

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410050166.0

[51] Int. Cl.

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

C07D 491/153 (2006.01)

A61K 31/4741 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1289502C

[22] 申请日 2004.6.25

[21] 申请号 200410050166.0

[30] 优先权

[32] 2003.6.25 [33] FR [31] 0307664

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 M·科克 F·蒂勒奎 S·米歇尔

J·希克曼 A·皮埃尔

S·莱昂斯 B·普法伊费尔

P·雷纳德

审查员 林琳

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 12 页 说明书 43 页

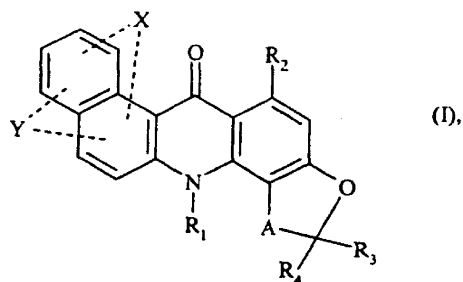
[54] 发明名称

苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮化合物、其制备方法及其药物组合物

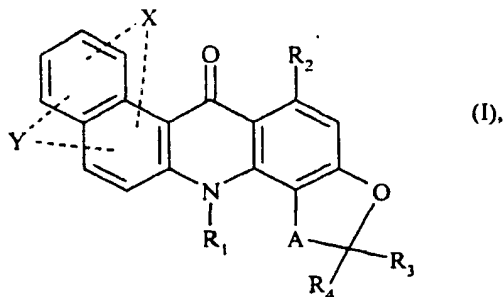
[57] 摘要

式(I)化合物, 其中: X 和 Y 代表选自如下的基团: 氢、卤素、羟基、烷氧基、硝基、氰基、烷基、三卤代烷基和 NR_aR_b , 其中 R_a 和 R_b 如说明书所定义; R_1 代表氢原子或烷基; R_2 代表选自如下的基团: 氢原子、烷基、 $-\text{OR}''_a$ 、 $-\text{NR}'_a\text{R}'_b$ 、 $-\text{O}-\text{T}_a-\text{OR}''_a$ 、 $-\text{NR}''_a-\text{T}_a-\text{NR}'_a\text{R}'_b$ 、 $-\text{NR}''_a-\text{C}(\text{O})-\text{T}_a\text{H}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{T}_a\text{H}$ 、 $-\text{O}-\text{T}_a-\text{NR}'_a\text{R}'_b$ 、 $-\text{NR}''_a-\text{T}_a-\text{OR}''_a$ 、 $-\text{NR}''_a-\text{T}_a-\text{CO}_2\text{R}''_a$ 和 $-\text{NR}''_a-\text{C}(\text{O})-\text{T}_a-\text{NR}'_a\text{R}'_b$, 其中 R'_a 、 R''_a 、 R'_b 和 T_a 如说明书所定义; R_3 和 R_4 代表氢原子或烷基; A 代表式 $-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{CH}(\text{R}_6)-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_7)=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}_8)$ 或 $-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{C}(\text{O})$ 的基团, 其中 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如说明书所定义; 说明书中所定义的它们的异构体、它们的 N

-氧化物及其与可药用酸或碱的加成盐。 药物。



1. 式(I)化合物:



其中:

- X和Y可相同或不同,彼此独立地代表选自如下的基团:

氢和卤素原子,

条件是:取代基X和Y可存在于两个相邻苯环的任何一个中,

- R₁代表氢原子或直链或支链 C₁-C₆ 烷基;
- R₂代表选自如下的基团: 氢原子和-OR''_a、-NR''_a-T_a-NR'_aR'_b, 其中:
*T_a代表直链或支链 C₁-C₆ 亚烷基链,
*R'_a和 R'_b可相同或不同,彼此独立地代表选自氢原子、直链或支链 C₁-C₆ 烷基的基团,
*R''_a代表选自氢原子和直链或支链 C₁-C₆ 烷基的基团;
- R₃和 R₄可相同或不同,彼此独立地代表氢原子或直链或支链 C₁-C₆ 烷基;
- A代表下式基团:

a) -CH(R₅)-CH(R₆)-, 其中:

◇ R₅和 R₆可相同或不同,彼此独立地代表选自如下的基团:

1) 氢原子,

2) OR_c、NR_cR_d和 SR_c基团, 其中:

- R_c和 R_d可相同或不同,彼此独立地代表选自如下的基团: 氢原子、直链或支链 C₁-C₆ 烷基, 以及 C(O)-R_e基团, 其中 R_e代表选自氢原子和 NR'''_aR'''_b基团的基团, 其中 R'''_a和 R'''_b可相同

或不同,各自代表氢原子或直链或支链 C_1-C_6 烷基;

3) $W_1-C(W_2)-U-V$, 其中:

$\alpha)$ W_1 代表氧原子,

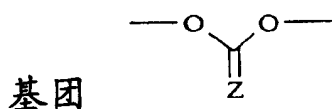
$\beta)$ W_2 代表氧原子,

$\gamma)$ U 代表直链或支链 C_1-C_8 亚烷基链,

$\delta)$ V 代表选自如下的基团:

- 氢原子,

◇ 或者 R_5 和 R_6 一起形成:

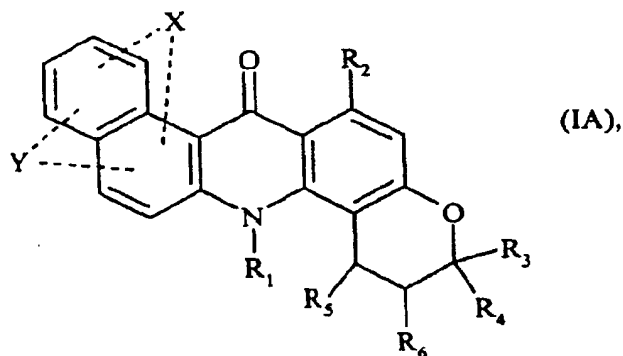


其中 Z 代表氧原子,

或者 $b)$ $-CH=CH-$,

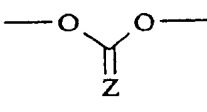
或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

2. 根据权利要求 1 的式(I)化合物,其特征在于:它们是式(IA)化合物:



其中 X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如权利要求 1 中对式(I)所定义,或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

3. 根据权利要求 1 的式(I)化合物,其特征在于:它们是式(IA)化合物,其中 R_5 和 R_6 可相同或不同,各自代表式 $-OR_c$ 、 $W_1-C(W_2)-U-V$, 或者 R_5

