

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D471/06

A61K 31/47

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93117377.9

[45]授权公告日 2000 年 4 月 19 日

[11]授权公告号 CN 1051549C

[22]申请日 1993.9.8 [24]颁证日 2000.1.22

[21]申请号 93117377.9

[30]优先权

[32]1992.9.8 [33]US[31]07/941,607

[32]1993.8.11 [33]US[31]08/103,641

[73]专利权人 佛蒙特大学

地址 美国佛蒙特州

共同专利权人 伯林格曼罕意大利公司

[72]发明人 保罗 A·卡丘 尔尼斯多·曼塔

安伯吉欧·欧林法

西法诺·史皮尼林

[56]参考文献

EP103381 1984. 3.21

审查员 吴顺华

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 甘 玲

权利要求书 8 页 说明书 58 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 2-氨基-5-氨基氨基取代的异噻啉并
吡啶-6(2H)-酮类化合物及其药物组
合物和制备方法

[57]摘要

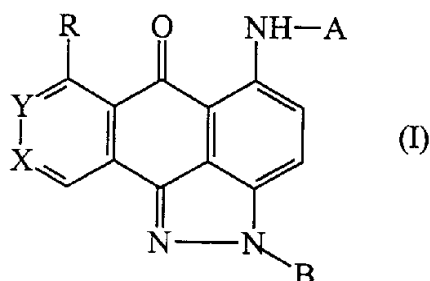
本发明涉及 2-氨基-5-氨基氨基取代的异噻啉并
(8,7,6)吡啶-6(2H)-酮类化合物及 2-氨基-5-
-氨基氨基取代的异噻啉并(5,6,7-cd)吡啶-6(2H)-
酮类化合物。此类化合物具有抗肿瘤活性。

ISSN 1000-8427

99 07.06

权 利 要 求 书

1、一种根据式(I)的化合物的自由碱及其药用酸加成盐,



其中 R 为氢或羟基;

X 及 Y 其中之一为碳原子、另一个为氮原子、但当 Y 为氮时,
R 为氢;

A 及 B 为相同或不同, 且选自 C_1 - C_{10} 烷基; 引入一或二个选自包括 OR_1 和 NR_2R_3 基取代基的 C_2 - C_{10} 烷基; 被一或二个氧原子或被一个 $-NR_4$ -基隔断的 C_2 - C_{10} 烷基, 且此 C_2 - C_{10} 烷基任意被一或二个羟基或 NR_2R_3 基取代;

R_1 为选自包括氢、 C_1 - C_6 烷基、任意经 NR_2R_3 基取代的 C_2 - C_6 烷基;

R_2 及 R_3 可相同或不同, 且选自包括氢、 C_1 - C_{10} 烷基、经一或二个羟基取代的 C_2 - C_{10} 烷基;

R_4 系选自包括氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 羟基烷基、经 NR_2R_3 取代的 C_2 - C_{10} 烷基。

2、根据权利要求 1 的化合物, 其中 Y 为碳、X 为氮。

3、根据权利要求 1 的化合物, 其中 Y 为氮、X 为碳。

4、根据权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氢。

5、根据权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氢、A 与 B 分别选自包括下列的基团: $-(CH_2)_p-NH_2$, 其中 p 为 2 或 3 的整数; $-(CH_2)_p-$

NR_2R_3 , 其中 p 如上面定义、 R_2 为氢、 R_3 为甲基;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_2\text{R}_3$, 其中 p 如上面定义、 R_2 为氢、 R_3 为甲基; -

$(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$, 其中 p 如上面定义; $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{OH}$, 其中 p 及 q 分别选自 2 或 3 的整数。

6、根据权利要求 1 的化合物的自由碱及药用酸加成盐, 选自:

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[(3-氨基丙基)氨基] 异喹啉并[8,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[(2-氨基乙基)氨基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基] 异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[(3-氨基丙基)氨基] 异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[(2-氨基乙基)氨基] 异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基] 异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基] 异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

5-[(3-氨基丙基)氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

5-[(2-氨基乙基)氨基]-[2-[2-(二甲基氨基)乙基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-氨基乙基]-5-[(2-氨基乙基)氨基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-氨基乙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-氨基乙基]-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基] 异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮。

7、一种适用于治疗肿瘤的药物组合物，该组合物含有根据权利要求 1 的化合物和药物学上可接受的稀释剂或赋形剂。

8、一种合成根据权利要求 1 化合物的方法，其中 R 为氢或羟基；X 及 Y 其中之一为碳原子、另一个为氮原子，但当 Y 为氮时，R 为氢；

A 及 B 为相同或不同, 且为选自 C_1 - C_{10} 烷基; 具有一或二个选自包括 OR_1 及 NR_2R_3 基取代基的 C_2 - C_{10} 烷基; 被一或二个氧原子或被一个 $-NR_4$ -基隔断的 C_2 - C_{10} 烷基, 且此 C_2 - C_{10} 烷基任意被一或二个羟基或 NR_2R_3 基取代;

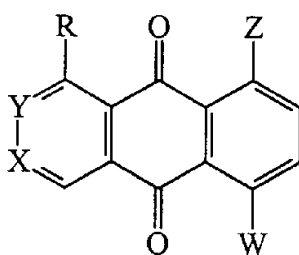
R_1 为选自包括氢、 C_1 - C_6 烷基、任意被 NR_2R_3 基取代的 C_2 - C_6 烷基;

R_2 及 R_3 可相同或不同, 且为选自包括氢、 C_1 - C_{10} 烷基、被一或二个羟基取代的 C_2 - C_{10} 烷基;

R_4 为选自包括氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 羟基烷基、被 NR_2R_3 取代的 C_2 - C_{10} 烷基;

所述的方法包括的步骤:

a) 式(III)的化合物



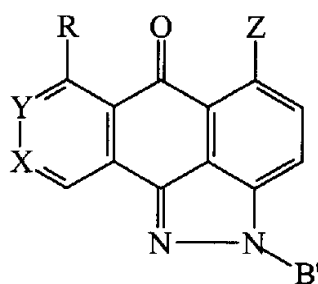
(IIIa) $X=N$, $Y=C$
(IIIb) $X=C$, $Y=N$

其中 Z 为对-甲苯磺酰氧基 OTs 或 Cl, 且 W 为 F 或 Cl, 但 Z 及 W 不可同时为 Cl,

与式(IV)的烷基肼反应:



其中 B' 的定义如式(I)中 B 的定义, 或者, B' 为一个以脱去任意存在于 B' 中的伯或仲胺的保护基后可转变成 B 的基团, 而得到式(II)化合物;



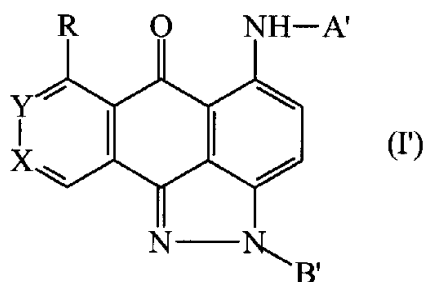
(IIa) X=N, Y=C

(IIb) X=C, Y=N

b) 然后与式(V)化合物反应:

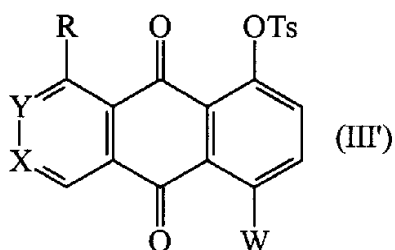


其中 A'的定义如式(I)中 A 的定义, 或者, A'为一以脱去任意存在于 A'中的伯或仲胺的保护基后可转变成 A 的基团, 而得到式(I')化合物:



其中 A'和/或 B'不同于 A 和/或 B, 通过脱去任意存在于 A'和/或 B'中的伯或仲胺的保护基后, 式(I')化合物可转变成式(I)化合物。

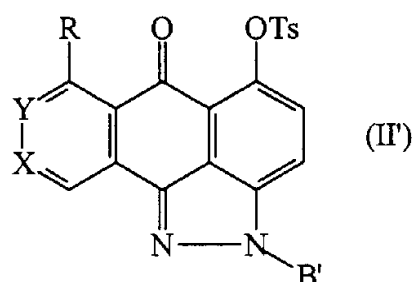
9、一种合成根据权利要求 1 的式(I)的化合物的方法, 包括将以式(III')化合物



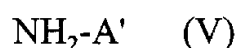
与式(IV)的肼反应



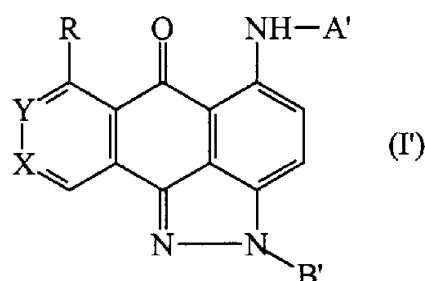
而得到式(II')化合物



然后, 式(II')化合物与式(V)化合物反应



而得式(I')化合物,



其在移去任意出现于 A'和/或 B'中的伯及仲胺保护基的步骤后可得到式(I)化合物;

其中, 式(III')化合物是通过下列步骤合成的:

(c) 1, 4-二氟苯与吡啶-3, 4-二羧酸酐(VI)的弗瑞德-克来福特的酰化反应, 其中 R_6 为氢或一合适的羟基官能团的保护基, 于 AlCl_3 存在下, 生成配向异构的酮-酸(VIIa)及(VIIb);

(d) 酮酸(VIIa)及(VIIb)与甲氧化钠反应于甲醇中, 生成配向异构甲氧基取代的酮-酸(VIIIa)及(VIIIb); 化合物(VIIIa)及(VIIIb), 当其中 R_6 为氢可按以下步骤反应; 当 R_6 不为氢时, 式(VIIIa)化合物可用结晶作用纯化且作为纯配向异构物反应;

(e) 当 R_6 不为氢时的化合物(VIIa)与 Zn/Cu 偶联剂于甲酸中, 还原成(XI); 当 R_6 为氢时, 酸类(IXa)及(IXb)通过色谱法分离而产生纯分离的配向异构体(IXa)及(IXb);

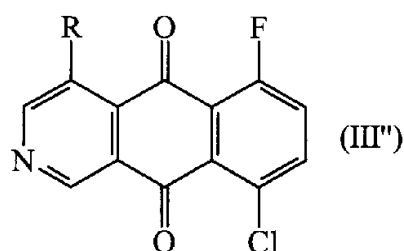
(f) 通过加热该化合物于多磷酸中的悬浮液而使适当的酸(IX)发生环化反应，从而生成苯并[g]异喹啉(X)；

(g) 在乙腈与水的混合物中，用硝酸铵铈将化合物(X)氧化成相应的二酮(XI)；

(h) 在二氯甲烷中，用氯化铝除去二酮(IX)的甲氧基，生成化合物(XII)，其相当于 9-氟-6-羟基和 9-氯-6-羟基-5, 10-二酮(XII)的混合物，其是由于 AlCl_3 部分取代离去基氯化物的结果；及

(i) 藉由在吡啶中的甲苯磺酰氯而发生(XII)的自由羟基的最后官能反应，从而生成期望的化合物(III')，其中 $\text{Z} = \text{OTs}$ ；当 R_6 为羟基官能团的保护基时，脱去该保护基得到化合物(III)，其中 R 为 OH 。

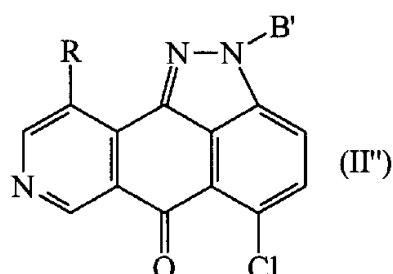
10、一种制备根据权利要求 1 的式(I)化合物的方法，是以式(III'')的化合物



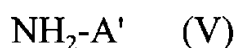
与式(IV)的肼反应



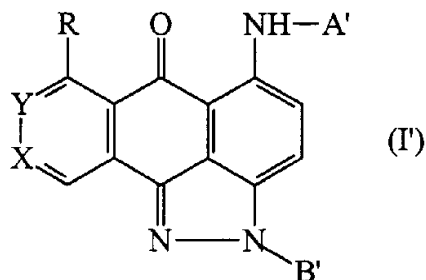
而得式(II'')的化合物，



然后，式(II'')化合物与式(V)化合物反应



而得式(I')化合物，



其在移去任意出现于 A'和/B'中的伯及仲胺保护基的步骤后可得到式 (I)化合物;

其中, 式(III'')化合物是通过下列步骤合成的:

a) 1-氯-4-氟苯与烷基锂试剂于 THF 中于-75℃下进行锂化反应, 得到 1-锂-5-氯-2-氟苯(XIV);

b) 进行 1-锂-5-氯-2-氟苯(XIV)的酰化反应, 根据上述步骤而产生的 1-锂-5-氯-2-氟苯(XIV)与吡啶-3, 4-二羧酸酐(VI)反应而得到酮-酸(XVa)及(XVb)的混合物, 其可从溶液中再结晶或升华而分离出单一的纯化合物;

c) 纯的酮-酸(XVa)与 Zn/Cu 偶联剂或 Zn 粉于 75% 甲酸水溶液中于室温进行 15 分钟、然后在 80℃进行 2 小时的还原反应, 生成 (XVI); 以及

d) (XVI)与 20-30% SO₃ 的发烟硫酸在 130℃进行 10 分钟的化环反应, 生成式(III'')的 9-氯-6-氟苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮。

