗然后用乙酸乙酯洗涤。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。偶合的产物通过硅胶快速色谱(洗脱剂: 甲苯/乙酸乙酯, 95: 5)纯化。

熔点: 60 - 62·C

阶段 C: 6-羟基-10-甲氧基-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽

在惰性气氛中, 在 -78·C, 将 1.42ml 二异丙基氯化锂滴加到 0.95mmol 3-(2-甲苯基)-6-甲氧基-1, 4-苯并二噁烯-2-(二乙基甲酰胺)在 7ml THF 中的溶液中, 反应混合物保持在此温度下 2 至 3 小时, 将温度调为 -10·C 然后酸性水解(10%HCl), 水相用二氯甲烷提取, 然后将有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩, 环合的产物通过硅胶快速色谱纯化(洗脱剂: 甲苯/乙

酸乙酯, 95: 5)。

熔点: 183 - 185 °C

元素分析:

	C %	H %	O %
计算	72.85	4.32	22.83
实测	72.57	4.61	22.86

实施例 12: 6,10-二羟基-7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽

在惰性气氛中, 0 °C, 将 0.1ml 三溴化硼滴加到 90mg 6-羟基-10-甲氧基-7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽在 3ml 二氯甲烷中的溶液中, 4 小时后, 反应混合物被水解, 有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩, 该二羟基化的化合物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯),

熔点: 219-221 °C

实施例 13: 10-羟基-7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-6-[(2-二甲基氨基乙基)甲酰胺]盐酸盐

阶段 A: 6-异丙氧基-1, 4 - 苯并二噁烯-2 - 羧酸乙酯

工艺如实施例 7 的阶段 A, B, C, D, E 和 F, 用异丙基碘代替甲基碘。

阶段 B: 3 - 三甲基锡基 - 6 - 异丙氧基 - 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - (二乙基甲酰胺)

工艺如实施例 1 的阶段 A, B 和 C, 从 6-异丙氧基-1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - 羧酸乙酯开始。

阶段 C: 6 - 羟基 - 10 - 异丙基氧基 - 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽

工艺如实施例 11 的阶段 B 和 C。

阶段 D: 10 - 异丙基氧基 - 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽 - 6 - 三氟甲烷磺酸酯

在惰性气氛中, 0 °C, 将 0.1ml 吡啶然后将 0.45ml 三氟甲磺酸酐滴加到 90mg 6-羟基-10-异丙基氧基-7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽在 10ml 二氯甲烷中的溶液中, 1 小时后, 反应混合物用饱和氯化铵溶液水解, 用二氯甲烷提取, 有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩, 通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 9: 1),

熔点: 98-100 °C

阶段 E: 6-氟基-10-异丙基氧基-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽

在惰性气氛中, 将 27mg 氯化锌和 420mg 四? 钨依次加入三氟甲磺酸化合物在 3ml DMF 的溶液中, 然后将反应混合物加热到 80 °C 30 分钟。减压蒸发 DMF 后, 残余物用饱和碳酸钠溶液洗涤然后用乙酸乙酯提取。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 95: 5),

熔点: 133-135 °C

阶段 F: 10-异丙基氧基-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-6-甲醛

在惰性气氛中, 室温下, 将 0.8ml 二异丁基氢化铝滴加到 170mg 6-氟基-10-异丙基氧基-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽在 5ml 甲苯中的溶液中, 15 分钟后, 反应混合物用 5% 盐酸溶液水解, 水相用二氯甲烷提取, 有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩, 醛通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 95: 5),

熔点: 140-142 °C

阶段 G: 10-异丙基氧基-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-6-羧基甲基酯

在惰性气氛中, 将 84mg 氟化钠, 597mg 二氧化锰和 82mg 冰乙酸加入 1410mg 10-异丙基氧基-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-6-甲醛在 5ml 无水甲醇的溶液中, 将反应混合物调至 40 °C 然后过滤, 有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩, 该甲基酯通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 9: 1),

熔点: 128-130 °C

阶段 H: 10-羟基-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-6-羧基甲基酯

在惰性气氛中, -10 °C, 将 0.04ml 三溴化硼加到 50mg 异丙基醚(阶段 G) 在 2ml 二氯甲烷中的溶液中, 15 分钟后, 反应混合物被水解, 水相用二氯甲烷提取, 然后用硫酸镁干燥并真空浓缩, 该羟基化合物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 7: 3),