和 R_6 一起形成基团 , 其中 R_c 、 W_1 、 W_2 、 U 、 V 和 Z 如

权利要求 1 中对式(I)所定义,或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

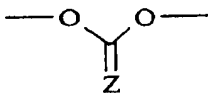
4. 根据权利要求1的式(I)化合物, 其特征在于: 它们是式(IA)化合物, 其中 R_5 和 R_6 相同且各自代表式-OR_c基团, 其中 R_c 代表氢原子, 或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

5. 根据权利要求1的式(I)化合物, 其特征在于: 它们是式(IA)化合物, 其中 R_5 和 R_6 相同或不同且各自代表式 $W_1-C(W_2)-U-V$ 基团, 其中 W_1 和 W_2 各自代表氧原子, U 如权利要求1中对式(I)所定义且 V 代表氢原子, 或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

6. 根据权利要求1的式(I)化合物, 其特征在于: 它们是式(IA)化合物, 其中 R_5 代表式-OR_c基团, 其中 R_c 代表氢原子, 且 R_6 代表式 $W_1-C(W_2)-U-V$ 基团, 其中 W_1 和 W_2 各自代表氧原子, U 代表直链或支链 C_1-C_8 亚烷基链且 V 代表氢原子, 或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

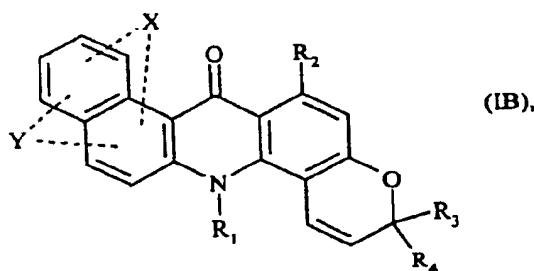
7. 根据权利要求1的式(I)化合物, 其特征在于: 它们是式(IA)化合物,

其中 R_5 和 R_6 一起形成基团,



其中 Z 代表氧原子, 或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

8. 根据权利要求1的式(I)化合物, 其特征在于: 它们是式(IB)化合物:



其中 X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如权利要求1中对式(I)所定义, 或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

9. 根据权利要求1的式(I)化合物, 其特征在于: R_3 和 R_4 各自代表直链或支链 C_1-C_6 烷基, 或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

10. 根据权利要求9的式(I)化合物, 其特征在于: R_3 和 R_4 各自代表甲基, 或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

11. 根据权利要求1的式(I)化合物, 其特征在于: R_2 代表基团-OR''_a

或 $-\text{NR}''_a-\text{T}_a-\text{NR}'_a\text{R}'_b$ ，其中 R'_a 、 R'_b 、 R''_a 和 T_a 如权利要求1中对式(I)所定义，或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

12. 根据权利要求11的式(I)化合物，其特征在于： R_2 代表基团 $-\text{OR}''_a$ ，其中 R''_a 如权利要求1中对式(I)所定义，或代表基团 $-\text{NR}''_a-\text{T}_a-\text{NR}'_a\text{R}'_b$ ，其中 R''_a 代表氢原子， T_a 如权利要求1中对式(I)所定义，且 R'_a 和 R'_b 可相同或不同，各自代表直链或支链 C_1-C_6 烷基，或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

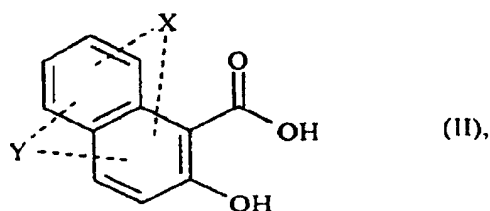
13. 根据权利要求1至12中任一项的式(I)化合物，其特征在于： X 和 Y 各自代表氢原子，或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

14. 根据权利要求1的式(I)化合物，它们是：

- (±)-顺式-1,2-二羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,2,3,14-四氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
 - (±)-顺式-1,2-二乙酰氧基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,2,3,14-四氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
 - (±)-顺式-7-甲氧基-4,4,15-三甲基-15,15c-二氢-4H-苯并[a][1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]吡喃并[3,2-h]吡啶-2,8(3aH)-二酮，
 - 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
 - 6-羟基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
 - 6-羟基-3,3-二甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
- 或者它们与可药用酸或碱的加成盐。

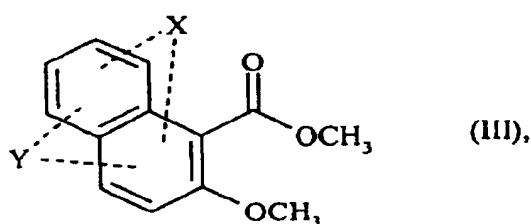
15. 制备根据权利要求1的式(I)化合物或者它们与可药用酸或碱的加成盐的方法，其中式(I)化合物选自本权利要求中定义的化合物(I/a)、(I/b)、(I/c)、(I/d)、(I/e)、(I/f)、(I/g₁)、(I/g₂)、(顺式-I/g)、(顺式-I/h)、(I/k)和(I/l)，其特征在于：

将式(II)化合物用作起始原料：



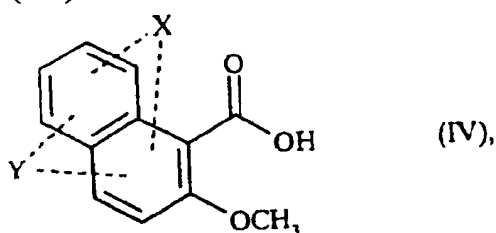
其中 X 和 Y 如权利要求 1 中对式(I)所定义,

将式(II)化合物用硫酸二甲酯在碱性介质中处理, 得到式(III)化合物:



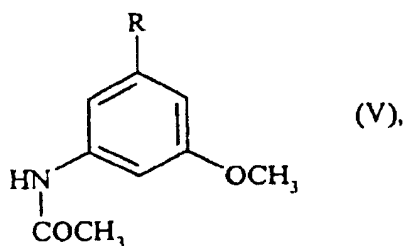
其中 X 和 Y 如本权利要求中在前的定义,

将式(III)化合物用氢氧化钾在水-甲醇混合物中的克莱森氏碱溶液、然后用盐酸溶液处理, 得到式(IV)化合物:

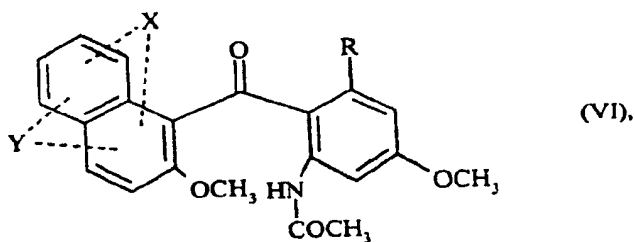


其中 X 和 Y 如本权利要求中在前的定义,

将式(IV)化合物用亚硫酸氯处理, 然后在无水介质中用式(V)化合物处理:

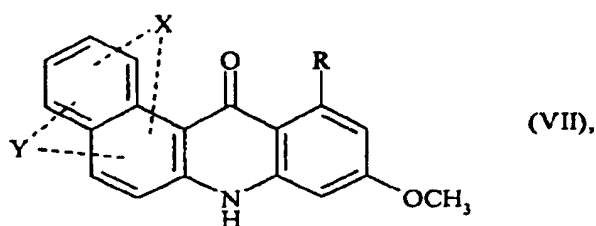


其中 R 代表氢原子、羟基或直链或支链 C₁-C₆ 烷基, 得到式(VI)化合物:



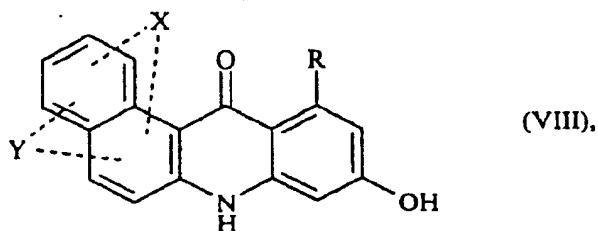
其中 X、Y 和 R 如本权利要求中在前的定义，

将式(VI)化合物用氢氧化钠在无水非质子溶剂中的悬液处理，得到式(VII)化合物：



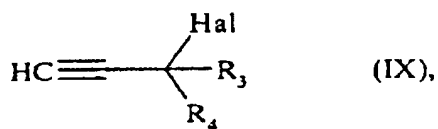
其中 X、Y 和 R 如本权利要求中在前的定义，

将式(VII)化合物用氢溴酸水溶液在乙酸中处理，得到式(VIII)化合物：

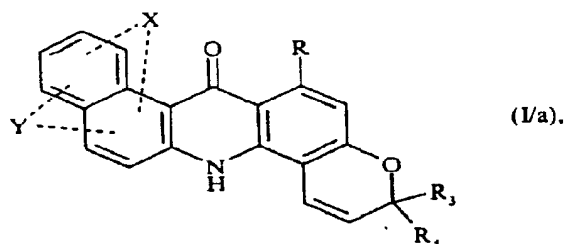


其中 X、Y 和 R 如本权利要求中在前的定义，

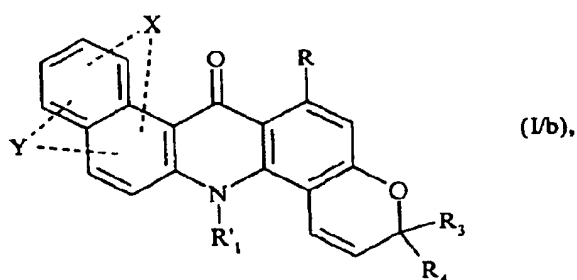
然后将式(VIII)化合物在碱性条件下、在无水非质子溶剂中用式(IX)的炔处理：



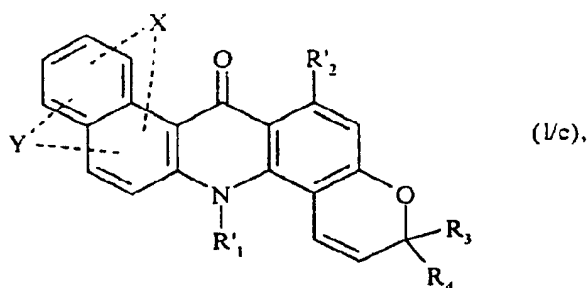
其中 Hal 代表卤素原子，且 R₃ 和 R₄ 如权利要求 1 中对式(I)所定义，
得到式(I/a)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、R、R₃ 和 R₄ 如本权利要求中在前的定义，
 任选使式(I/a)化合物的氮原子在极性非质子溶剂中、在脱质子试剂存在下
 与卤代烷或硫酸二烷基酯作用而被取代，得到式(I/b)化合物，其为式(I)化
 合物的特例：

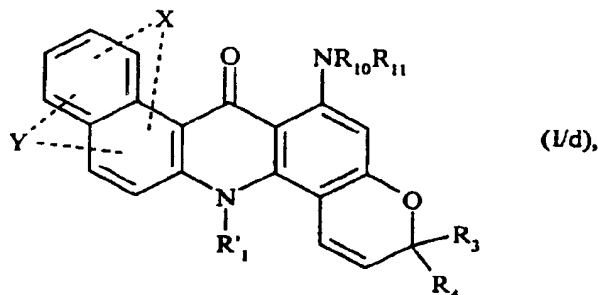


其中 R'₁ 代表直链或支链 C₁-C₆ 烷基，且 X、Y、R、R₃ 和 R₄ 如本权利要求
 中在前的定义，
 任选使 R 代表羟基时的式(I/b)化合物与烷基化剂作用，得到式(I/c)化合物，
 其为式(I)化合物的特例：

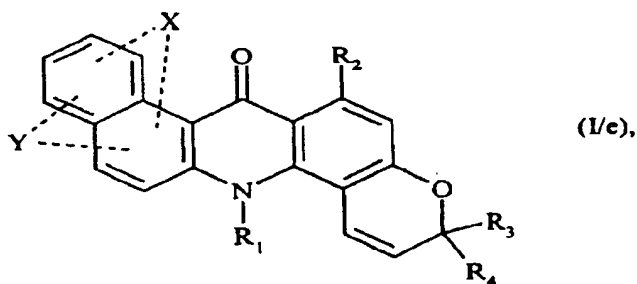


其中 R'₂ 代表 -OR''_a，其中 R''_a 代表直链或支链 C₁-C₆ 烷基，且 X、Y、R'₁、
 R₃ 和 R₄ 如本权利要求中在前的定义，
 任选将 R'₂ 代表直链或支链 C₁-C₆ 烷氧基时的式(I/c)化合物用式(X)化合物
 处理：

其中 R_{10} 代表如权利要求 1 中对式(I)所定义的 R''_a 的基团, 且 R_{11} 代表 $-T_a-NR'_aR'_b$, 其中 T_a 、 R'_a 、 R'_b 如权利要求 1 中对式(I)所定义, 得到式(I/d)化合物, 其为式(I)化合物的特例:

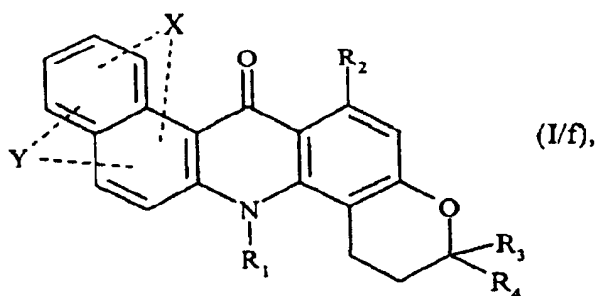


其中 X 、 Y 、 R'_1 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 和 R_{11} 如本权利要求中在前的定义, 全部式(I/a)至(I/d)化合物构成式(I/e)化合物:



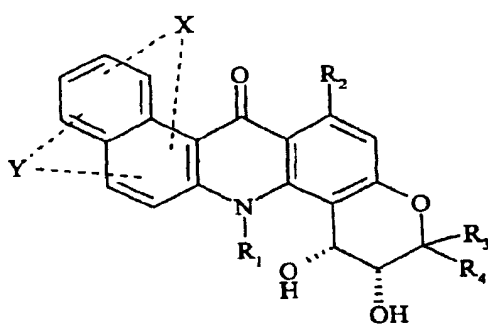
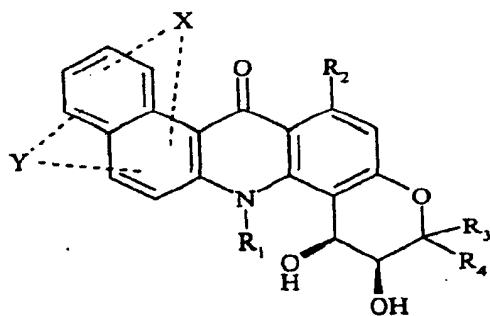
其中 X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 分别如前述式(I/a)至(I/d)相应部分所定义, 可使式(I/e)化合物进行下列作用:

a) 与还原剂作用, 得到式(I/f)化合物, 其为式(I)化合物的特例:

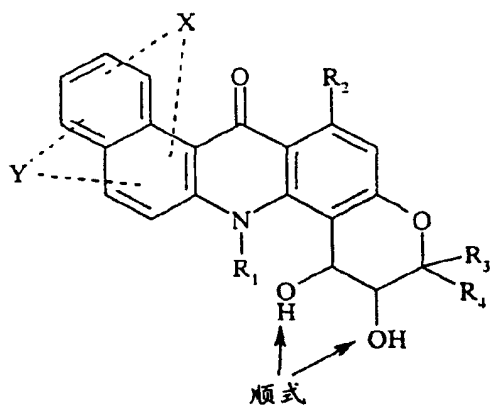


其中 X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如本权利要求中在前的定义,

b) 或者在极性介质中、在 4-甲基吗啉 N-氧化物存在下与四氧化锇作用, 得到式(I/g₁)和(I/g₂)化合物, 其为式(I)化合物的特例:

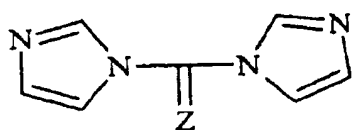
(I/g₁).(I/g₂).

其中 X、Y、R₁、R₂、R₃和 R₄如本权利要求中在前的定义，
全部式(I/g₁)和(I/g₂)化合物构成式(顺式-I/g)的顺式-二醇化合物：



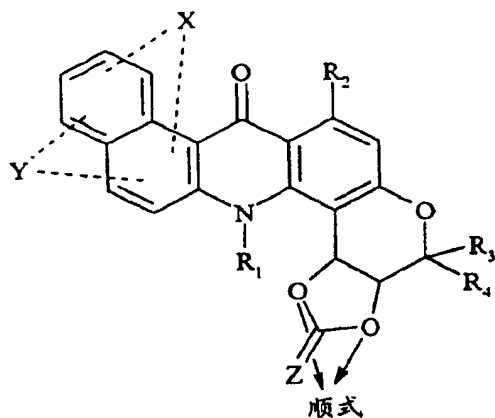
(顺式-I/g)

其中 X、Y、R₁、R₂、R₃和 R₄如本权利要求中在前的定义，
任选使式(顺式-I/g)的顺式-二醇化合物与式(XI)化合物作用：



(XI),

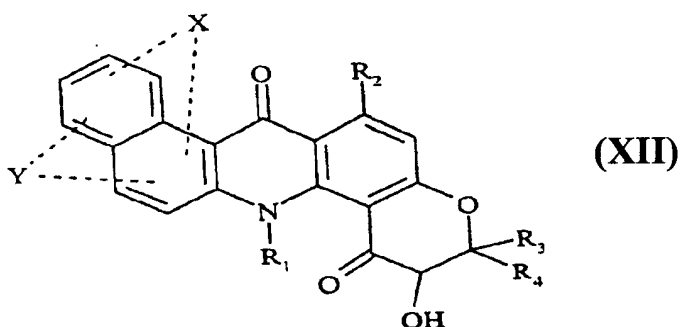
其中 Z如权利要求 1 中对式(I)所定义，
得到式(顺式-I/h)化合物，其为式(I)化合物的特例：



(顺式-I/h)

其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如本权利要求中在前的定义，

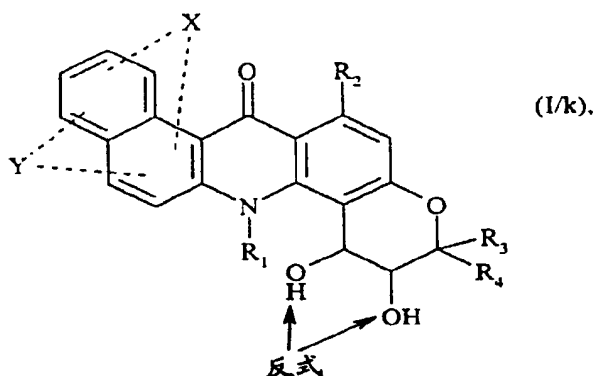
c) 或者与高锰酸钾在极性介质中作用，得到式(XII)化合物：



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如本权利要求中在前的定义，

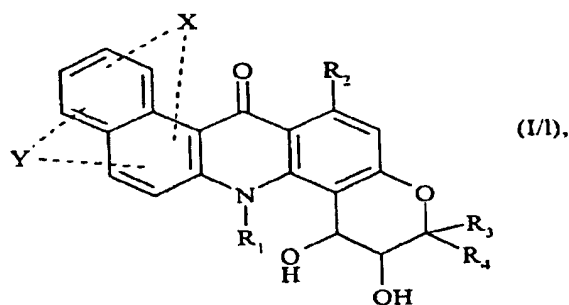
可使式(XII)化合物进行下列作用：

β) 在 NaBH₄ 存在下暴露于还原条件下，得到式(I/k)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如本权利要求中在前的定义，