说明书

2-氨基-5-氨基取代的异喹啉并吡唑-6(2H)-酮类

化合物及其药物组合物和制备方法

本发明涉及氮杂蒽素吡唑(azaanthrapyrazoles), 即称之为 2-氨基-5-氨基取代的异喹啉并[6,7,6-cd]吡唑-6(2H)-酮类化合物及 2-氨基-5-氨基取代的异喹啉并[5,6,7-cd]吡唑-6(2H)-酮类化合物。该类化合物具有抗肿瘤活性。

部分的 1,4-双[(氨基)氨基]蒽-9,10-二酮已被报道在用于临床实验上显示有抗肿瘤活性, 特别令人感兴趣的是双羟胺蒽醌(ametrantrone)、1,4-双{[2-(2-羟基乙氨基)乙基]氨基}蒽-9,10-二酮及米他蒽酚酮(mitoxantrone)、5,8-二羟基-1,4-双{[2-(2-羟基乙氨基)乙基]氨基}蒽-9,10-二酮[Zee-Cheng et al., J.Med.Chem.21,291-4(1978); Cheng et al., “药物化学进展(Progress in Medicinal Chemistry)”, Ellis, G.P.和 West, G.B., eds.; Elsevier:Amsterdam, 1983, Vol.20, pp. 82 以及其中所引用的文献]。米他蒽酚酮为一广谱溶瘤剂, 其活性与蒽环类(anthracycline)抗生素阿霉素(doxorubicin)相似, 临床上已证明米他蒽酚酮在治疗先期的乳癌、严重白血病及淋巴瘤方面具有特别有效的活性[Legha, Drugs of Today, 20,629(1984)]。虽然, 动物实验研究已证明与阿霉素比较可减少心脏毒性, 但以米他蒽酚酮治疗, 亦可观察到一些临床上的心脏毒性, 这种心脏毒性先前大部分是以阿霉素治疗的患者上观察到的(R. Stuart Harris, et al., Lancet, 219, (1984)及其中提及的文

献资料)。双羟胺蒽醌亦被报道，在动物上比米他蒽酚酮约少 10 倍效力及较少心脏毒性。因双羟胺蒽醌的延迟毒性仅以与米他蒽酚酮两种药物一起以腹腔内注射途径给药后的非肿瘤鼠于相等有效的抗肿瘤剂量才观察到，可建议米他蒽酚酮在存在有 5,8-二羟基取代时可涉及延迟非肿瘤鼠的死亡日期(Corbett et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 6,161,(1981))].

此外，米他蒽酚酮和双羟胺蒽醌二者具有明显的骨髓抑制毒性及此两种化合物显示交叉一抗药性，即在糖蛋白 P 表现的过度给药下，阿霉素对细胞组织态产生抗药性。此抗药性称之为多药物抗药性且涉及一些抗肿瘤抗生素，部分为三苯咪唑啉(amacrine)及鬼臼毒素衍生物，且此抗药性为在以此抗生素治疗硬块肿瘤时治疗失败的主要理由之一。

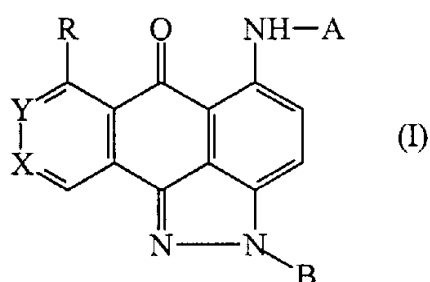
于克服上述缺点的尝试中，已制备了一些经发色团改性的蒽二酮，例如欧洲专利申请 103, 381 所披露的 2-氨烷基-5-氨烷基取代的蒽并[1,9-cd]吡唑-6(2H)-酮类(蒽并吡唑)，该化合物被称具有抗肿瘤活性。H.D.Hollis Showalter [J. Med. Chem., 30, 121-131;(1987)]等指出此类化合物于一些临床前试验中具有抗肿瘤活性，然而，蒽并吡唑类带来不可避免的白细胞骤减(W.H.O.3 级及 4 级)及中性白细胞骤减(W.H.O.4 级)的毒性副作用，而与蒽并吡唑 CI-941[I.E.Smith et al., J.Clin. Oncol. 9,2141-2147(1991)]剂量被限制于第一阶段及第二阶段的临床治疗上。此外，在用 CI-941 治疗鼠方面，在伴随一明显的肾毒性[D. Campling 和 M. E. C. Robbins, Nephrotoxicity, Peter H. Dekker

Bach editor, pp.345-352, (1991), New York; 参见化学文摘 116: 294n(1992)], 这些作者提出的蒽并吡唑疗法中的肾脏伤害将是临床上的问题。

因此, 寻找较新的活性类似物一直是很期望的。

我们发现在上述蒽并[1,9-cd]吡唑-6(2H)-酮类的第 9 位置或第 8 位置上引入一氮原子分别提供 2-氨烷基-5-氨烷基取代的异喹啉并[8,7,6-cd]吡唑-6(2H)-酮类及 2-氨烷基-5-氨烷基取代的异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡唑-6(2H)-酮类, 其具有明显的抵抗肿瘤活性。

本发明的化合物具有如下式(I) 的自由碱及药用酸加成盐



其中 R 为氢或羟基;

X 和 Y 其中之一为碳原子而另一个为氮原子, 但当 Y 为氮时, R 为氢;

A 和 B 为相同或不同, 且均选自 C_1-C_{10} 烷基或[苯基烷基], 并具有一或二个选自包括 OR_1 及 NR_2R_3 基取代的 C_2-C_{10} 烷基; 被一或两个氧原子或被一个 $-NR_4-$ 基隔断的 C_2-C_{10} 烷基, 且 C_2-C_{10} 烷基任意被一或二个羟基(OH)或 NR_2R_3 基取代;

R_1 为选自包括氢、 C_1-C_6 烷基、苯基、[苯基烷基]、 $-S(O_2)R_5$ 、任

意 NR_2R_3 基取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基；

R_2 和 R_3 可相同或不同，且选自包括氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、[苯基烷基]、苯基、经一或二个羟基(OH)取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烷基，或 R_2 及 R_3 与氮原子一起键结形成哌嗪环或 5-或 6-环芳香环或非芳香族杂环，其可任意包含另一个杂原子如硫、氧或氮；

R_4 为选自包括氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 羟基烷基、经 NR_2R_3 取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烷基、[苯基烷基]、苯基；

R_5 为选自包括 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、[苯基烷基]。

本发明亦涉及式(I)化合物的互变异构的型式、单一对映体及非对映异构体及其混合物。

本发明亦涉及式(I)化合物与药物学上或兽医使用可接受酸的无毒性盐，如与无机酸如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、焦磷酸、和/或有机酸如醋酸、丙酸、柠檬酸、苯甲酸、乳酸、苹果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、酒石酸、谷氨酸、天冬氨酸、葡萄糖酸、抗坏血酸等加成而得。

于式(I)的化合物中“苯基”一词意指可任意包含一或二个取代基如 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 CF_3 、卤素原子、硝基、氨基、乙酰氨基、甲酰氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、羟基、甲氧基及乙氧基的苯环。

$\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基的较佳实施例为甲基、乙基、正丙基、仲丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基。

[苯基烷基]的较佳实施例为苄基及 4-甲氧基苄基。当式(I)化合物中的 A 或 B 为被一或两个氧原子或被一个 $\text{-NR}_4\text{-}$ 基隔断且任意被一或

两个羟基或 $-NR_2R_3$ 基取代的 C_2-C_{10} 烷基，该氧原子和/或 $-NR_4-$ 及 $-NR_2R_3-$ 基之间较佳为最少间隔二个碳原子。

当式(I)的化合物中， $-NR_2R_3$ 取代基为5-或6-环芳香环或非芳香族的杂环时，其可包含另一个杂原子如硫、氧及氮，该杂环的较佳实施例为1-咪唑基、1-吡咯基、1-四氯吡咯基、1-吡唑基、4-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-(4-甲基)-哌嗪基及1-(4-苄基)哌嗪基。

本发明较佳化合物为式(I)化合物，其中R为氢且X和Y如上面定义。

最佳的化合物为式(I)的化合物，其中R为氢、X和Y如上面定义，及A和B分别选自包括下列的基；

- 式 $-(CH_2)_p-NH_2$ 的残基，其中p为2或3的整数；
- 式 $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ 的残基，其中p如上面定义及 R_2 和 R_3 为甲基；
- 式 $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ 的残基，其中p如上面定义及 R_2 为氢、 R_3 为甲基；
- 式 $-(CH_2)_p-OH$ 的残基，其中p如上面定义；
- 式 $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-OH$ 的残基，其中p和q分别选自2或3的整数；

本发明较佳化合物特殊实施例列于表1并具下列化学名称；

(1) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吲唑-6(2H)-酮；

(2) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[(3-氨基丙基)氨基]异喹啉并

[8,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(3) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[(2-氨基乙基)氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(4) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(5) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(6) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(7) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[(3-氨基丙基)氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(8) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[(2-氨基乙基)氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(9) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(10) 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(11) 5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(12) 5-[(3-氨基丙基)氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(13) 5-[(2-氨基乙基)氨基]-[2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并

[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(14) 5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(15) 5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(16) 5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(17) 5-[(3-氨基丙基)氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(18) 5-[(2-氨基乙基)氨基]-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(19) 5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(20) 5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-2-[2-(二甲基氨基)乙基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(21) 2-[2-氨基乙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]-乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(22) 2-[2-氨基乙基]-5-[(3-氨基丙基)氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(23) 2-[2-氨基乙基]-5-[(2-氨基乙基)氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(24) 2-[2-氨基乙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-

cd]吡啶-6(2H)-酮;

(25) 2-[2-氨基乙基]-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(26) 2-[3-氨基丙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(27) 2-[3-氨基丙基]-5-[(3-氨基丙基)氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(28) 2-[3-氨基丙基]-5-[(2-氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(29) 2-[3-氨基丙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(30) 2-[3-氨基丙基]-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(31) 5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]-2-[3-氨基丙基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(32) 5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]-2-[2-氨基乙基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(33) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(34) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[(3-氨基丙基)氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(35) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[(2-氨基乙基)氨基]异喹啉并[8,7,6-

cd]吡啶-6(2H)-酮;

(36) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(37) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8,7,6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(38) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(39) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[(3-氨基丙基)氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(40) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[(2-氨基乙基)氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(41) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

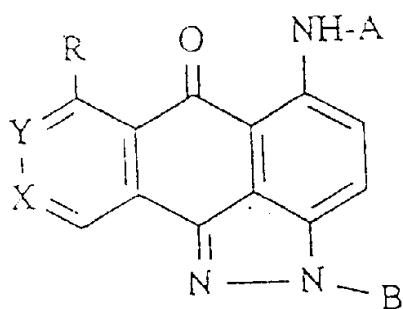
(42) 2-[(2-甲基氨基)乙基]-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(43) 2-甲基-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(44) 2-甲基-5-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5,6,7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

99 07 08

表 1



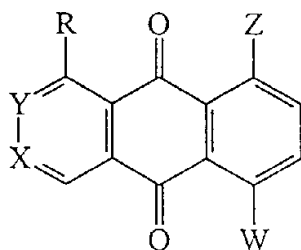
编号	Y	X	R	A	B
1	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
2	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
3	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
4	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	"
5	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"
6	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
7	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
8	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
9	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	"
10	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"
11	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
12	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
13	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
14	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	"
15	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"
16	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
17	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
18	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
19	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	"
20	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"

表I(续)

编号	Y	X	R	A	B
21	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
22	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
23	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
24	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	"
25	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"
26	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
27	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
29	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	"
30	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"
31	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
32	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
33	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
34	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
35	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
36	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	"
37	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"
38	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
39	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
40	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	"
41	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	"
42	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"
43	C	N	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3
44	N	C	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3

本发明化合物可以按反应路线 1 所描述的方法制备, 其为包括

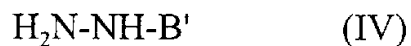
式(III)化合物:



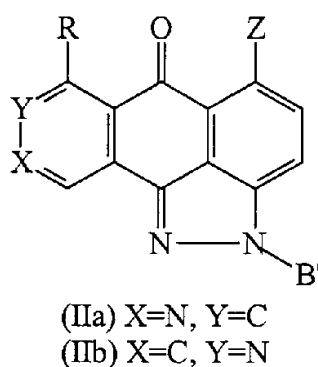
(IIIa) $\text{X}=\text{N}$, $\text{Y}=\text{C}$

(IIIb) $\text{X}=\text{C}$, $\text{Y}=\text{N}$

其中 Z 为 OTs(OTs 是对 - 甲苯磺酰氧基)或 Cl, W 为 F 或 Cl, 但 Z 及 W 不可同时为 Cl, 与式(IV)的肼反应(反应 a):