熔点: 168-170 °C

阶段 I: 10-羟基-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-6-[(2-二甲基氨基乙基)甲酰胺]盐酸盐

工艺如实施例 2 和 3。

熔点: 从 130 °C 分解。

实施例 14: 10 - 甲氧基 - 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽 - 6 - [(2-二甲基氨基乙基)甲酰胺]盐酸盐

阶段 A: 10 - 甲氧基 - 6 - 羟基 - 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽

工艺如实施例 11。

熔点: 183 - 185 °C

阶段 B: 10 - 羟基 - 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽 - 6 - 羧基甲基酯

工艺如实施例 13 的阶段 D, E, F 和 G。

熔点: 108 - 110 °C

阶段 C: 10 - 甲氧基 - 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽 - 6 - [(2-二甲基氨基乙基)甲酰胺]盐酸盐

工艺如实例 2 和 3。

熔点: 213 - 215 °C

实施例 15: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽 - 6 - [(2-二甲基氨基乙基)甲酰胺]

阶段 A: 1, 4 - 苯并二恶烯

在惰性气氛中, 将 57.9g N - 溴代丁二酰亚胺和 30mg 氮杂异丁腈加入 20g 1, 4 - 苯并二恶烷在 300ml 四氯化碳中的溶液中。将反应混合物用一灯加热回流 6 小时。滤除形成的丁二酰亚胺, 真空浓缩滤液。得到的产物溶于丙酮并在 108g 碘化钠存在下搅拌 2 小时。蒸发溶剂后, 将绿色残余物溶于水/乙醚混合物中, 然后将有机相用 20 % 硫代硫酸钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥。苯并二恶烯通过硅胶色谱纯化。

阶段 B: 2 - (1-羟基 - 1 - 环己基) - 1, 4 - 苯并二恶烯

在惰性气氛中, - 78 °C, 将 16.79ml 1.6M 正丁基锂的己烷溶液加入 50ml 无水 THF 中的 1, 4 - 苯并二恶烯溶液中。1 小时后, 滴加 30mmol 环己酮。保持在 - 78 °C 3 小时 30 分钟。用 10 % 盐酸溶液水解和中和反应介质后, 水相用乙醚提取, 然后将有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。该醇通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯), 为油的形式。

阶段 C: 2 - (1-环己烯基) - 1, 4 - 苯并二恶烯

在惰性气氛中, 0°C, 将14ml 三乙胺和3.85ml 甲磺酰氯慢慢加入10ml 2-(1-羟基-1-环己基)-1,4-苯并二噁烯在75ml 二氯甲烷的溶液中。15分钟后将混合物回流1.5小时。水解后, 用二氯甲烷提取, 然后将有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。该二烯通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 7:3), 为油的形式。

阶段D: 1, 2, 3, 4, 4a,6a-六氢-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-5-羧酸甲酯

在封管内, 将500mg 2-(1-环己烯基)-1,4-苯并二噁烯和1.4ml 丙酸甲酯在70°C搅拌22小时30分钟。通过硅胶色谱分离区域异构体(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 98:2)。

熔点: 72-74°C

阶段E: 7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-5-羧酸甲酯

在惰性气氛中, 在986mg DDQ存在下, 将370mg 1, 2, 3, 4, 4a,6a-六氢-7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-5-羧酸甲酯在10ml 甲苯中的溶液回流6小时。冷却后, 反应混合物用8%氢氧化钠溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥然后真空浓缩。通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 95:5)。

熔点: 144-146°C

阶段F: 7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-5-[(2-二甲基氨基乙基)甲酰胺]

工艺如实施例2。

熔点: 198-200°C

实施例16: 7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-6-[(2-二甲基氨基乙基)甲酰胺]

工艺如实施例15, 在阶段D选择另一区域异构体。

熔点: 139-141°C

实施例17: N²-(7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-5, 6-二马来酰亚氨基)-N¹, N¹-二甲基乙二胺盐酸盐