全部式(顺式-I/g)和(I/k)化合物构成式(I/l)化合物：

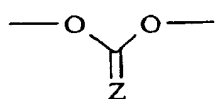


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如本权利要求中在前的定义，

化合物(I/a)、(I/b)、(I/c)、(I/d)、(I/e)、(I/f)、(I/g₁)、(I/g₂)、(顺式-I/g)、(顺式-I/h)、(I/k)和(I/l)是本发明化合物全体的组成部分，任选根据常规纯化技

术将这些化合物纯化,或者任选将其转化为它们与可药用酸或碱的加成盐。

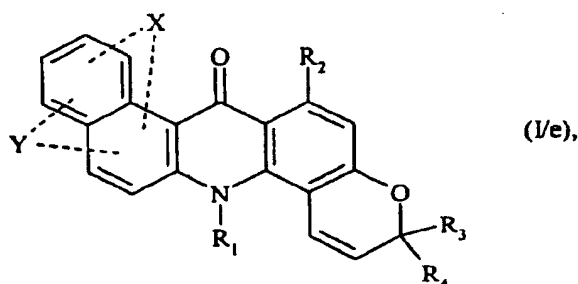
16. 制备根据权利要求 1 的式(I)化合物或者它们与可药用酸或碱的加成盐的方法,其中式(I)化合物选自本权利要求中定义的化合物(I/ak)、(顺式-I/al)和(I/am),式(I)中 A 代表式-CH(R₅)-CH(R₆)-基团,其中 R₅ 和 R₆ 可相同或不同,彼此独立地代表选自氢原子、OR_c 基团和 W₁-C(W₂)-U-V 基团的基团,其中 R_c 如权利要求 1 中对式(I)所定义, W₁ 和 W₂ 各自代表氧原子, U 代表直链或支链 C₁-C₈ 亚烷基链且 V 代表氢原子,或者 R₅ 和 R₆ 一起形成基团



, 其中 Z 如权利要求 1 中对式(I)所定义,

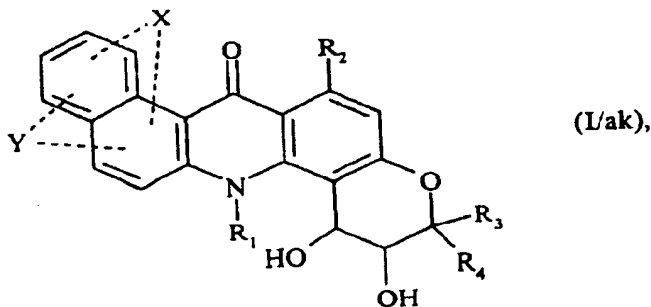
该方法的特征在于:

将式(I/e)化合物用作起始原料,



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如权利要求 15 中对(I/e)所定义,

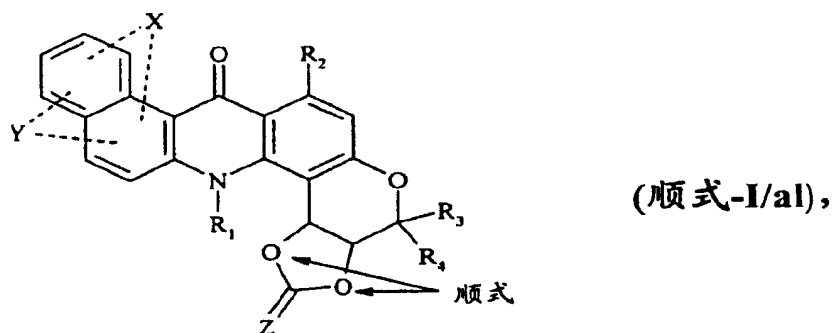
使式(I/e)化合物在极性介质中、在 4-甲基吗啉 N-氧化物存在下与四氧化锇作用,或者与高锰酸钾作用,之后使用硼氢化钠还原,因方法而异得到式(I/ak)的顺式-或反式二醇化合物,其为式(I)化合物的特例:



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如本权利要求中在前的定义,

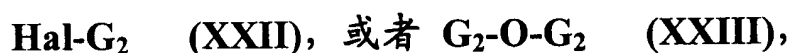
任选使式(顺式-I/ak)的顺式二醇化合物进行下列作用:

- 或者在 2-丁酮存在下与 N,N'-羰基二咪唑或 N,N'-硫代羰基二咪唑作用, 得到式(顺式-I/al)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



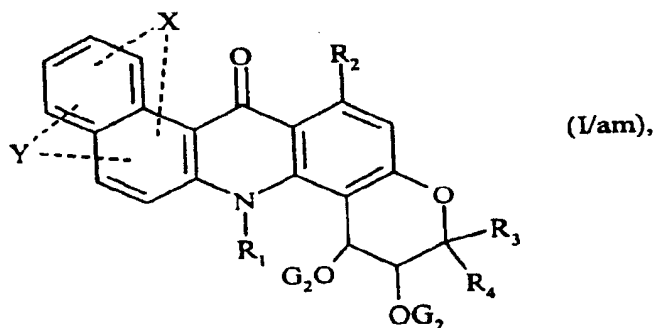
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如本权利要求中在前的定义且 Z 如权利要求 1 中对式(I)所定义,

- 或者与式(XXII)化合物或式(XXIII)化合物作用:



其中 Hal 代表卤素原子, 且 G₂ 代表 -C(W₂)-U-V, 其中 W₂、U、V 如权利要求 1 中对式(I)所定义,

得到式(I/am)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 G₂ 如本权利要求中在前的定义, 式(I/am)化合物是本发明化合物全体的组成部分, 任选根据常规纯化技术将这些化合物纯化, 或者任选将其转化为它们与可药用酸或碱的加成盐。

17. 药物组合物, 包含作为活性成分的至少一种根据权利要求 1 至 14 中任一项的化合物以及一种或多种可药用的、惰性、无毒赋形剂或载体。

18. 包含至少一种根据权利要求 1 至 14 中任一项的活性成分根据权利要求 17 的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮化合物、其制备方法 及其药物组合物

技术领域

本发明涉及新颖的苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮化合物、它们的制备方法和含有它们的药物组合物。

背景技术

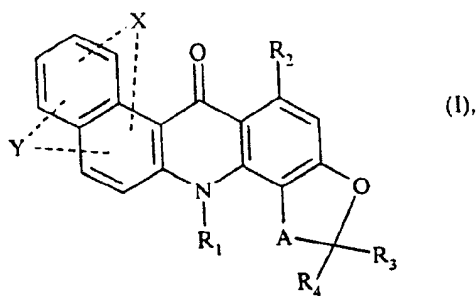
本发明化合物是山油柑碱的衍生物，后者是已在实验模型中证实具有抗癌性能的生物碱(*J. Pharm. Sci.*, 1966, 55 (8), 758-768)。然而，尽管山油柑碱具有十分宽广的活性谱，但它的效能低且活性中等。此外，该化合物的溶解度低，这限制了它的生物利用度以及它在经静脉途径施用的药物组合物中的用途。