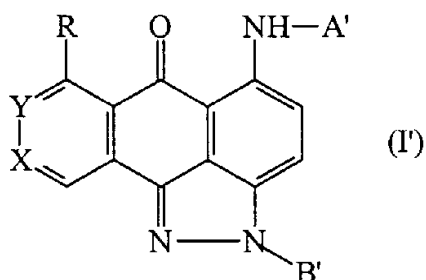
其中 B'与式(I)的 B 相同定义, 或者 B'为移去任意出现于 B'中的伯或仲胺保护基后可转变成 B 的基团, 而得到如式(II)的化合物:



然后与式(V)化合物反应(反应 b)



其中 A'与式(I)的 A 相同定义, 或 A'为移去任意出现于 A'中的伯或仲胺保护基后可转变成 A 的基团, 而得到如式(I')的化合物:



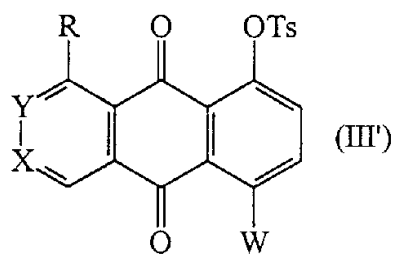
当 A'和/或 B'与 A 和/或 B 不同时, 以移去出现于 A'和/或 B'的任意伯和/或仲胺保护基后的式(I')化合物被转变成式(I)化合物。

如果需要的话, 反应路线 1 的方法是以式(IIIa)化合物反应, 然后可得到本发明的式(Ia)化合物, 其中 X 表示一氮原子, Y 表示一碳

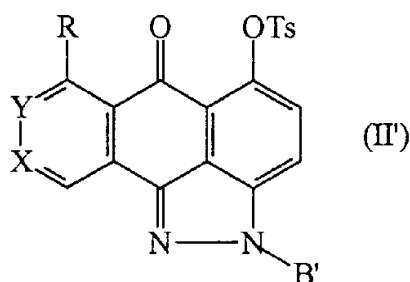
原子。另一方面, 如果需要的话, 以式(IIIb)化合物反应, 然后可得到式(Ib)化合物。

方便使用于制备式(I)化合物的任意出现于 A'和/或 B'中的伯和/或仲胺保护基, 可以用(C₁-C₃)酰基衍生物(较佳为乙酰基衍生物), (C₁-C₄)烷氧羰基衍生物(较佳为叔丁氧羰基衍生物)及(C₇-C₁₀)芳烷氧基羰基衍生物(较佳为苯氧基羰基衍生物)来表示。

在本发明的较佳具体实施例中, 式(I)化合物的制备是以式(III')化合物

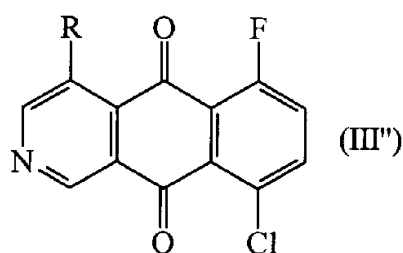


与式(IV)的肼反应而得到式(II')化合物

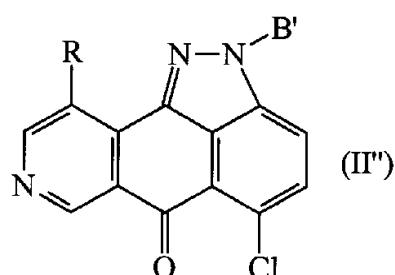


然后, 式(II')化合物与式(V)化合物反应而得式(I')化合物, 其在移去任意出现于 A'和/或 B'中的伯及仲胺保护基的步骤后可得到式(I)化合物。

于本发明另一较佳实施例中的式(I)化合物, 其中 X 为 C 及 Y 为 N, 较佳的制备方法是以式(III'')化合物



与式(IV)的肼反应而得式(II'')化合物



然后(II'')化合物再与式(V)化合物反应而得到式(I')化合物，在移去任意出现于 A'和/或 B'中的伯及仲胺保护基的步骤后可得到式(I)化合物，其中 X 为 C，Y 为 N。

式(III)化合物与肼(IV)的反应，以加热化合物(III)与一化学计量的肼(IV)或过量的肼(IV)来完成。此反应通常于惰性溶剂中进行，如在氯甲烷、氯仿、1, 1, 1-三氯乙烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、吡啶、甲基吡啶及其混合物，或如果需要的话，则使用化合物(IV)本身做为溶剂，任意存在的无机碱如碱金属、碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐或有机碱如三烷基胺，于 0℃温度至溶剂回流温度下进行。

此反应优选于溶剂中如吡啶、四氢呋喃、二甲亚砜或 N,N,N',N'-四甲基乙二胺，使用由 2 至 10 当量的化合物(IV)于 1 当量的化合物(III)中，在实验温度 5℃至 50℃下进行。

在本发明一个特定实施方案中，当式(III')化合物与式(IV)的肼反应，此反应优选完成于化合物(III)与(IV)间的摩尔比为 1: 1.05 至 1:1.25 及使用四氢呋喃作为溶剂，于室温至 50℃ 温度下进行。

式(II)化合物与式(V)化合物的反应，可以通过加热化合物(II)与一化学计量的胺(V)或过量的胺(V)来完成，此反应通常于惰性溶剂中进行，如在氯甲烷、氯仿、1, 1, 1-三氯乙烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、吡啶、甲基吡啶及其混合物，或如果需要的话，使用式(V)本身做为溶剂，任意存在的无机碱如碱金属、碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐或有机碱如三烷基胺，于 0℃ 至溶剂回流的温度下进行。

此反应优选于溶剂中如吡啶、氯仿、二甲亚砜使用由 2 至 10 当量的化合物(V)于 1 当量的化合物(II)中，及实验温度范围于室温至 100℃ 下进行。

于式(I')化合物中，当 A'和/或 B'不同于 A 和/或 B 时，移去伯或仲氨基官能团的保护基可以按照众所周知的现有技术的方法进行。有用的教材有 Green.T.W., Wuts, P.G.M. 的“有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis)”，第二版，John Wiley & Sons, 1991。

例如，移去 N-(叔丁氧基羰基)保护基，可以用过量的无水氢氯酸对式(I')化合物于一溶剂中如(C₁-C₄)链烷醇，二氯甲烷、氯仿或其混合溶剂中进行处理而完成，在 0℃ 至此溶剂的回流温度下进行，且反应时间由数分钟至数小时。反应优选于乙醇中或氯仿中进行，使用

由 10 至 20 摩尔当量的无水氢氟酸于 20℃ 至 50℃ 的温度，且一般于 4 小时内完成反应。

式(IV)的化合物为已知或其可依据已知程序进行制备而得到，例如参见 J.Med.Chem., 7,493, (1964)及 J.Het.Chem., 26,85 (1989)。

式(V)的化合物为已知且商业上可获得的，或其可依据已知程序进行制备而得到。例如一些 N-(叔丁氧基羰基)烷基二胺的制备，可使用用于本发明的一些化合物的制备方法来得到的，该方法描述于 Synth, Comm., 20, 2559, (1990)或 J.Med. Chem., 33,97, (1990)。

式(III)的化合物，其中 $Z = OTs$ [化合物(III')]可以用多步骤程序来制备，其制备步骤描述于反应路线 2，包括下列反应：

(c) 1,4-二氟苯与吡啶-3, 4-二羧酸酐(VI)的费瑞德-克来福特(Friedel and Craft)酰化反应，其中 R_6 为氢或羟基的适当保护基如甲氧基或苄氧基，于 $AlCl_3$ 存在下于 110℃ 进行 22 小时，此反应可导致配向异构体(regioisomeric)的酮-酸(VIIa)及(VIIb)。

(d) 酮-酸(VIIa)及(VIIb)与甲氧化钠反应于甲醇中，可产生的配向异构体甲氧基取代的酮-酸(VIIIa)及(VIIIb)；化合物(VIIIa)及化合物(VIIIb)，其中 R_6 为氢可按如下步骤反应：当 R 不为氢时，式(VIIIa)可以用结晶纯化且以纯配向异构体反应；

(e) 化合物(VIIIa)(R 不为氢)与 Zn/Cu 偶联剂于 75% 甲酸水溶液中(室温下进行 15 分钟，然后于 80℃ 进行 2 小时)产生(IX)；当 R_6 为氢时，该类酸(IXa)及(IXb)可用色谱法分离而产生纯离析的配向异构体(IXa)及(IXb)；

(f)适当酸(IX)的环化反应，其以加热此化合物于多磷酸的悬浮液中，在 110 - 120℃ 反应 2 小时，而产生苯并[g]异喹啉(X)；

(g)于乙腈与水的混合物中，用硝酸铵铈将化合物(X)氧化成相应的二酮(XI)(60℃，2 小时)；

(h)于氯甲烷中，用氯化铝移去甲氧基的二酮(XI)(室温下 2 小时，然后于回流温度 1.5 小时)，生成化合物(XII)，其相当于 9-氟-6-羟基及 9-氟-6-羟基-5,10-二酮(XII)的混合物，其为由 AlCl_3 部分取代离去基氟；及

(i)(XII)的自由羟基的最后官能化反应，是藉由甲苯磺酰氯于吡啶中，于室温下而生成期望的化合物(III)，其中 $\text{Z}=\text{OTs}$ [化合物(III)]；当 R_6 为羟基官能基的保护基时，其可根据众所周知的现有技术的方法而脱去，如此，可得到化合物(III)，其中 R 为 OH。

于本发明一较佳具体实施例中，中间产物(XI)的制备过程描述于反应路线 3 中，可用多步骤程序制备，包括下列反应：

- 配向异构体酮-酸(VIIa 及(VIIb)混合物的环化反应，用 20% 发烟硫酸于 130 - 140℃ 下进行，而得到 6, 9-二氟苯并[g]异喹啉(XIII)；

(XIII)与一当量的甲基钠于溶剂如甲醇中的反应，而得到一中间产物(XI)的混合物，其由溶剂中再结晶及/或柱色谱而分离出单一纯化合物(XIa)及(XIb)，此纯中间产物(XIa)及(XIb)依据反应路线 2 反应式(h)及(i)的步骤后，再根据反应路线 1，而分别得到化合物(Ia)及(Ib)。

于本发明一优选方法中，提供式(I)化合物，其中 $\text{X}=\text{C}$ 及 $\text{Y}=\text{N}$ ，

式(III'')中的 9-氯-6-氟苯并[g]异喹啉-5,10-二酮,以反应路线 4 的多步骤反应而制得,包括下列反应;

- 1-氯-4-氟苯与烷基锂试剂如仲丁基锂在 THF 中于 -75℃ 的锂化反应,可得到 1-锂-5-氯-2-氟苯(XIV);

- 1-锂-5-氯-2-氟苯(XIV)的酰化反应,一般根据上述步骤与吡啶-3,4-二羧酸酐(VI)反应而得酮-酸(XVa)及(XVb)的混合物,其可由溶剂中再结晶或以升华作用而分离为单一纯化合物;

- 纯酮-酸(XVa)以 Zn/Cu 偶联剂或 Zn 粉于 75%甲酸水溶液中的还原反应(于室温反应 15 分钟,然后于 80℃反应 2 小时),而产生(XVI);

- (XVI)以发烟硫酸(20-30% SO₃, 10', 130℃)的氧化环化反应,而得到式(III'')的 9-氯-6-氟苯并[g]异喹啉-5,10-二酮。

中间产物(III'')根据反应路线 1 的步骤而得到式(I)化合物,其中 X=C 及 Y=N。

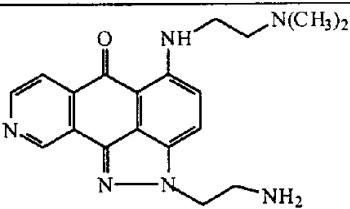
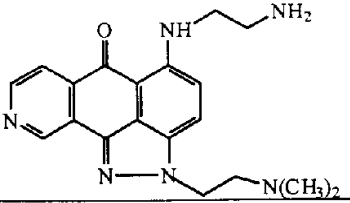
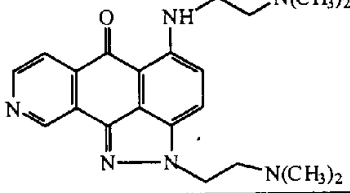
本发明的生物活性

本发明化合物的生物活性依据美国国家癌症协会制定的议定书实施于活体外及活体内而测定。

本发明化合物活体外细胞毒性的测定,是使用由转移性结节分离出来的人类大肠腺状细胞癌的细胞株(Lovo)及表现多药物抗药性的亚株(subline)而完成,此亚株对许多肿瘤剂,其为阿霉素,VP-16 及长春新碱(Vincristine)具有抗药性,此亚株(命名为 Lovo/DX)显示减少阿霉素的累积及蛋白质过度表现,(Grandi,M., Geroni,C., Giuliani, F.C.,

British J. Cancer, (1986), 54, 515)。此类化合物依据 MTT 定量分析 (Mosman,T. "Rapid Colorimetric assay for cellular growth and survival; application to proliferation and cytotoxicity assay", J. Immunol. Methods, (1983), 65, 55-63; Green, L. M., "Rapid Colorimetric assay for cell viability; application to the quantitation of cytotoxic and growth inhibitory lymphokines", J. Immunol. Methods,(1984) 70, 257-268 来测定, 而与米他蒽酚酮及阿霉素进行比较。