阶段A: 7, 12-二氧杂苯并[a]蒽-5, 6-二羧酸甲酯

工艺根据实施例15的阶段A, B, C, D和E, 在阶段D用乙炔二羧酸甲酯代替丙酸甲酯。

熔点: 182 - 184 · C

阶段 B: N^2 - (7, 12 - 二氧杂苯并[a] 蒽-5, 6-二马来酰亚氨基) - N^1, N^1 -二甲基乙二胺

在惰性气氛中, 将 600mg 7, 12 - 二氧杂苯并[a] 蒽 - 5, 6 - 二羧酸甲酯在 10ml N, N - 二甲基乙二胺中在 100 · C 加热 24 小时。所得化合物通过根据色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯: 甲醇, 85: 15),

熔点: 186-188 · C

阶段 C: N^2 - (7, 12 - 二氧杂苯并[a] 蒽-5, 6-二马来酰亚氨基) - N^1, N^1 -二甲基乙二胺盐酸盐

工艺如实施例 3。

熔点: 208 - 210 · C

实施例 18: N^2 - (7, 12 - 二氧杂 - 3 - 氮杂苯并[a] 蒽-5, 6-二马来酰亚氨基) - N^1, N^1 -二甲基乙二胺盐酸盐

阶段 A: 1, 2, 4, 4a, 6a-五氢 - 7, 12 - 二氧杂 - 3 - 氮杂苯并[a] 蒽 - 3 - (羧酸乙酯) 5, 6-(二羧酸甲酯)

工艺根据实施例 15 的阶段 A, B, C 和 D, 在阶段 B 用 N-乙氧羰基-4-吡啶酮代替环己酮, 在阶段 D 用乙炔二羧酸甲酯代替丙酸甲酯。

阶段 B: 1, 2, 4 - 三氢 - 7, 12 - 二氧杂 - 3 - 氮杂苯并[a] 蒽 - 3 - (羧酸乙酯) 5, 6-(二羧酸甲酯)

在惰性气氛中, 将 1, 2, 4, 4a, 6a-五氢 - 7, 12 - 二氧杂 - 3 - 氮杂苯并[a] 蒽 - 3 - (羧酸乙酯) 5, 6-(二羧酸甲酯) 溶于 25ml 甲苯中。加入 1.196g 邻氯苯并醌之后将溶液调至 35 · C 48 小时。冷却后, 反应混合物用 8 % 氢氧化钠溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 6: 4)。

熔点: 153 - 155 · C

阶段 C: 7, 12 - 二氧杂 - 3 - 氮杂苯并[a] 蒽 - 5, 6-二羧酸甲酯

在惰性气氛中, 将 1g 1, 2, 4 - 三氢 - 7, 12 - 二氧杂 - 3 - 氮杂苯并[a] 蒽 - 3 - (羧酸乙酯) 5, 6-(二羧酸甲酯) 在 25ml 甲苯中在 1.574g 邻氯苯并醌存在下回流 48 小时。后面的工艺如阶段 B。

熔点: 160 - 162 · C

阶段D: $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - \text{氮杂苯并}[a] \text{萸}-5, 6\text{-二马来酰亚氨基}) - N^1, N^1\text{-二甲基乙二胺盐酸盐}$

工艺如实施例 17 的阶段 B 和 C。

熔点: $278 - 280 \cdot C$

实施例 19: $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - (2\text{-羟基乙氧基}) \text{苯并}[a] \text{萸}-5, 6\text{-马来酰亚氨基}) - N^1, N^1\text{-二甲基乙二胺盐酸盐}$

阶段A: $7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - (2\text{-羟基乙氧基}) \text{苯并}[a] \text{萸}-5, 6\text{-二羧酸甲酯}$

工艺如实施例 15 的阶段 A, B, C, D 和 E, 在阶段 B 用 1, 4-环己二酮单亚乙基缩醛代替环己酮, 在阶段 D 用乙炔二羧酸甲酯代替丙酸甲酯。

熔点: $182 - 184 \cdot C$

阶段B: $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - (2\text{-羟基乙氧基}) \text{苯并}[a] \text{萸}-5, 6\text{-马来酰亚氨基}) - N^1, N^1\text{-二甲基乙二胺盐酸盐}$

工艺如实施例 17 的阶段 B 和 C。

熔点: $298 - 300 \cdot C$

实施例 20: $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - \text{羟基苯并}[a] \text{萸}-5, 6\text{-马来酰亚氨基}) - N^1, N^1\text{-二甲基乙二胺盐酸盐}$