人们已经对该分子进行了各种修饰，例如描述于 *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 4762-4766 或 EP 1042326 中的那些，这些修饰使产物的效能、抗癌功效和溶解度显著改善。然而，抗癌治疗的要求需要不断开发新的抗癌剂，以期获得既更具活性又具有更好耐受性的药物。更具体而言，实体瘤由于其对既有化合物固有的和/或获得性抗药性而成为抗癌化疗的主要难题。因此，第一重要的是获得具有强大细胞毒活性、范围最可能宽的化合物，以便获得对全部肿瘤疾病最有效的治疗。

发明内容

除了本发明化合物是新颖的这一事实以外，它们还具有惊人的体外和体内细胞毒活性，该活性高于迄今所观察到的活性。由本申请人发现的该化合物因此具有抗癌性能，这使它们尤其可用于治疗癌症。在可用本发明化合物治疗的癌症类型中，可提及但不限于腺癌和癌、肉瘤、神经胶质瘤和白血病。

更具体而言，本发明涉及式(I)化合物：



其中:

- X和Y可相同或不同,彼此独立地代表选自如下的基团:

- 氢和卤素原子,
- 羟基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、硝基、氰基、直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₂-C₆)链烯基和直链或支链(C₁-C₆)多卤代烷基,和
- 式-NR_aR_b基团,其中:

R_a和R_b可相同或不同,彼此独立地代表选自如下的基团:氢原子、-C(O)-CF₃、-C(O)-NH₂和任选被基团NR'_aR'_b取代的直链或支链(C₁-C₆)烷基,其中:

R'_a和R'_b可相同或不同,彼此独立地代表选自如下的基团:氢原子、直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基和其中的烷基部分是直链或支链的芳基-(C₁-C₆)烷基,或者R'_a和R'_b与携带它们的氮原子一起形成单环5至7元杂环,其任选在环系内含有选自氧和氮的再一个杂原子,

或者R_a和R_b与携带它们的氮原子一起形成单环5至7元杂环,其任选在环系内含有选自氧和氮的再一个杂原子,

条件是:取代基X和Y可存在于两个相邻苯环的任何一个上,

- R₁代表氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基,
- R₂代表选自如下的基团:氢原子和直链或支链(C₁-C₆)烷基、-OR''_a、-NR'_aR'_b、-O-T_a-OR''_a、-NR''_a-T_a-NR'_aR'_b、-NR''_a-C(O)-T_aH、-O-C(O)-T_aH、-O-T_a-NR'_aR'_b、-NR''_a-T_a-OR''_a、-NR''_a-T_a-CO₂R''_a和-NR''_a-C(O)-T_a-NR'_aR'_b基团,其中:

* T_a 代表直链或支链(C_1-C_6)亚烷基链,

* R'_a 和 R'_b 如前所定义,

* R''_a 代表选自氢原子和直链或支链(C_1-C_6)烷基的基团,

- R_3 和 R_4 可相同或不同, 彼此独立地代表氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基, 或者 R_3 和 R_4 与携带它们的碳原子一起形成单环 3 至 6 元环基团,
- A 代表下式基团:

a) $-CH(R_5)-CH(R_6)-$, 其中:

◇ R_5 和 R_6 可相同或不同, 彼此独立地代表选自如下的基团:

1) 氢原子,

2) OR_c 、 NR_cR_d 和 SR_c 基团, 其中:

- R_c 和 R_d 可相同或不同, 彼此独立地代表选自如下的基团: 氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基和其中的烷基部分是直链或支链的芳基- (C_1-C_6) 烷基, 以及 $C(O)-R_e$ 基团, 其中 R_e 代表选自氢原子、芳基和 $NR'''_aR'''_b$ 基团的基团, 其中 R'''_a 和 R'''_b 可相同或不同, 各自代表氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基, 或者 R'''_a 和 R'''_b 与携带它们的氮原子一起形成单环 5 至 7 元杂环, 其任选在环系内含有选自氧和氮的再一个杂原子,

3) $W_1-C(W_2)-U-V$, 其中:

α) W_1 代表氧原子、硫原子或 NR_c , 其中 R_c 如前所定义,

β) W_2 代表氧原子或硫原子,

γ) U 代表直链或支链(C_1-C_8)亚烷基链或直链或支链(C_2-C_8)亚烯基链,

δ) V 代表选自如下的基团:

- 氢原子,

- 芳基,

- OR_c 、 CO_2R_c 、 COR_c 、 $CONR'_aR'_b$ 、 $NR'_aR'_b$ 、 $N(R_c)-CO_2R'_c$ 和 $N(R_c)-COR'_c$ 基团, 其中 R'_a 、 R'_b 和 R'_c 如前所定义且 R'_c 代表选自如下的基团: 氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基

和其中的烷基部分是直链或支链的芳基-(C₁-C₆)烷基,

ε) 当 W₂ 不代表氧原子且同时 V 不代表选自如下的基团时, U 代表键:

- 氢原子,
- 芳基,
- NH₂,

4) W₁-C(W₂)-W₃-T₁, 其中:

α) W₁ 和 W₂ 如前所定义,

β) W₃ 代表氧原子、硫原子或 NR_c, 其中 R_c 如前所定义,

γ) T₁ 代表选自如下的基团:

- 氢原子,
- 直链或支链(C₁-C₆)烷基,
- 直链或支链(C₂-C₆)链烯基,
- 芳基、其中的烷基部分是直链或支链的芳基-(C₁-C₆)烷基,
- 直链或支链(C₁-C₆)亚烷基链和直链或支链(C₂-C₆)亚链烯基链,各自被 OR_c基团取代,其中 R_c 如前所定义,或者被 NR'_aR'_b取代,其中 R'_a和 R'_b如前所定义,

5) W₁-S(O)_n-W₃-T₁, 其中:

α) W₁、W₃ 和 T₁ 如前所定义,

β) n 代表选自 1 和 2 的整数,

6) W₁-S(O)_n-U'-V', 其中:

α) U'代表直链或支链(C₁-C₈)亚烷基链或直链或支链(C₂-C₈)亚链烯基链,

β) V'代表选自如下的基团:

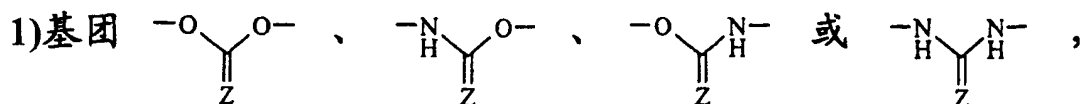
- 氢原子,
- 芳基,
- OR_c、CO₂R_c、COR_c、CONR'_aR'_b、NR'_aR'_b、N(R_c)-CO₂R'_c和 N(R_c)-COR'_c基团,其中 R'_a、R'_b、R_c和 R'_c如前所定义,