表 2

IC ₅₀ (μg/ml)			
化合物	LOVO	LOVO/DX	RI
	0.3	5.0	16.7
	0.5	22.4	44.8
	0.5	0.9	1.8
米他蒽酚酮	0.04	0.9	22.5
阿霉素	0.9	66.6	74

一般, 本发明的典型化合物在 Lovo 细胞株上的细胞毒性比阿霉素高, 而与米他蒽酚酮细胞毒性相同, 当米他蒽酚酮测试于

Lovo/DX 细胞株时，发现抗药性指数 RI (定义为抵抗细胞株的 IC_{50} 对敏感细胞株的 IC_{50} 的比例)高至 22.5，这显示此亚株对米他蒽酚酮及双羟胺蒽醌具有一必需的抗药性。另一方面如表 2 所示，本发明的一些化合物，当测试于相同抗药亚株时，显示出与米他蒽酚酮和双羟胺蒽醌无交叉抗药性。本发明的典型化合物的活体外测定建议本发明典型化合物可应用于为了克服肿瘤抗药性的多药物间介抗药性机理。

本发明化合物的生物活性于活体内的研究，是使用 P388 及 L1210 鼠白血病模型来实施的，将 P388 鼠白血病细胞以腹膜(ip)或静脉内(iv)注射于 CD2F1 鼠中，于肿瘤移植大约 24 小时后开始治疗，药物剂量根据制定议定书以 ip(P388 ip/ip)或 iv(P388 iv/iv)给药，通常于 3 天(P388 iv /iv)或 4(P388 ip/ip)间隔，此研究以 60 天为一周期，记录每一只动物死亡日期。 %T/C 通过每一组平均生存时间(MST)依下列方程式而测定，

$$\%T/C=[(MST \text{ 治疗组})/(MST \text{ 控制组})]\times 100$$

本发明的典型化合物可增加被治疗动物的生存时间，使其明显大于米他蒽酚酮的生存时间，而导致在较好耐受剂量时有较高的 T/C%值，而且，上面本发明的典型化合物于一宽范围的良好耐受量呈现抗白血病活性，且更确切地说，其有活性的剂量较低于最大耐受剂量，若其与米他蒽酚酮比较其有较佳的治疗指数。

本发明典型化合物的抗肿瘤活性用 L1210 鼠白血病模型来测定。

将 L1210 鼠白血细胞以腹膜内(ip)或静脉内(iv)注射于 CDF1 鼠中, 于肿瘤移植大约 24 小时后开始治疗, 药物剂量根据制定议定书以 ip(L1210 ip/ip)或 iv(L1210 iv/iv)给药, 通常于 3 天(L1210 iv/iv)或 4 天(L1210 ip/ip)间隔, 此研究经 60 天周期, 记录每一只动物死亡日期。 %T/C 通常每一组平均生存时间(MST)依下列方程式而测定。

$$\%T/C=[(MST \text{ 治疗组})/(MST \text{ 控制组})] \times 100$$

同样在下一步白血病模型中, 本发明典型化合物呈现的活性优于临床上应用的抗肿瘤药米他蒽酚酮。因此, 本发明典型化合物于对照鼠 P338 及 L1210 白血病的体内模型呈现良好结果, 其因而被预期在人类中具有抗肿瘤活性, 本文公开的化合物预期有效对抗于对用抗肿瘤抗生素治疗敏感的人类白血病及硬块肿瘤。

因此, 当每一公斤体重给药范围约 1 毫克至约 0.4 克, 较佳剂量控制为每天每公斤体重约 1 毫克至 50 毫克时, 本发明化合物作为治疗组合物的活性成份可用于哺乳动物的癌症的消退和/或减轻, 由约 70 毫克至 3.5 克的活性化合物单一剂型可被使用, 以便在 24 小时的间隔内给药于一体重约 70 公斤的患者, 使用剂量可调整至与其他治疗方法如放射线治疗相适应。

此药物组合物可为锭剂、胶囊、凝胶胶囊、栓剂、喜液粉剂及静脉给药的溶液, 以下列非限定实例说明本发明, 且本领域的技术人员可易于了解并作出各种变化。

本发明化合物的合成

制备例 1

吡啶-3,4-二酸酐

吡啶-3,4-二羧酸(15.0 克)与醋酸酐(30 毫升)的混合物, 回流二小时, 以蒸馏法除去过量的醋酸酐, 及此酐用升华法(123℃ 于 3mmHg)收集及纯化而得到吡啶-3, 4-二羧酸酐白色固体(10.1 克)。

M. P.: 74 - 76℃。

¹H-NMR(CDCl₃): 7.94(d, 1H); 9.24(d, 1H); 9.39(s, 1H)。

制备例 2

4-(2,5-二氟苄基)烟酸及 3-(2,5-二氟苄基)异烟酸

吡啶-3,4-二羧酸酐(5.0 克)与氯化铝(17.5 克)混合物 于 1,4-二氟苯(65 毫升)在油浴中于 110 °C 加热 22 小时, 以蒸馏法收集过量的 1,4-二氟苯, 残留物冷却于冰浴中, 且以冰-水(75 毫升)及浓氢氯酸(6.3 毫升)终止反应, 过滤沉淀物并干燥而得到 4-(2,5-二氟苄基)烟酸及 3-(2,5-二氟苄基)异烟酸各为大约 4/1 的混合物, 其白色粉末(7.7 克)可以从乙腈及水中再结晶而得到。

M. P.: 214 - 217℃。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 7.4(m); 7.5(m); 7.90(m); 8.80(d); 8.90(d); 9.15(s)。

此原料(15.97 克)从无水乙醇(360 毫升)中再结晶而得到几乎纯的 3-(2,5-二氟苄基)异烟酸(1.146 克)。

制备例 3

4-(2-甲氧基-5-氟苄基)烟酸及 3-(2-甲氧基-5-氟苄基)异烟酸

由制备例 2 而得到的 4-(2,5-二氟苄基)烟酸及 3-(2,5-二氟苄基)异烟酸的混合物(14.1 克)加至甲醇钠溶液中,此溶液以将钠(6.8 克)分批加入无水甲醇(140 毫升)中制备而得,此反应混合物于回流温度下反应 8.5 小时后,于室温下静置过夜。将此反应混合物浓缩至原体积的 1/3,加入水(100 毫升),通过蒸馏移去甲醇,将浓 HCl (25 毫升)慢慢加入残留物中,在这期间冷却于 10℃,抽滤收集到沉淀物,并用 0.1N HCl 洗涤,而得到 4-(2-甲氧基-5-氟苄基)烟酸和 3-(2-甲氧基-5-氟苄基)异烟酸之比大约为 4:1 的混合物(11.31 克)。

m. p.:>230℃.

¹H-NMR(DMSO-D₆): 3.40(s); 3.45(s); 7.15(m); 7.37(d); 7.42-7.63(m); 7.26(d); 8.60(s); 8.83(d); 9.07(s); 13.55 (br.s).

制备例 4

4-(2-甲氧基-5-氟苄基)烟酸(及 3-(2-甲氧基-5-氟苄基)异烟酸)

锌-铜偶联剂(L. F. Fieser and M. Fieser. Reagents for Organic Synthesis. Vol. 1, page 1292)(1.5 克)加至制备例 3 的 4-(2-甲氧基-5-氟苄基)异烟酸的混合物(1.222 克)于甲酸(15ml)和水(5ml)的搅拌悬浮液中,于室温下静置 15 分钟后,此反应混合物于 80℃油浴中加热 2 小时,冷却至室温后,反应混合物以烧结玻璃过滤器过滤,所得固体以 75%甲酸水溶液(10 毫升)洗涤,然后以醋酸乙酯(10 毫升)洗涤,该滤液合并后浓缩至约 5 毫升,以 0.5N HCl (15 毫升)处理后,以醋酸乙酯(3×20 毫升)萃取,最后以氯化钠使其达到饱和,再以醋酸乙

酯/1.2-二甲氧乙烷 3/1(2×20 毫升)进一步萃取,合并的有机相通过无水硫酸钠干燥,以减压除去溶剂,而得一黄色残留物,此物质经硅胶柱色谱分析(洗脱液:醋酸乙酯/甲醇/醋酸由 96/4/0 至 90/10/1 v/v/v),可得到 4-(2-甲氧基-5-氟苄基)烟酸(0.805 克)的黄白色固体。

m. p.: >220°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 3.70 (s, 3H); 4.33 (s, 2H); 6.91-7.12 (m, 3H); 7.21 (d, 1H); 8.61 (d, 1H); 8.97 (s, 1H).

上面柱色谱分析亦可收集到一些 3-(2-甲氧基-5-氟苄基)异烟酸。

制备例 5

9-氟-10-羟基-6-甲氧基苯并[g]异喹啉

4-(2-甲氧基-5-氟苄基)烟酸(0.63 克)与多磷酸(15 克)的混合物在搅拌下于 110-120°C 加热 2 小时,移去加热后,加水(50 毫升)至反应混合物中,其间温度保持为温的(60°C),此反应混合物冷却至 0°C,以 20%氢氧化钠中和后,于室温下搅拌 1.5 小时,最后以 4%甲醇于氯仿中(4×75 毫升)萃取,合并的有机相以盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂而得到 9-氟-10-羟基-6-甲氧基苯并[g]异喹啉(0.4 克)的紫-红色固体。

m. p.: >220°C (乙醇)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 3.87 (s, 3H); 6.70-6.83 (m, 2H); 6.92-7.00 (m, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 8.75 (s, 1H); 12.30 (br. s, 1H).

UV(乙醇): λ_{max} (nm ($E_{1\%}$) (cm)): 539 (204); 398(513); 378(452);

266 (1232).

IR(KBr): 729, 1245, 1499, 1528, 1620, 1644 和 2838 cm^{-1} .

制备例 6

9-氟-6-甲氧基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮

硝酸铈铵(CAN:13.70 克)于水中(50 毫升)的溶液, 在 20 分钟内加入 9-氟-10-羟基-6-甲氧基苯并[g]异喹啉(1.22 克)于乙腈(150 毫克)的搅拌悬浮液中, 加入中止后, 所得悬浮液于 60℃加热 2 小时, 而得澄清、暗黑色溶液, 将其冷却至室温, 用水(100 毫升)稀释, 经减压蒸馏移去乙腈后, 水相以氯化钠使其达到饱和后, 以氯甲烷(3 × 50 毫升)萃取, 合并的有机溶液用无水硫酸钠干燥, 经减压除去溶剂, 所得残留物以硅胶柱色谱纯化(洗脱液:氯甲烷/醋酸乙酯由 85/15 至 75/25 V/V)而得到 9-氟-6-甲氧基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮的棕黄色固体(0.48 克)。

m. p.: >220℃.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.05 (s, 3H); 7.38(dd, $J=3.39$, 9.39 Hz, 1H); 7.55(dd, $J=10.37$, 9.39 Hz, 1H), 8.00(dd, $J=5.09$, 0.78 Hz, 1H); 9.07(d, $J=5.09$ Hz, 1H); 9.45(d, $J=0$, 78 Hz, 1H).

制备例 7

6-9-二氟苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮

制备例 2 的 4-(2, 5-二氟苄基)烟酸和 3-(2, 5-二氟苄基)异烟酸混合物(61.07 克)于 20%发烟硫酸(100 毫升)的溶液中, 于 140℃加热, 在 20 分钟间隔内分 4 次加入 20%发烟硫酸(每次 13.2 毫升),

加入 4 次后将此混合物加热 20 分钟，然后将其冷却至室温，以冰(1, 500 克)，水(1, 500 毫升)及 35% NaOH(350 毫升)的混合物终止反应，此混合物以氯甲烷萃取 4 次(于 3 × 500 毫升萃取，然后用 1 × 1000 毫升萃取)，合并的有机溶液用水(2 × 1000 毫升)洗涤，干燥(Na_2SO_4)及用旋转蒸发除去溶剂，所得一暗红色固体(56.0 克)溶解于沸腾的 THF(840 毫升)中，及加入脱色活性炭(8.40 克)。30 分钟后，此混合物趁热过滤，将此滤液浓缩至 200 毫升，收集由抽滤过滤所得的沉淀物而得到 6,9-二氟苯并[g]喹啉-5,10-二酮(43.00 克)。

m. p.: 201 - 203 °C。

浓缩母液至 70 毫升而得到第二次产物(3.35 克)，m. p. 210 - 202 °C。

制备例 8

9-氟-6-甲氧苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮及 6-氟-9-甲氧苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮

将钠(2.024 克)分批加入无水甲醇(97.6 毫升)而制得甲醇钠的溶液，于氮气氛下滴加入反应器中，当所有的钠消失后，在 20 °C 下，此溶液于 2 小时 35 分钟内逐滴加至制备例 7 的 6,9-二氟苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮(19.615 克)于干燥 THF(883 毫升)中的搅拌溶液中，于加入终止后，此溶液用旋转蒸发器浓缩至其体积的一半，然后在 30 分钟内冷却至 18 °C，以抽气过滤法分离而得的固体，用 THF(100 毫升)洗涤，然后将其悬浮于水(80 毫升)中，于搅拌下过夜后，过滤可得到固体 A(7.4 克)。

THF 母液浓缩至干, 所得固体悬浮于水(78 毫升)中, 搅拌 1 小时后过滤而得到固体 B(12.9 克)。

固体 A(9.30 克)于氯甲烷(45 毫升)中用 30 分钟时间加热至回流温度, 冷却至室温后, 用抽气过滤法收集固体, 再用氯甲烷(5 × 3 毫升)洗涤, 于真空 40 °C 下干燥而得到纯化合物 6-甲氧基-9-氟苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮(8.65 克)。

m. p.: 248 - 250 °C.