阶段A: $1, 2, 4 - \text{三氢} - 7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - (\text{亚乙基缩醛}) \text{苯并}[a] \text{萸}-5, 6\text{-二羧酸甲酯}$

工艺如实施例 19 的阶段 A。

熔点: $144 - 146 \cdot C$

阶段B: $1, 2, 4 - \text{三氢} - 7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - \text{氧代苯并}[a] \text{萸}-5, 6\text{-二羧酸甲酯}$

在惰性气氛中, 将 1g 乙缩醛在丙酮中在 609mg 对甲苯磺酸酯存在下回流。72 小时后, 真空蒸发溶剂, 反应混合物用水洗涤, 然后用乙酸乙酯提取。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。该酮通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 6: 4)。

熔点: $190 - 192 \cdot C$

阶段C: $1, 2 - \text{二氢} - 7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - (\text{叔丁基二甲基甲硅烷基}) \text{苯并}[a] \text{萸}-5, 6\text{-二羧酸甲酯}$

在惰性气氛中,在 -78°C ,将1ml二异丙基氯化锂和0.3ml四甲基乙二胺连续滴加到溶于10ml四氢呋喃和0.5ml六甲基磷酰胺中的500mg酮(阶段B)中。将混合物保持在 -78°C 2小时,然后加入溶于最小量四氢呋喃中的氯化二甲基叔丁基甲硅烷。3小时后,将反应混合物调至 -10°C ,然后减压蒸发挥发性产物。该甲硅烷基醚通过用三乙胺处理过的硅胶快速色谱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯,9:1)。

熔点: $98 - 100^{\circ}\text{C}$

阶段D: 7, 12 - 二氧杂 - 3 - (叔丁基二甲基甲硅烷基醚)苯并[a]蒽-5,6-二羧酸甲酯

工艺如实施例15的阶段E。

熔点: $68 - 70^{\circ}\text{C}$

阶段E: 3 - 羟基 - 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-5,6-二羧酸甲酯

在惰性气氛中,将450mg甲硅烷基醚(阶段D)溶于四氢呋喃,然后在室温下加入1.9ml氯化四叔丁基铵。30分钟后,反应混合物用水洗。水相用二氯甲烷提取,有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。该羟基化合物通过硅胶色谱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯,5:5)。

熔点: $198 - 200^{\circ}\text{C}$

阶段F: $\text{N}^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - \text{羟基} \text{苯并} [a] \text{蒽} - 5, 6 - \text{马来酰亚氨基}) - \text{N}^1, \text{N}^1 - \text{二甲基乙二胺盐酸盐}$

工艺如实施例17的阶段B和C。

熔点: $198 - 300^{\circ}\text{C}$

实施例21: $\text{N}^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - \text{甲氧基} \text{苯并} [a] \text{蒽} - 5, 6 - \text{马来酰亚氨基}) - \text{N}^1, \text{N}^1 - \text{二甲基乙二胺盐酸盐}$

阶段A: 3 - 羟基 - 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-5,6-二羧酸甲酯

工艺如实施例20的阶段A, B, C, D和E。

阶段B: 3 - 甲氧基 - 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-5,6-二羧酸甲酯

工艺如实施例7的阶段F。

熔点: $170 - 172^{\circ}\text{C}$

阶段C: $\text{N}^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - \text{甲氧基} \text{苯并} [a] \text{蒽} - 5, 6 - \text{马来酰亚氨基}) - \text{N}^1, \text{N}^1 - \text{二甲基乙二胺盐酸盐}$

工艺如实施例 17 的阶段 B 和 C。

熔点: 258 - 260 °C

实施例 22: N^2 - (7, 12 - 二氧杂 - 3 - 苄氧基苯并[a]蒽-5, 6-马来酰亚氨基) - N^1, N^1 -二甲基乙二胺盐酸盐

工艺如实施例 21, 用实施例 8 的工艺代替实施例 7 的阶段 F。

实施例 23: 7, 12 - 二氧杂 - 3 - 羟基苯并[a]蒽-5, 6-[(2-二甲基氨基乙基)甲酰胺]盐酸盐

工艺如实施例 20。

熔点: 在 160 °C 分解

实施例 24: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-6 - [(1, 3 - 二羟基 - 3 - 甲基丙基)甲酰胺]