且,

γ) W_1 和 n 如前所定义,

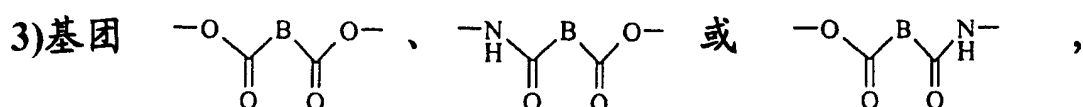
7) $C(W_2)-T_1$, 其中 W_2 和 T_1 如前所定义,

◇ 或者 R_5 和 R_6 一起形成:



其中 Z 代表氧原子或硫原子,

2) 基团 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, 其中 m 代表 1 至 4 的整数, 包括端值,



其中 B 代表单键、直链或支链(C_1-C_6)亚烷基链或直链或支链(C_2-C_6)亚链烯基链,

◇ 或者 R_5 和 R_6 与携带它们的碳原子一起形成环氧乙烷基或任选在氮原子上被直链或支链(C_1-C_6)烷基取代的氮丙啶基,

b) $-\text{CH}=\text{C}(R_7)-$ 或 $-\text{C}(R_7)=\text{CH}-$, 其中 R_7 代表选自如下的基团:

- 氢原子,

- OR''_a 、 $W_1-\text{C}(W_2)-\text{U}-\text{V}$ 、 $W_1-\text{C}(W_2)-W_3-T_1$ 、 $W_1-\text{S}(\text{O})_n-W_3-T_1$ 、 $W_1-\text{S}(\text{O})_n-\text{U}'-\text{V}'$ 和 $\text{C}(W_2)-T_1$ 基团, 其中 R''_a 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 U 、 V 、 U' 、 V' 、 T_1 和 n 如前所定义, 或者

c) $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(R_8)-$ 或 $-\text{CH}(R_8)-\text{C}(\text{O})-$, 其中 R_8 代表选自如下的基团:

- 氢原子,

- 直链或支链(C_1-C_6)烷基-羰基氧基和 OR''_a 基团, 其中 R''_a 如前所定义,

它们的对映异构体、非对映异构体和 N -氧化物及其与可药用酸或碱的加成盐,

芳基应理解为指的是苯基或萘基, 其任选含有一个或多个相同或不同的选自如下的取代基: 羟基、卤素、羧基、硝基、氨基、直链或支链(C_1-C_6)烷基氨基、其中每个烷基部分可以是直链或支链的二(C_1-C_6)烷基氨基、直

链或支链(C₁-C₆)烷氧基、直链或支链(C₁-C₆)酰基和直链或支链(C₁-C₆)烷基-羰基氧基,

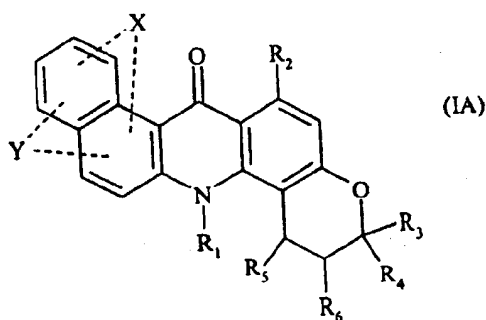
对于任选在环系内含有选自氧和氮的再一个杂原子的单环 5 至 7 元杂环,可提及的非限制性实例有如下基团:吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、吡唑烷基、咪唑基、哌啶基、噁嗪基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基,

对于单环 3 至 6 元环基团,可提及的非限制性实例有如下基团:环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

在可药用酸中,可提及但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸、樟脑酸、赖氨酸等。

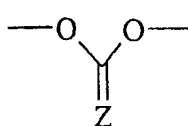
在可药用碱中,可提及但不限于氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁基胺等。

根据本发明的有利实施方案,优选的化合物是式(IA)化合物:



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 如对式(I)所定义。

优选的式(IA)化合物是如下化合物,其中 R₅ 和 R₆ 可相同或不同,各自代表式-OR_c、W₁-C(W₂)-U-V、W₁-C(W₂)-W₃-T₁、C(W₂)-T₁基团,或者 R₅ 和 R₆ 一起形成基团



V、T₁ 和 Z 如对式(I)所定义。

在一个特别关注的方面,优选的式(IA)化合物是如下化合物,其中 R₅

和 R_6 相同且各自代表式- OR_c 基团, 其中 R_c 代表氢原子。

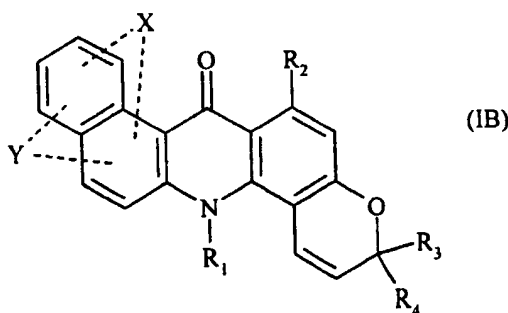
在另一特别关注的方面, 优选的式(IA)化合物是如下化合物, 其中 R_5 和 R_6 可相同或不同, 各自代表式 $W_1-C(W_2)-U-V$ 基团, 其中 W_1 和 W_2 各自代表氧原子, U 如对式(I)所定义且 V 代表氢原子, 或者 U 代表直链或支链(C_1-C_8)亚烷基链且 V 代表基团 $NR'_aR'_b$, 其中 R'_a 和 R'_b 可相同或不同, 各自代表氢原子或直链或支链(C_1-C_6)烷基。

在甚至更关注的方面, 优选的式(IA)化合物是如下化合物, 其中 R_5 代表式- OR_c 基团, 其中 R_c 代表氢原子, 且 R_6 代表式 $W_1-C(W_2)-U-V$ 基团, 其中 W_1 和 W_2 各自代表氧原子, U 代表直链或支链(C_1-C_8)亚烷基链且 V 代表氢原子。

在另一甚至更关注的方面, 优选的式(IA)化合物是如下化合物, 其中 R_5 代表式- OR_c 或 $W_1-C(W_2)-U-V$ 基团, 其中 R_c 代表氢原子, W_1 和 W_2 各自代表氧原子, U 代表直链或支链(C_1-C_8)亚烷基链且 V 代表氢原子, 且 R_6 代表式 $W_1-C(W_2)-U-V$ 基团, 其中 W_1 和 W_2 各自代表氧原子, U 代表直链或支链(C_2-C_8)亚链烯基链且 V 代表氢原子或芳基。