¹H-NMR(CDCl₃): 4.05 (s, 3H); 7.40(dd, J=9.39, 3.91 Hz, 1H); 7.55(dd, J=10.37, 9.39 Hz, 1H), 8.00(dd, J=5.09, 0.78 Hz, 1H); 9.05(d, J=5.09 Hz, 1H); 9.48(d, J=0.78 Hz, 1H).

固体 B(14.0 克)溶解于氯甲烷(140 毫升), 经过滤除去不溶部分, 此氯甲烷溶液经硅胶(630 克)柱色谱层析, 其在环境压力下用氯甲烷洗脱, 当黄色色谱带出现良好分离, 该硅胶柱用氯甲烷/醋酸乙酯由 10/1 至 8/2, 至 1/1 混合物洗脱而得到 9-甲氧基-6-氟苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮的 94/6 的混合物(HPLC 计算)(6.50 克)。

m.p.: 168 - 170 °C

制备剂 9

a) 9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮及 9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮(1/1 混合物: 小规模反应)

9-氟-6-甲氧基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮(0.072 克)和三氯化铝(0.112 克)的混合物于无水氯甲烷(40 毫升)中, 于氮气室温下搅拌 4 小时, 再加入另一部分的三氯化铝(0.190 克), 此混合物于回

流下反应 1.5 小时，于室温下过夜，加入盐水(15 毫升)后分了水相，以氯甲烷(3 × 5 毫升)萃取，合并后的有机溶液通过无水硫酸钠干燥，经减压蒸馏除去溶剂，而得到 9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮(于硅胶 TLC 板上较慢的移动黄点，洗脱液氯甲烷/醋酸乙酯为 70/30)及 9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮(于上述色谱分析系统中较快的移动黄点)约 1:1 混合物(0.070 克)，其使用于下一步骤中不需要进一步的纯化。

9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮具有以下的 ^1H -NMR 光谱(CDCl_3): 7.38(dd, 1H); 7.53(dd, 1H); 8.09(dd, 1H); 9.15(d, 1H); 9.57(d, 1H); 12.56(s, 1H).

9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮具有以下的 ^1H -NMR 光谱(CDCl_3): 7.91(d, 1H); 7.75(d, 1H); 8.07(dd, 1H); 9.13(d, 1H); 9.58(d, 1H); 12.95(s, 1H).

b) 9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮及 9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮(9/1 混合物:多克制备)

将三氯化铝(19.05 克)一部分加入 6-甲氧基-9-氟-苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮(7.20 克)于氯甲烷(432 毫升)搅拌中的回流溶液中，回流 4 小时后，冷却此反应混合物，并倾入水(1,300 毫升)中，加入氯甲烷(200 毫升)，搅拌 10 分钟后分离出有机相，用 NaCl 使水溶液达到饱和，进一步用氯甲烷(3 × 400 毫升)萃取，合并的有机溶液用盐水(1,000 毫升)洗涤，经干燥及旋转蒸发器除去溶剂，所得棕色固体(6.5 克)从醋酸乙酯/正己烷 1/1(65 毫升)中再结晶而得到 9-氟-6

- 羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮和 9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5,10-二酮的 9/1 以($^1\text{H-NMR}$ 计算)混合物(6.00 克)。

M. P.: 部分熔解于 179 - 180°C; 完全熔解于 193 - 195°C。

制备例 10

a) 9-氟-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5,10-二酮及 9-氟-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5,10-二酮(1/1 混合物: 小规模制备)

制备例 9a 中的 9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮的 1:1 混合物(0.060 克)溶解于干燥吡啶(2 毫升)中, 并加入对-甲苯磺酰氯(0.095 克), 于室温下搅拌 1 小时后加入三乙基胺(0.25 毫升), 继续搅拌 1 小时, 将此反应混合物浓缩至几乎是干的, 分布于 1N HCl (4 毫升)-20%硫酸铵(6 毫升)和醋酸乙酯(10 毫升)中, 分离出水相, 用醋酸乙酯(3 × 5 毫升)萃取后除去, 合并的有机溶液通过无水硫酸钠干燥, 并浓缩至干而得到 9-氟-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮的大约 1:1 的混合物(0.095 克), 该混合物使用于下一步骤中不需要进一步纯化。

单一纯化合物可用硅胶柱色谱分离此混合物(洗脱液: 氯甲烷/正己烷/醋酸乙酯 由 54/45/5 至 50/40/10 V/V/V), 且其具下列分析数据:

9-氟-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮: m. p. 173 - 174°C.

$^1\text{H-NMR}$ 光谱(CDCl_3): 2.45(s, 3H), 7.35(d, 2H); 7.50 - 7.57(m, 2H); 7.82 - 7.94(m, 3H); 9.08(d, 1H); 9.48(s, 1H).

9-氯-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮: m.
p. 180 - 181°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.45(s, 3H), 7.35(d, 2H); 7.47(d, 1H); 7.78 - 7.91(m, 4H); 9.07(d, 1H); 9.48(s, 1H).

b) 9-氟-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮
(9/1 混合物:多克制备)

将三乙基铵(8.20 毫升)分别加至制备例 9b 的 9-氟-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮和 9-氯-6-羟基苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮 9/1 混合物(5.53 克)与对-甲苯磺酰氯(8.47 毫升)于氯甲烷(166 毫升)中的搅拌悬浮液中, 所得到的紫红色的溶液, 于氮气氛室温中放置 1 小时, 然后将其注入于水(500 毫升)中, 分离出有机相, 并用二氯甲烷(100 毫升)进一步萃取水溶液, 将合并后的有机溶液干燥 (Na₂SO₄), 浓缩至干, 所得固体被悬浮于正己烷(100 毫升)中 1 小时, 过滤而得到 9-氟-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮及 9-氯-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮 9:1 混合物(8.85 克)。

m. p. :156 - 158°C.

制备例 11

3-(5-氯-2-氟基甲酰基)异烟酸及 4-(5-氯-2-氟苯甲酰基)烟酸

在 -75°C 保持于氮气氛下, 将仲丁基锂(1.3M 于环己烷中; 6.0 毫升)经一注射筒滴加至 1-氯-4-氟苯(0.97 克)于 THF(70 毫升)的搅

拌溶液中。另外再搅拌 300 分钟，于 -78°C 氮气环境下，将黄色混合物经备有套层的套管(jacketed canula)逐滴转移至 - 吡啶 - 3, 4 - 二羧酸酐(1.00 克)于 THF (100 毫升)的搅拌混合物中，用 4 小时将淡黄色溶液温热至 -20°C ，以减压除去 THF，所得黄色固体被溶于水中(10 毫升)，冷却至 0°C ，于冰浴中用稀 HCl 酸化，所得沉淀物用过滤法收集，与热丙酮(30 毫升)白色固体一起加热，可得到不溶解物质(0.095 克)，其以 ^1H -NMR 分析为 3-(5-氯-2-氟苯甲酰基)异烟酸及 4-(5-氯-2-氟苯甲酰基)烟酸为 94/4 的混合物。

m. p.: $289 - 291^{\circ}\text{C}$ 。

经离心分离后，除去悬浮后，经旋转蒸发而得到 4-(5-氯-2-氟苯甲酰基)烟酸和 3-(5-氯-2-氟苯甲酰基)异烟酸为 94/6 混合物的结晶物(0.947 克)。(用 ^1H -NMR 分析)。

m. p.: $236 - 237^{\circ}\text{C}$ 。

于 $180 - 205^{\circ}\text{C}/0.5\text{ mm Hg}$ 下升华该混合物，而得到 4-(5-氯-2-氟苯甲酰基)烟酸和 3-(5-氯-2-氟苯甲酰基)异烟酸为 98/2 的白色固体(20 毫克)。

4-(5-氯-2-氟苯基)烟酸:

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9/1): 6.96(m, 1H), 7.21(d, 1H); 7.45(m, 1H); 7.86(m, 1H); 8.76(s, 1H); 9.18(s, 1H).

3-(5-氯-2-氟苯甲酰基)异烟酸:

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 7.37(m, 1H); 7.75(m, 2H); 7.83(d, 1H); 8.77(s, 1H); 8.90(d, 1H).

制备例 12

4-(5-氯-2-氟苄基)烟酸

将锌-铜偶联剂(0.75 克)加至由制备例 11 而得到的 4-(5-氯-2-氟苯甲酰基)烟酸和 3-(5-氯-2-氟苯甲酰基)异烟酸(94/6 以摩尔为准, 0.60 克)于 75%甲酸中的搅拌混合物, 此放热及沸腾反应混合物于 2 小时内加热至 80℃之前先搅拌 15 分钟, 冷却至 40℃后, 此混合物通过烧结玻璃漏斗过滤, 以 75%甲酸(1×5 毫升)和醋酸乙酯(2×5 毫升)洗涤固体, 混合物用旋转蒸发器浓缩至约 2 毫升, 所得橙色油溶解于 0.5N HCl (3 毫升)中, 再用醋酸乙酯(3×10 毫升)萃取, 然后以 NaCl 使其饱和后, 用醋酸乙酯/1, 2-二甲氧乙烷(2×5 毫升)萃取, 合并后的萃取物用 Na₂SO₄ 干燥, 再用旋转式蒸发器除去溶剂而得到黄色泡沫。此泡沫(0.541 克)从热乙腈中(1 毫升)再结晶而生成 4-(5-氯-2-氟苄基)烟酸(0.142 克)。

m. p.: 174 - 176℃。

¹H - NMR (CDCl₃/CD₃OD 9/1): 4.43(s, 2H), 6.79(m, 1H); 6.86(m, 1H); 6.95(m, 1H); 7.11(d, 1H); 8.55(d, 1H); 9.12(s, 1H).

制备例 13

9-氯-6-氟苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮

将发烟硫酸(30% SO₃; 0.31 毫升)加至制备例 12 的 4-(5-氯-2-氟苄基)烟酸中在填充有棉花干燥管的烧瓶中, 用 10 分钟将此暗色混合物迅速加热至 130℃, 冷却至室温后, 反应混合物用冰(3 克)终止反应后, 用氯甲烷(4×7 毫升)萃取, 合并后的萃取液用 Na₂SO₄ 干

燥，并用旋转式蒸发器除去溶剂而得到 9-氯-6-氟苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮的黄色固体(0.045 克; 产率为 82%)

m. p.: 204 – 206 °C.

^1H -NMR (CDCl_3): 7.45(m, 1H), 7.83(m, 1H); 7.98(d, 1H); 9.08(d, 1H); 9.49(s, 1H).

实施例 1

5-(对-甲苯磺酰氧基)-2-甲基异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮。

制备例 10a 的 9-氯-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮及 9-氯-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮的 1:1 混合物(0.041 克)溶解于干燥吡啶(2 毫升)中，加入新制得的 N-甲胛于吡啶中的 1M 溶液(0.183 毫升)，于室温下搅拌 3 小时后，将反应混合物浓缩至干，再加入水(5 毫升)和 NaH_2PO_4 饱和溶液(5 毫升);用氯甲烷(50 毫升)萃取数次，合并后的有机溶液通过无水硫酸钠干燥，减压移去溶剂。所得残留物用硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 氯甲烷/醋酸乙酯为 90/10 V/V (50 毫升)、75/25 (50 毫升)、60/40 (50 毫升)及最后 40/60 (50 毫升))而得到 2-甲基-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮。

^1H -NMR (CDCl_3): 2.42(s, 3H), 4.25(s, 3H), 7.33(d, 2H); 7.53(d, 1H); 7.63(d, 1H); 7.95(d, 2H); 8.07(d, 1H); 8.80(d, 1H); 9.50(s, 1H).

实施例 2

2-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并

[8, 7, 6 - cd]吲唑 - 6(2H) - 酮。

于氮气氛下，将 2 - (二甲氨基乙基)肼(J. Med. Chem. 7, 493, 1964)(1.86 克)于无水 THF (6.0 毫升)中在 30 秒内加至制备例 10b 的 9 - 氟 - 6 - (对 - 甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉 - 5, 10 - 二酮和 9 - 氟 - 6 - (对 - 甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉 - 5, 10 - 二酮(2.4 克)的 9:1 搅拌混合物于包括 N, N - 二异丙基乙胺(1.10 毫升)的 THF(24 毫升)中，因而产生轻微的放热反应，此反应温度由 20℃增至 25℃，室温下一小时后将反应混合物注入于水(240 毫升)中，而得到一悬浮液，被搅拌 30 秒后，抽滤分离出的固体，以水洗涤后，于 40℃干燥，而得到 2 - [2 - (二甲基氨基)乙基] - 5 - (对 - 甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吲唑 - 6(2H) - 酮(1.44g)。

m. p.: 139 - 141℃。

¹H - NMR (CDCl₃): 2.35(s, 6H), 2.45(s, 3H); 2.95(t, 2H); 4.65(t, 2H); 7.35(d, 2H); 7.52(d, 1H); 7.80(d, 1H); 7.95(d, 2H); 8.10(d, 1H); 8.80 (d, 1H); 9.55(s, 1H).