阶段 A: : 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-6 - 羧酸甲酯

如实施例 15 直到阶段 E 的工艺, 在阶段 D 选择另一区域异构体。

阶段 B: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-6 - [(1, 3 - 二羟基 - 3 - 甲基丙基)甲酰胺]

在惰性气氛中, 将 70mg 溶于 3ml 四氢呋喃中的 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-6 - 羧酸甲酯在 251mg 2 - 甲基 - 2 - 氨基 - 1, 3 - 丙二醇存在下回流 76 小时。该化合物通过用三乙胺中和的硅胶色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇, 9: 1)。

熔点: 136 - 138 °C

实施例 25: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-5 - [(2 - 二甲基氨基乙基)甲胺]盐酸盐

阶段 A: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-5 - 羧酸甲酯

工艺如实施例 15 的阶段 A, B, C, D 和 E。

阶段 B: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-5 - 基甲醇

在惰性气氛中, 将 72mg 氢化铝锂和 170mg 溶于四氢呋喃的阶段 A 的化合物在室温下搅拌 45 分钟。然后将反应混合物水解, 水相用乙酸乙酯提取。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。该化合物通过硅胶快速色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 7: 3)。

熔点: 189 - 191 °C

阶段 C: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-5 - 甲醛

将溶于 10ml 二氯甲烷的 130mg 醇和 642mg 二氧化锰在室温下搅拌 3 小时, 然后将溶液过滤。滤液被真空浓缩并通过硅胶色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 9: 1)。

熔点: 133 - 135 °C

阶段 D: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-5 - [(2 - 二甲基氨基乙基) 甲胺]

在惰性气氛中, 将溶于 1ml 甲醇的 34mg 氯化锌和 32mg 氰基硼氢化钠加入 130mg 醛和 0.22ml 二甲基乙二胺在 5ml 甲醇中的溶液。在 35 °C 下 6 小时后, 蒸除甲醇。残余物溶于二氯甲烷并用水洗。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。该化合物通过用三乙胺处理过的硅胶色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇, 9: 1)。

阶段 E: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-5 - [(2 - 二甲基氨基乙基) 甲胺] 盐酸盐

如实施例 3 的过程。

熔点: 254 - 256 °C

实施例 26: 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-6 - [(1, 3 - 二羟基 - 3 - 甲基丙基) 甲胺]

如实施例 15 阶段 A, B, C, D 和 E 的过程得到 7, 12 - 二氧杂苯并[a]蒽-6 - 羧酸甲酯, 它根据实施例 25 阶段 B, C 和 D 的方法, 用 2 - 甲基 - 2 - 氨基 - 1, 3 - 丙二醇在步骤 D 中作为胺。

熔点: 148 - 150 °C

实施例 27: 7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]蒽碘化物

如实施例 1 中的阶段 A, B, C, D, E, F 和 G 的过程, 并用 1.85ml 甲基碘处理 140mg 7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]蒽。避光下室温 12 小时后, 通过过滤分离沉淀的产物。

熔点: 263 - 265 °C

实施例 28: N² - (8 - 甲氧基 - 7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]蒽-6-基) - N¹, N¹ - 二甲基乙烷 - 1, 2 - 乙二胺盐酸盐

如实施例 7 阶段 A, B, C, D, E 和 F, 然后如实施例阶段 A, B, C, D, E 和 F 的过程, 以 8 - 甲氧基 - 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - 羧酸

乙酯作为起始底物产生在位置 6 氯代的相应化合物，它根据实施例 2 的过程处理得到二胺，用实施例 3 所述的过程得到相应的盐酸盐。

熔点: 256 - 258 °C

实施例 29: N^2 - (8 - 羟基 - 7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]蒽-6-基) - N^1, N^1 - 二甲基乙烷 - 1, 2 - 乙二胺盐酸盐

如实施例 10 阶段 A, B 和 C 的过程, 以 8 - 甲氧基 - 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - 羧酸乙酯作为阶段 A 的起始底物。

熔点: 286 - 288 °C

实施例 30: N^2 - (11 - 甲氧基 - 7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]蒽-6-基) - N^1, N^1 - 二甲基乙烷 - 1, 2 - 乙二胺盐酸盐