实施例 3

2 - [2 - (N - 叔丁氧羰基氨基)乙基] - 5 - (对 - 甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吲唑 - 6(2H) - 酮。

根据 J. Med. Chem. 7, 493, (1964)的制法，以 N - 叔丁氧羰基 - 2 - 氯 - 乙胺与肼反应而得到(2 - N - 叔丁氧羰基氨基乙基)肼，在氮气氛下(2 - N - 叔丁氧羰基氨基乙基)肼(9.2 克)于 THF (10 毫升)的溶液中 30 秒内加至制备例 10b 的 9 - 氟 - 6 - (对 - 甲苯磺酰氧基)苯并[g]

异喹啉-5, 10-二酮和 9-氯-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮(3.0 克)的 9:1 搅拌混合物, 于包括 N, N-二异丙基乙胺(1.38 毫升)的 THF (25 毫升)中, 因而产生轻微放热反应, 此反应温度由 21℃增至 24℃, 于室温下搅拌 1 小时后, 以抽滤法收集得到一黄色沉淀物, 该沉淀物用 THF/正己烷 1/1(15 毫升)洗涤后, 于 40℃真空下干燥, 而得到 2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮(1.33 克)。

m. p.: 206 - 208℃。

¹H - NMR (CDCl₃): 1.4(s, 9H), 2.45 (s, 3H); 3.75(q, 2H); 4.70(t, 2H); 4.92(br, 1H); 7.35(d, 2H); 7.50(d, 1H); 7.75(d, 1H); 7.95(d, 2H); 8.09(d, 1H); 8.78(s, 1H); 9.50(s, 1H)。

实施例 4

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮。

将 2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]肼(J. Med. Chem. 26, 85. (1989); 0.179 克)于无水乙醇(0.5 毫升)中的溶液加至制备例 10b 的 9-氯-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮和 9-氯-6-(对-甲苯磺酰氧基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮的 9:1 混合物(0.200 克)于包括三乙胺(0.073 毫升)的 THF (2.0 毫升)的搅拌溶液中, 室温下搅拌 2 小时后加入补充量的 2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]肼(0.179 克)于无水乙醇(0.5 毫升)溶液中, 搅拌 2 小时后此混合物浓缩至体积约为 1

毫升，加入水(20 毫升)后，混合物于室温下搅拌过夜。以抽滤法收集沉淀物，于 40℃真空下干燥，最后淤渣于沸腾醋酸乙酯中，而得到 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮(0.060 克)。

m. p.: 131 - 133℃。

¹H - NMR (DMSO-d₆/D₂O): 2.45(s, 3H), 2.62(t, 2H); 3.13(t, 2H); 3.40(t, 2H); 4.65(t, 2H); 7.25(d, 1H); 7.40(d, 2H); 7.75(d, 2H); 7.95(d, 1H); 8.15(d, 1H); 8.80(d, 1H); 9.40 (s, 1H).

实施例 5

2-(氨烷基)-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮类的制备。

使用实施例 1-4 的制程，制备例 10 的 9-氟-6-(对-甲苯磺酰基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮和 9-氟-6-(对-甲苯磺酰基)苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮的混合物与选自 2-(二乙氨基)胍[J. Med. Chem., 7, 493, (1964)]、3-二甲氨基丙基胍[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)]、2-氨基乙胍[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)]、2-(甲氧乙基)胍、2-羟基乙胍、3-氨基丙胍[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)]基团的经取代胍反应而得到下列化合物；

2-[2-(二乙氨基)乙基]-5-(对-甲基磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮；

2-[3-(二甲氨基)丙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮；

2-[2-(氨基)乙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[2-(甲氨基)乙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

2-[3-(氨基)丙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

实施例 6

5-氯-2-甲基异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6-(2H)-酮

将甲胍(0.76M; 0.021 克)于吡啶(0.6 毫升)中的溶液, 用超过二分钟时间滴加至制备例 13 的 9-氯-6-氟苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮于吡啶(0.5 毫升)的溶液中, 用冰浴冷却, 于 6 分钟后一黄色沉淀物出现于暗色溶液中, 1.3 小时后以氮的易控制蒸气将此混合物减至其体积的一半, 再用冰(5 克)终止反应, 经抽滤收集得到淡黄色沉淀物, 用冰-水(2×1 毫升)洗涤后, 在真空下干燥, 用硅胶柱色谱纯化此黄色固体(洗脱液: 氯仿/甲醇 96/4 V/V)而得到 5-氯-2-甲基异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮的黄色固体(0.033 克; 产率为 71%)。

m. p.: 244 - 245 °C.

¹H - NMR (CDCl₃): 4.25(s, 3H); 7.59(dd, 2H); 7.92(d, 1H); 8.84(d, 1H); 9.55(s, 1H).

实施例 7

2-(氨烷基)-5-氯异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮类

的制备。

应用实施例 6 的制程，以制备例 13 的 9-氯-6-氟苯并[g]异喹啉-5, 10-二酮与选自(2-N-叔丁氧基羰基氨基乙基)肼、2-(二甲氨基)肼[J. Med. Chem., 7, 493, (1964)]、2-(二乙氨基)肼[J. Med. Chem., 7, 493, (1964)]、2-[(2-羟乙氨基)肼[J. Het. Chem., 26, 85, (1989)]、3-(二甲氨基丙基)肼[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)]、2-氨基乙肼[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)]、2-(甲氨基乙基)肼、2-羟基乙基肼、3-氨基丙基肼[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)]基团的经取代肼反应而得下列化合物；

2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-氯异喹啉并[5, 6, 7-cd]呔唑-6(2H)-酮；

m. p.: 226 - 228 °C。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 1.30(s, 9H), 3.58(t, 2H); 4.63(t, 2H); 7.54(d, 1H); 7.70(d, 1H); 7.90(dd, 1H); 8.70(d, 1H); 9.40(s, 1H).

2-[2-(二甲氨基)乙基]-5-氯异喹啉并[5, 6, 7-cd]呔唑-6(2H)-酮；

m. p.: 160 - 161 °C。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.32(s, 6H); 2.95(t, 2H); 4.65(t, 2H); 7.60(d, 1H); 7.69(d, 1H); 8.00(dd, 1H); 8.88(d, 1H); 9.60(s, 1H);

2-[2-(二乙氨基)乙基]-5-氯异喹啉并[5, 6, 7-cd]呔唑-6(2H)-酮；

2-[2-(二乙氨基)乙基]-5-氯异喹啉并[5, 6, 7-cd]呔唑-

6(2H) - 酮;

2 - [2 - [(2 - (羟基乙基)氨基)乙基] - 5 - 氯异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

m. p.: 148 - 152.5 °C.

¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD): 2.75(t, 2H), 3.43(t, 2H); 3.60(t, 2H); 4.63(t, 2H); 7.55(d, 1H); 7.75(d, 1H); 7.98(dd, 1H); 8.73(d, 1H); 9.40(s, 1H).

2 - [3 - (二甲氨基)丙基] - 5 - 氯异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

2 - [2 - (氨基)乙基] - 5 - 氯异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

2 - [2 - (甲氨基)乙基] - 5 - 氯异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

2 - [2 - (羟基)乙基] - 5 - 氯异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

2 - [3 - (氨基)丙基] - 5 - 氯异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

实施例 8

5 - [[2 - (二甲氨基)乙基]氨基] - 2 - 甲基异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

N, N - 二甲基乙烯二胺于吡啶(0.10 毫升)中的 1M 溶液加至 2 - 甲基 - 5 - (对 - 甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H)

- 酮(0.02 克)于干燥吡啶(2 毫升)中的搅拌悬浮液中, 于室温下搅拌 1 小时后, 反应混合物在 70℃加热 13 小时, 于 2、4 及 11 小时分别加入补充量的 N, N-二甲基乙烯二胺溶液(0.1; 0.05; 0.05 毫升), 于减压下蒸馏除去吡啶及过量 N, N-二甲基乙烯二胺, 所得残留物分布于 CH_2Cl_2 (50 毫升)及盐水(10 毫升)之间, 加入 NaHCO_3 饱和溶液(1 毫升), 有机溶液通过无水 Na_2SO_4 干燥后, 以蒸馏法除去溶剂, 所得橙色残留物用硅胶柱色谱纯化, (洗脱液: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95/5(30 毫克), 接着用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/15/0.5(50 毫升)洗脱), 而得到 2-甲基-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6, -cd]吡啶-6(2H)-酮的橙红色固体(0.011 克)。

m. p.: 208 - 215℃(dec.).

^1H -NMR (CDCl_3): 2.40(5, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.57(q, 2H); 4.25(s, 3H); 6.97(d, 1H); 7.63(d, 1H); 8.30(dd, 1H); 8.79(d, 1H); 9.30(br.t, 1H); 9.62(s, 1H).

实施例 9

2-[3-(二甲氨基)乙基]-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮;

实施例 2 的 2-[2-(二甲氨基)乙基]-5-[对-甲苯磺酰氧基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮(0.463 克)和 2-(二甲氨基)乙胺(0.80 毫升)于干燥吡啶中的溶液, 于氮气环境下在 80℃加热 1 小时 30 秒, 将此溶液浓缩至干, 所得暗色残留物分布于盐水(30 毫升)和醋酸乙酯 (4×25 毫升)之间, 将合并后的有机溶液通过 NaSO_4

干燥，并浓缩至约 3 毫升，加入正己烷(12 毫升)及搅拌一小时，经抽滤收集沉淀物，在真空 40℃下干燥，而得到 2-[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮;(0.23 克)。

m. p.: 150 - 152℃。

¹H - NMR (CDCl₃): 2.32(s, 6H), 2.40(s, 6H); 2.70(t, 2H); 2.95(t, 2H); 3.60(q, 2H); 4.65(t, 2H); 6.98(d, 1H); 7.70(d, 1H); 8.30(d, 1H); 8.80(d, 1H), 9.30(br, 1H); 9.65(s, 1H).

实施例 10

2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-[[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮

实施例 3 的 2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮(0.535 克)和 N-(叔丁氧基羰基)乙烯二胺(根据 Synt. Comm., 20, 2559, (1990); 1.12 克)于干燥吡啶(5.35 毫升)中的悬浮溶液被加热于 80℃，所得暗色溶液保持于此温度 5 小时，浓缩至干，并分布于盐水(30 毫升)和醋酸乙酯(2×25 毫升)之间，橙红色固体不溶于二相混合物中，经抽滤分离，于 40℃真空下干燥(0.43 克)。

此原料(0.60 克)用柱色谱纯化(SiO₂; 洗脱液: 氯甲烷/甲醇由 90/10 至 70/30 V/V). 含产物馏分收集于沉淀池，并浓缩至约 20 毫升，将 2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-[[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮分离为橙

红色结晶物(0.45 克)。

m. p.: 211 – 213℃。

¹H – NMR (CDCl₃/DMSO – d₆ 9/1): 1.3 (s, 9H); 1.4(s, 9H); 3.32(q, 2H), 3.58(m, 4H); 4.58(t, 2H); 6.20(br, 1H); 6.40(br, 1H); 7.05(d, 1H); 7.70(d, 1H); 8.15(d, 1H); 8.65(d, 1H); 9.20(br, 1H); 9.49(s, 1H).

实施例 11

2 – [2 – (N – 叔丁氧基羰基氨基)乙基] – 5 – [[2 – (二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 – cd]吡啶 – 6(2H) – 酮

2 – [2 – (N – 叔丁氧基羰基氨基)乙基] – 5 – (对 – 甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6 – cd]吡啶 – 6(2H) – 酮(0.056 克)和 2 – (二甲氨基)乙胺(0.080 毫升)于干燥吡啶(0.50 毫升)中加热于 80℃, 所得暗色溶液于此温度保持 1 小时, 于室温下放置过夜, 经抽滤分离而得到暗色沉淀物, 用柱色谱纯化(SiO₂;洗脱液:醋酸乙酯洗脱后, 用氯甲烷/甲醇 9/0.5 V/V 洗脱), 而得到 2 – [2 – (N – 叔丁氧基羰基氨基)乙基] – 5 – [[2 – (二甲氨基)乙基)氨基]异喹啉并[8, 7, 6 – cd]吡啶 – 6(2H) – 酮的橙色固体(0.024 克)。

m. p.: 225 – 227℃(氯甲烷)

¹H – NMR (CDCl₃):1.43(s, 9H), 2.40 (s, 6H); 2.7(t, 2H); 3.55(q, 2H); 3.78(m, 2H); 4.65(t, 2H); 5.23(br.m, 1H); 6.87(d, 1H); 7.62(d, 1H);8.28(dd, 1H);8.76(d, 1H);9.6(s, 1H).

实施例 12

异喹啉并[8, 7, 6 – cd]吡啶 – 6(2H) – 酮类

根据实施例 8-11 的制程，以实施例 2 的 2-[2-(二甲氨基)乙基]-5-(对-甲苯磺酰氧基)异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮，实施例 3 的 2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-[对-甲苯磺酰氧基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮，或实施例 4 的 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[对-甲苯磺酰氧基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮，与适当经选择的胺反应制备而得到下列化合物；

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.25(m, 6H), 3.61(t, 4H); 3.71(m, 4H); 3.98(q, 2H); 4.65(t, 2H); 5.31(br, 2H); 7.08(d, 1H); 7.70(d, 1H); 8.30(d, 1H); 8.83(d, 1H); 9.30(br, 1H); 9.69(s, 1H).