如实施例 28 的过程, 以 5 - 甲氧基 - 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - 羧酸乙酯作为起始底物。

熔点: 271 - 273 °C

实施例 31: N^2 - (11 - 羟基 - 7, 12 - 二氧杂 - 5 - 氮杂苯并[a]蒽-6-基) - N^1, N^1 - 二甲基乙烷 - 1, 2 - 乙二胺盐酸盐

如实施例 29 的过程, 以 5 - 甲氧基 - 1, 4 - 苯并二噁烯 - 2 - 羧酸乙酯作为起始底物。

熔点: 265 - 267 °C

药理研究

下列实施例证明本发明化合物的细胞毒性性质, 它们在细胞周期和体内对于白血病模型的作用。

实施例 A: 化合物的细胞毒性

使用三种细胞系:

- 1 鼠白血病, L1210,
- 1 人表皮癌, KB - 3 - 1,
- 1 非小细胞人肺癌, A549。

该细胞在含有 10 % 胎牛血清, 2mM 葡萄糖胺, 50 单位/ml 青霉素, 50 μ g/ml 链霉素和 10mMHEPES 的完整 RPMI 1640 培养基中培养。

将细胞分布在微板中并暴露于细胞毒性化合物。然后将它们温育 2 天 (L1210) 和 4 天 (A549, KB-3-1)。存活细胞的数量通过比色分析, 即 Minoculture Tetrazolium 分析 (Carmichael J., De Graff W. G., Gazdar A. F., Minna J. D. 和 Mitchell J. R., 基于四唑翁的半自动比色分析评价法: 化学敏感性试验的评估, 癌症研究, 47, 936-942, 1987) 而定量。结果以 IC_{50} , 即抑制 50 % 被处理细胞的增生毒性化合物的浓度表达。

所得结果显示对于 L1210 系具有良好的一般性细胞毒性, IC_{50} 值在 0.2 至 1 μ M 之间。而且, 分别对于固体肿瘤如 KB - 3 - 1 系和 A549 系可以证明细胞毒性。

实施例 B: 对细胞周期的作用

在不同浓度的试验产物存在下, 在 37 \cdot C 将 L1210 温育 21 小时。该细胞然后用 70 % (V/V) 乙醇固定, 在 PBS 中洗涤两次, 并在 20 \cdot C 在含有 100 μ g/ml RNase 和 50 μ g/ml propidium iodide 的 PBS 中温育 30 分钟。计算在 G2 + M 相的百分数, 其结果根据测定的分类表达为在 21 小时之后积聚在 G2 + M 相的细胞百分数相对于对照(对照: 20 %)的函数。在产物的浓度范围为 0.5 至 50 μ M 时, 21 小时后, 本发明化合物在 G2 + M 相中的细胞积聚大于 70 %。

实施例 C: 体内活性: 对 P388 白血病的抗肿瘤活性

P388 (鼠的白血病) 系由国家癌症研究所 (Frederick, USA) 提供。将肿瘤细胞 (10^6 细胞) 在第 0 天接种到体重为 18 至 20g (8 至 10 动物组) 的雌性 BDF1 鼠 (Iffa-Credo, France) 的腹腔内。将产物在第 1 天以指定的剂量通过腹腔内的途径给药。抗肿瘤活性被表达为 T/C 百分数:

被治疗动物的中央存活时间

% T/C = 对照动物的中央存活时间

获得的结果用, 例如, 50mg/kg 的剂量对 P388 白血病模型显示优良的体内活性, 以及低的化合物的细胞毒性, 试验为优良的治疗指数。

实施例 D: 含有 10mg 剂量 $N^2 - (7, 12 - \text{二氧杂} - 3 - \text{羟基苯并}[a] \text{萘} - 5, 6 - \text{马来酰亚氨基}) - N^1, N^1 - \text{二甲基乙二胺盐酸盐}$ (实施例 20) 的片剂
配制 1000 片的制剂:

N^2 - (7, 12 - 二氧杂 - 3 - 羟基苯并[a]蒽-5, 6-马来酰 亚氨基)- N^1, N^1 -二甲基乙二胺	10g
小麦淀粉	15g
玉米淀粉	15g
乳糖	65g
硬脂酸镁	2g
二氧化硅	1g
羟基丙基纤维素	2g