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[3-(氨基)丙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.05(m, 2H), 3.18(m, 4H); 3.58(t, 2H); 3.65(t, 2H); 3.78(q, 2H); 4.62(t, 2H); 5.20(br, 3H); 7.10(d, 1H); 7.69(d, 1H); 8.30(d, 1H); 8.85(d, 1H); 9.15(br, 1H); 9.39(t, 1H); 9.71(s, 1H).

2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-[[2-(氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.20(m, 4H), 3.58(t, 2H); 3.66(t, 2H); 3.86(q, 2H); 4.61(t, 2H); 5.15(br, 3H); 7.12(d, 1H); 7.69(d, 1H); 8.30(d, 1H); 8.85(d, 1H); 9.15(br, 1H); 9.30(t, 1H); 9.71(s, 1H).

2 - [2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基] - 5 - [[2 - (甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR (CDCl_3): 2.61(s, 3H), 3.06 (t, 2H); 3.20(t, 2H); 3.58(t, 2H); 3.67(t, 2H); 3.88(q, 2H); 4.65(t, 2H); 5.10(t, 1H); 7.05(d, 1H); 7.70(d, 1H); 8.33(d, 1H); 8.81(d, 1H); 8.99 (br, 2H); 9.35(t, 1H); 9.66(s, 1H).

2 - [2 - [(2 - 羟基乙氨基)乙基] - 5 - [[2 - (二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR (CDCl_3): 2.42(s, 3H), 2.75 (t, 2H); 3.18(t, 2H); 3.58(q, 2H); 3.63(t, 2H); 3.68(t, 2H); 4.61(t, 2H); 5.15(t, 1H); 6.99(d, 1H); 7.66(d, 1H); 8.31(d, 1H); 8.80(d, 1H); 9.11 (br, 1H); 9.35(t, 1H); 9.65(s, 1H).

2 - [2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基 - 5 - [[2 - (N - 叔丁氧基羰基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 1.40(s, 9H), 3.31(m, 4H); 3.52(q, 2H); 3.63(t, 2H); 3.85(t, 2H); 4.71(t, 2H); 7.03(d, 1H); 7.70(d, 1H); 8.21(dd, 1H); 8.76(d, 1H); 9.61(s, 1H).

2[2 - (N - 叔丁氧基羰基氨基)乙基] - 5 - [[2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR($\text{CDCl}_2 + \text{CD}_3\text{OD}$): 1.45(s, 9H); 3.18(m, 4H); 3.73(q, 2H); 3.80(m, 4H); 4.67(t, 2H); 7.00(d, 1H); 7.68(d, 1H); 8.25(dd, 1H); 8.75(d, 1H); 9.60(s, 1H).

2 - [2 - (2 - 二甲氨基)乙基] - 5 - [[2 - (2 - 羟基乙基)氨基]乙基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

m. p. :156 - 157°C.

^1H - NMR (CDCl_3): 2.30(s, 9H), 2.91(m, 4H); 3.08(t, 2H); 3.60(t, 2H); 3.75(m, 2H); 4.60(t, 2H); 6.90(d, 1H); 7.60(d, 1H); 8.25(dd, 1H); 8.75 (d, 1H); 9.45(br, 1H); 9.60(s, 1H).

2 - [2 - (2 - 二甲氨基)乙基] - 5 - [[2 - (2 - (氨基)乙基)氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 2.30(s, 6H), 2.95(t, 2H); 3.13(t, 2H); 3.65(t, 2H); 4.58(t, 2H); 7.04(d, 1H); 7.70(d, 1H); 8.18(dd, 1H); 8.66(d, 1H); 9.51(s, 1H).

实施例 13

5 - [[2 - (二甲氨基)乙基]氨基] - 2 - 甲基异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮

将实施例 6 的 5 - 氯 - 2 - 甲基异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮(0.013 克)加至 2 - (二甲氨基)乙胺(0.34 毫升)中, 将此黄色混合物快速加热至回流 1 小时, 以温和的氮蒸气从橙色溶液中移去过量的二胺, 所得到的橙色混合物用硅胶柱色谱纯化, 使用分级洗脱(1% 甲醇/氯仿(25 毫升), 2%甲醇/氯仿 25 毫升), 4%甲醇/氯仿(25 毫升), 8% 甲醇/氯仿(25 毫升), 12%甲醇/氯仿(25 毫升), 16%甲醇/氯仿(25 毫升), 24%甲醇/氯仿(25 毫升)), 而得到 5 - [[2 - (二甲氨基)乙基]氨基] - 2 - 甲基异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮(0.010 克)的橙红

色固体(0.010 克)。

m. p.: 212 – 216°C。

^1H – NMR (CDCl_3): 2.36(s, 6H), 2.69 (t, 2H); 3.54(d, 2H); 8.00(d, 1H); 8.79(d, 1H); 9.19(br, 1H); 9.67(s, 1H).

实施例 14

2[[2 – (二甲氨基)乙基] – 5 – [[2 – (二甲氨基)乙基)氨基] – 异喹啉并[5, 6, 7 – cd]吡啶 – 6 (2H) – 酮类。

于氮气氛下将 N, N – 二甲乙烯二胺(1.79 毫升)加入 2 – [2 – (二甲氨基)乙基] – 5 – 氯异喹啉并[5, 6, 7 – cd]吡啶 – 6(2H) – 酮(0.539 克)于吡啶(6.8 毫升)中的搅拌溶液中, 所得到的溶液于 80°C 加热 12 小时, 将吡啶及过量 N, N – 二甲基乙烯二胺用旋转式蒸发器除去所得残余物用硅胶柱色谱纯化, 首先用氯甲烷洗脱, 然后用氯甲烷/甲醇 95/5 洗脱, 最后用氯甲烷/甲醇/浓氨水由 95/5/0.5 至 95/5/1V/V/V 洗脱, 含有黄色所期望产物馏分被收集于沉淀池, 用旋转蒸馏出溶剂, 而得到残余物(0.529 克), 从二异丙基醚中再结晶出, 而得到 2[2 – (二甲氨基)乙基] – 5 – [[2 – (二甲氨基)乙基]氨基] – 异喹啉并[5, 6, 7 – cd]吡啶 – 6(2H) – 酮的黄色粉末(0.291 克)。

m. p.: 110 – 111°C。

^1H – NMR (CDCl_3): 2.31(s, 6H), 2.38 (s, 6H); 2.71(t, 2H); 2.92(t, 2H); 3.55(q, 2H); 4.65(t, 2H); 7.01(d, 1H); 7.69(d, 1H); 8.10(dd, 1H); 8.83(d, 1H); 9.30(br.t., 1H); 9.71(s, 1H).

实施例 15

异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮类

根据实施例 13 或 14 的制程, 用实施例 7 的 2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-氯异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮、2-[2-(二甲氨基)乙基]-5-氯异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮或 2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]-5-氯异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮, 反应制备而得到下列化合物:

2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-[[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

m. p.: 211 - 213°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.40(s, 9H), 1.46(s, 9H); 3.55(q, 2H); 3.65(q, 2H); 3.77(q, 2H); 4.69(t, 2H); 5.55(br, 2H); 7.00(d, 1H); 7.60(d, 1H); 7.93(dd, 1H); 8.70(d, 1H); 9.10(br.t., 1H); 9.38(s, 1H).

2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-[[2-(氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

(反应实施于 50°C 以 DMSO 为溶剂)。

m. p.: 221 - 222°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.43(s, 9H), 3.13 (t, 2H); 3.58(q, 2H); 3.75(q, 2H); 3.67(t, 2H); 5.05(br, 1H); 7.00(d, 1H); 7.65(d, 1H); 8.05(dd, 1H); 8.60 (d, 1H); 9.30(br., 1H); 9.75(s, 1H).

2-[2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮;

¹H-NMR(CDCl₃ + CD₃OD): 1.48(S, 9H); 3.25(m, 4H); 3.74(q,

2H); 3.80 (m, 4H); 4.68(t, 2H); 7.01(d, 1H); 7.72(d, 1H); 8.09(dd, 1H); 8.80(d, 1H); 9.75(s, 1H).

2 - [2 - (N - 叔丁氧基羰基氨基)乙基] - 5 - [[2 - (氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR (CDCl_3): 1.44(s, 9H), 2.31 (s, 6H); 2.75(t, 2H); 3.68(q, 2H); 3.75(q, 2H); 4.68(t, 2H); 5.10(br.m., H); 7.03(d, 1H); 7.70(d, 1H); 8.15(dd, 1H); 8.85(d, 1H); 9.33(br.t., 1H); 9.71(s, 1H).

2 - [2 - (二甲氨基)乙基] - 5 - [[2 - (羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 2.40(s, 6H), 2.95(t, 2H); 3.23(m, 4H); 3.82(m, 4H); 4.70(t, 2H); 7.05(d, 1H); 7.70(d, 1H); 8.13(dd, 1H); 8.85(d, 1H); 9.70(s, 1H).

2 - [2 - (二甲氨基)乙基] - 5 - [[2 - (氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR (CDCl_3): 2.39(s, 6H), 2.95 (t, 2H); 3.15(t, 2H); 3.68(q, 2H); 4.68(t, 2H); 7.00(d, 1H); 7.65(d, 1H); 8.12(dd, 1H); 8.85(d, 1H); 9.33(br.t., 1H); 9.72(s, 1H).

2 - [2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基] - 5 - [[2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

m. p.: 148 - 151 °C.

^1H - NMR (D_2O): 2.75(m, 6H), 2.95(m, 2H); 3.12(m, 2H); 3.70(m, 4H); 4.05(m, 2H); 6.10(d, 1H); 6.65(d, 1H); 6.90(d, 1H); 7.83(s, 1H);

7.95(d, 1H).

2 - [2 - (2 - 羟基乙基)氨基]乙基] - 5 - [[2 - (氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 2.97(t, 2H), 3.30(m, 4H); 3.68(t, 2H); 3.85(t, 2H); 4.66(t, 2H); 7.00(d, 1H); 7.69(d, 1H); 8.10(dd, 1H); 8.83(d, 1H); 9.76(s, 1H).

2 - [2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基] - 5 - [[3 - (氨基)丙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 2.09(m, 2H), 2.57(t, 2H); 3.30(m, 4H); 3.53(t, 2H); 3.82(t, 2H); 4.66(t, 2H); 7.01(d, 1H); 7.68(d, 1H); 8.05(dd, 1H); 8.80(d, 1H); 9.68(s, 1H).

2 - [2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基] - 5 - [[(2 - 甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 2.48(s, 3H), 2.83(t, 2H); 3.28(m, 4H); 3.58(t, 2H); 3.83(t, 2H); 4.67(t, 2H); 7.01(d, 1H); 7.68(d, 1H); 8.03(dd, 1H); 8.80(d, 1H); 9.67(s, 1H).

2 - [2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基] - 5 - [[2 - (二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 2.31(s, 6H), 2.72(t, 2H); 3.33(m, 4H); 3.57(t, 2H); 3.87(t, 2H); 4.71(t, 2H); 7.00(d, 1H); 7.71(d, 1H); 8.09(dd, 1H); 8.81(d, 1H); 9.70(s, 1H).

2 - [2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基] - 5 - [[2 - (N - 叔丁氧基羰基

氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]呔啉 - 6(2H) - 酮;

^1H - NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 1.41(s, 9H), 3.29(m, 4H); 3.56(t, 2H); 3.79(t, 2H); 3.83(t, 2H); 4.68(t, 2H); 7.05(d, 1H); 7.68(d, 1H); 8.80(dd, 1H); 9.68(s, 1H).

实施例 16

叔丁氧羰基保护基的去除

于氮气氛围下, 将无水 HCl 乙醇溶液(5N; 0.40 毫升)滴加入实施例 10 的 2 - [2 - (N - 叔丁氧羰基氨基)乙基] - 5 - [[2 - (N - 叔丁氧羰基氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]呔啉 - 6(2H) - 酮(0.104 克)于无水乙醇(2.1 毫升)的搅拌悬浮液中, 在加入 HCl 乙醇溶液过程中可观察到随暗色固体沉淀起始物质开始溶解, 此固体用无水乙醇再溶解后, 用 2 小时 30 分将溶液加热至 40°C , 于此加热过程中, 可观察到紫红色沉淀逐渐形成, 于室温下冷却后, 加入二乙醚(10 毫升), 于氮气环境下抽滤收集沉淀物, 而得到 2 - [2 - (氨基)乙基] - 5 - [[2 - (氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]呔啉 - 6(2H) - 酮的三氢氯化物(0.070 克)。

m. p.: $247 - 250^\circ\text{C}$ 。

^1H - NMR(D_2O): 3.40(t, 2H); 3.70(t, 2H); 3.95(t, 2H); 4.87(t, 2H); 7.05(d, 1H); 7.78(d, 1H); 8.04 (dd, 1H); 8.62(d, 1H); 9.10(s, 2H).

UV(H_2O): $\lambda_{\text{max}}(\text{E}_{1\%}) = 230 \text{ nm}(650 \text{ cm}); 240 \text{ nm}(555 \text{ cm}); 370 \text{ nm}(244 \text{ cm}); 591 \text{ nm}(342 \text{ cm})$.

依实施例 16 的制程, 当三氢氯化盐起始自实施例 11、 12、 14 或

15 的适当 N-叔丁氧羰基衍生物制备而得到下列化合物:

2 - [2 - [(2 - 羟基乙基)氨基]乙基] - 5 - [[2 - (氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

$^1\text{H} - \text{NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 3.07(t, 2H); 3.39(m, 4H); 3.69(t, 2H); 3.88(t, 2H); 4.83(t, 2H); 7.05(d, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.33(dd, 1H); 8.78(d, 1H) 9.15(s, 1H).

2 - [2 - (氨基)乙基] - 5 - [[2 - (2 - 羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

$^1\text{H} - \text{NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 3.28(t, 2H); 3.31(m, 4H); 3.85(m, 4H); 4.90(t, 2H); 7.03(d, 1H); 7.70(d, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.72(d, 1H); 9.77(s, 1H).

2 - [2 - (氨基)乙基] - 5 - [[2 - (二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

m. p.: 224°C(dec.).

$^1\text{H} - \text{NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 3.00(s, 6H); 3.70(t, 2H); 4.07(t, 2H); 4.93(t, 2H); 7.20(d, 1H); 7.95(d, 1H); 8.43(dd, 1H); 8.77(d, 1H); 9.43(m, 1H).

UV(HCl 0.1N): $\lambda_{\text{max}}(E_{1\%})=236\text{nm}(485 \text{ cm}); 382 \text{ nm} (205 \text{ cm}); 507 \text{ nm} (232 \text{ cm})$.

2 - [2 - (氨基)乙基] - 5 - [[2 - (氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

m. p.: >260°C.

$^1\text{H} - \text{NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 3.42(t, 2H); 3.75(t, 2H); 4.00(t, 2H); 5.05(t, 2H); 7.32(d, 1H); 8.09(d, 1H); 8.62(d, 1H); 8.87(d, 1H); 9.55(s, 1H)

UV(HCl 0.1N): $\lambda_{\max}(E_{1\%})=245 \text{ nm}(622 \text{ cm}); 275 \text{ nm}(181 \text{ cm});$
 $351 \text{ nm}(258 \text{ cm}); 472 \text{ nm}(327 \text{ cm}), 494 \text{ nm}(353 \text{ cm}).$

2 - [2 - (氨基)乙基] - 5 - [[2 - (羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉
 并[5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮;

2 - [2 - (氨基)乙基] - 5 - [[2 - (二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并
 [5, 6, 7 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮。

实施例 18

2 - [2 - (二甲氨基)乙基] - 5 - [[2 - (氨基)乙基]氨基]异喹啉并
 [8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮马来酸氢盐。

将顺丁烯二酸(0.030 克)于无水乙醇(0.4 毫升)中的溶液滴加至实
 施例 12 的 2 - [2 - (二甲氨基)乙基] - 5 - [[2 - (氨基)乙基]氨基]异喹
 啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮(0.03 克)于无水乙醇(1.5 毫升)中
 的溶液中, 恒温于 50°C , 完全加入后此反应混合物于 50°C 保持 3 分
 钟, 然后冷却至室温, 一小时后紫红色结晶物质被过滤分离出, 用
 乙醇洗涤后, 于 40°C 真空下干燥而得到 2 - [2 - (二甲氨基)乙基] - 5
 - [[2 - (氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6 - cd]吡啶 - 6(2H) - 酮马来
 酸氢盐(0.029 克)。

m.p.: $175 - 175.5^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O}): 3.00(\text{s}, 6\text{H}); 3.40(\text{t}, 2\text{H}); 3.80(\text{t}, 2\text{H}); 3.93(\text{t}, 2\text{H});$
 $4.90(\text{t}, 2\text{H}); 6.00(\text{s}, 4\text{H}); 7.00(\text{d}, 1\text{H}); 7.70(\text{d}, 1\text{H}); 7.80(\text{d}, 1\text{H}); 8.55(\text{d},$
 $1\text{H}); 9.00(\text{s}, 1\text{H}).$

UV(HCl 0.1N): $\lambda_{\max}(E_{1\%})=236 \text{ nm}(4367\text{cm}); 382 \text{ nm}(169 \text{ cm}); 507$

nm (190 cm).

根据实施例 18 的制程, 适当异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶-6(2H)-酮与顺丁烯二酸盐化反应而得到下列化合物:

2-[2-(二甲氨基)乙基]-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶 6(2H)-酮马来酸氢盐。

m.p.:189-191°C.

^1H -NMR (DMSO- d_6):2.88(s, 12H); 3.37(t, 2H); 3.70(t, 2H); 3.95(q, 2H); 5.01(t, 2H); 6.00(s, 4H); 7.38(d, 1H); 8.20(dd, 1H); 8.85(d, 1H); 9.20(br.t., 1H); 9.55(s, 1H).

UV(H_2O): $\lambda_{\text{max}}(\text{E}_{1\%})=368 \text{ nm}$ (154 cm); 469 nm (206 cm); 490 nm (211 cm).

2-[2-(二甲氨基)乙基]-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]异喹啉并[5, 6, 7-cd]吡啶-6(2H)-酮马来酸氢盐;

m.p.:142-146°C.

^1H -NMR (D_2O):3.00(s, 6H); 3.05(s, 6H); 3.60(t, 2H); 3.92(t, 2H); 4.08(t, 2H); 5.07(t, 2H); 6.15(s, 4H); 7.20(d, 1H); 7.95(d, 1H); 8.20(d, 1H); 8.75(d, 1H); 9.30(s, 1H).

UV(H_2O): $\lambda_{\text{max}}(\text{E}_{1\%})=292 \text{ nm}$ (108 cm); 352 nm (133 cm); 476 nm (215 cm).

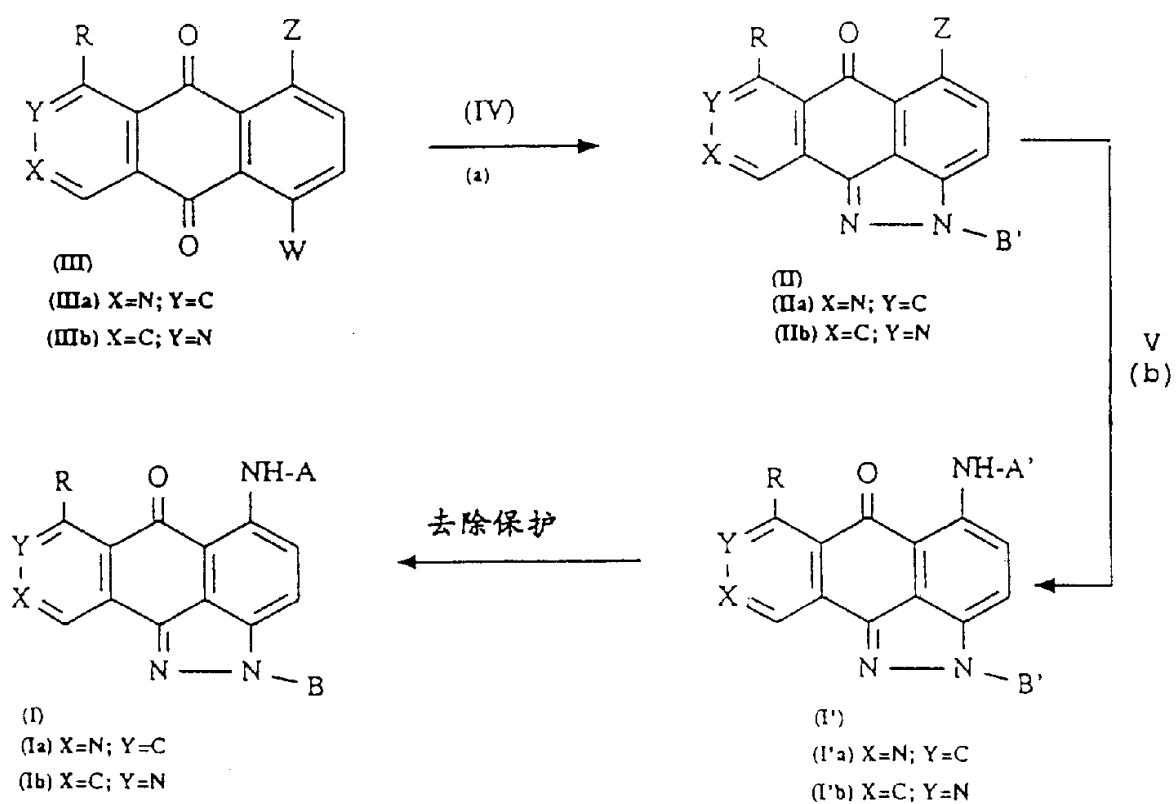
2-[2-(二甲氨基)乙基]-5-[[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基]氨基]异喹啉并[8, 7, 6-cd]吡啶 6(2H)-酮马来酸氢盐;

m.p.:156-157°C.

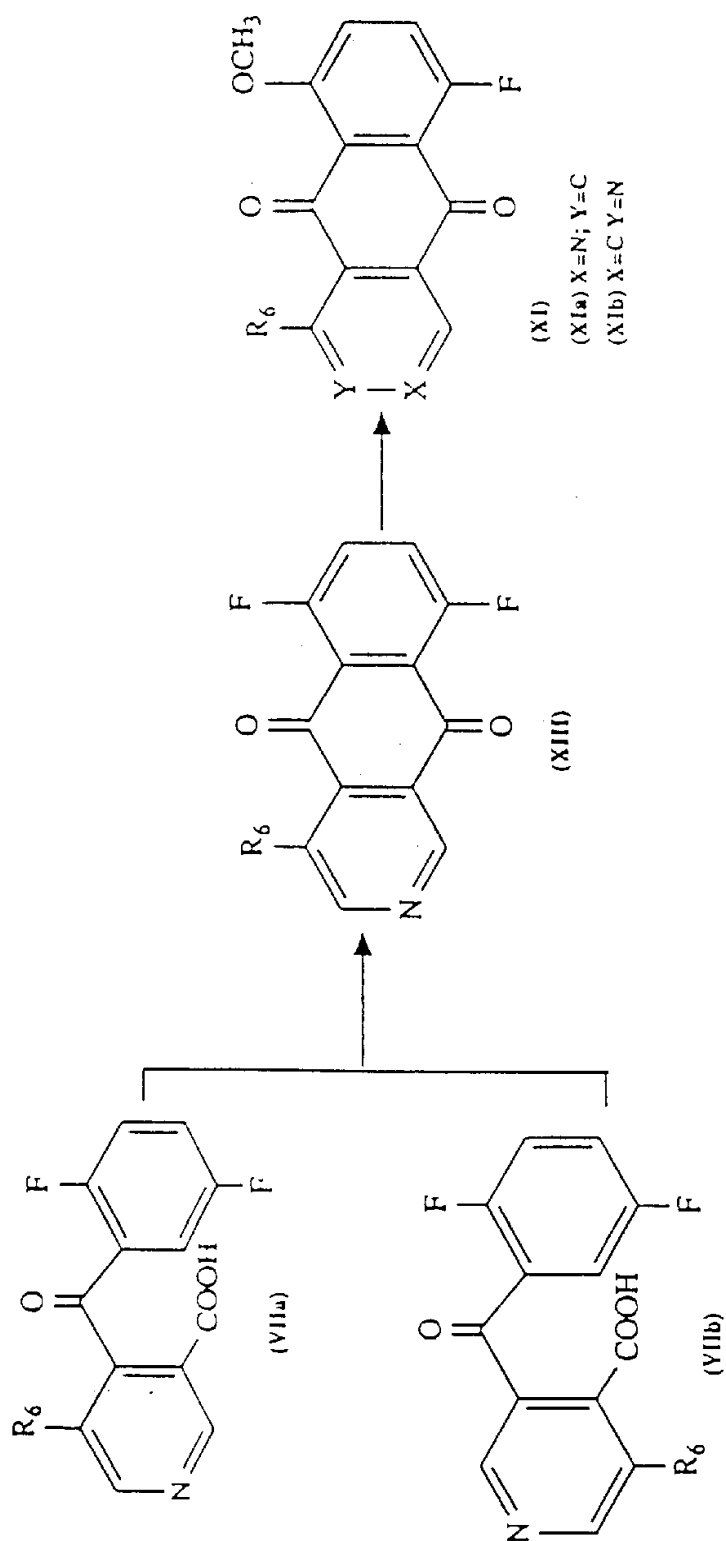
^1H - NMR (D_2O): 3.05(s, 6H); 3.30(m, 2H); 3.54(t, 2H); 3.88(m, 4H); 4.03(t, 2H); 4.96(t, 2H); 6.00(s, 4H); 7.00(d, 1H); 7.70(d, 1H); 7.83(dd, 1H); 8.57(d, 1H); 9.05(s, 1H).

UV(H_2O): $\lambda_{\text{max}}(\text{E}_{1\%})=368 \text{ nm}$ (1057 cm); 491 nm (210 cm).

反应路线 1



反应路线3



反应路线4