在一个关注的方面, 优选的式(IA)化合物是如下化合物, 其中 R_5 和 R_6 可相同或不同, 各自代表式 $W_1-C(W_2)-W_3-T_1$ 基团, 其中 W_1 和 W_2 各自代表氧原子, W_3 代表基团- NR_c , 其中 R_c 代表直链或支链(C_1-C_6)烷基, 且 T_1 代表直链或支链(C_1-C_6)烷基。

在另一非常关注的方面, 优选的式(IA)化合物是如下化合物, 其中 R_5 和 R_6 一起形成基团 —O—C(=Z)—O— , 其中 Z 代表氧原子。



根据本发明的又一有利实施方案, 优选的化合物是式(IB)化合物:

其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如对式(I)所定义。

根据本发明优选的取代基 R₃ 和 R₄ 是直链或支链(C₁-C₆)烷基。

甚至更优选的是，根据本发明优选的取代基 R₃ 和 R₄ 是甲基。

根据本发明优选的取代基 R₂ 是基团-OR''_a 和-NR''_a-T_a-NR''_aR'_b，其中 R'_a、R'_b、R''_a 和 T_a 如对式(I)所定义。

甚至更优选的是，根据本发明优选的取代基 R₂ 是基团-OR''_a，其中 R''_a 如对式(I)所定义，和基团-NR''_a-T_a-NR''_aR'_b，其中 R''_a 代表氢原子，T_a 如对式(I)所定义，且 R'_a 和 R'_b 可相同或不同，各自代表直链或支链(C₁-C₆)烷基。

根据本发明优选的取代基 X 和 Y 是氢原子。

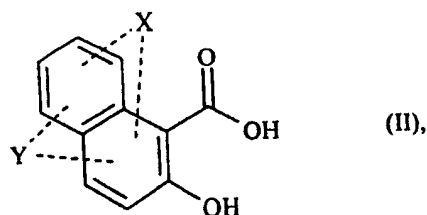
在特别有利的方面，本发明优选的化合物是：

- (±)-顺式-1,2-二羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,2,3,14-四氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
- (±)-顺式-1,2-二乙酰氧基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,2,3,14-四氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
- (±)-顺式-7-甲氧基-4,4,15-三甲基-15,15c-二氢-4H-苯并[a][1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]吡喃并[3,2-h]吡啶-2,8(3aH)-二酮，
- 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
- 6-羟基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
- 6-羟基-3,3-二甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮。

上述优选化合物的对映异构体、非对映异构体、N-氧化物及其与可药用酸或碱的加成盐构成本发明的一个完整部分。

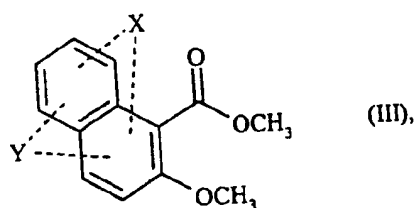
本发明还涉及制备式(I)化合物的方法，该方法的特征在于：

将式(II)化合物用作起始原料：



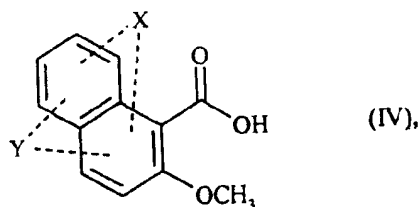
其中 X 和 Y 如对式(I)所定义,

将式(II)化合物用硫酸二甲酯在碱性介质中处理, 得到式(III)化合物:



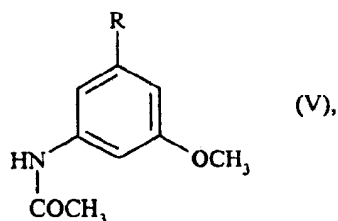
其中 X 和 Y 如前所定义,

将式(III)化合物用克莱森氏碱溶液(氢氧化钾在水-甲醇混合物中的溶液)、然后用盐酸溶液处理, 得到式(IV)化合物:



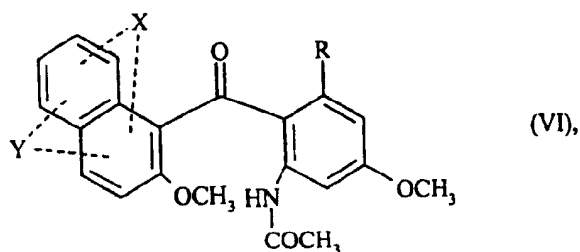
其中 X 和 Y 如前所定义,

将式(IV)化合物用亚硫酸酐处理, 然后在无水介质中用式(V)化合物处理:



其中 R 代表氢原子、羟基、直链或支链(C₁-C₆)烷基或直链或支链(C₁-C₆)烷氧基,

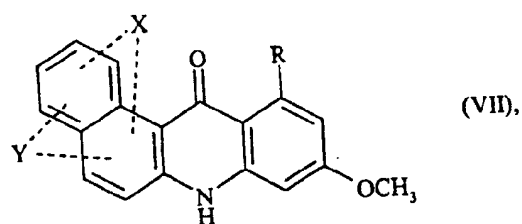
得到式(VI)化合物:



其中 X、Y 和 R 如前所定义,

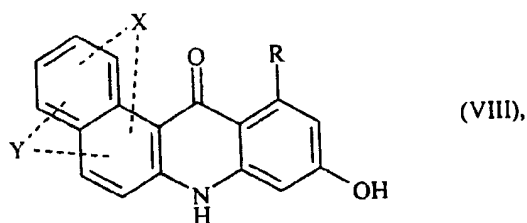
将式(VI)化合物用氢化钠在无水非质子溶剂中的悬液处理, 得到式(VII)化

合物:



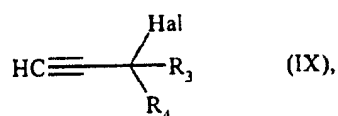
其中 X、Y 和 R 如前所定义,

将式(VII)化合物用氢溴酸水溶液在乙酸中处理, 得到式(VIII)化合物:



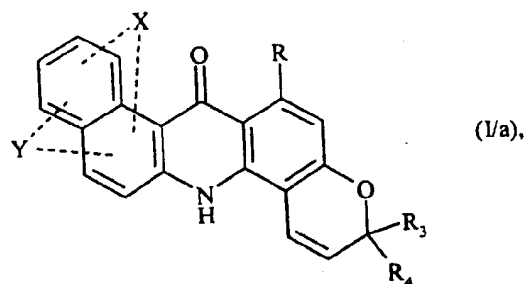
其中 X、Y 和 R 如前所定义,

然后将式(VIII)化合物在碱性条件下在无水非质子溶剂中用式(IX)的炔处理:



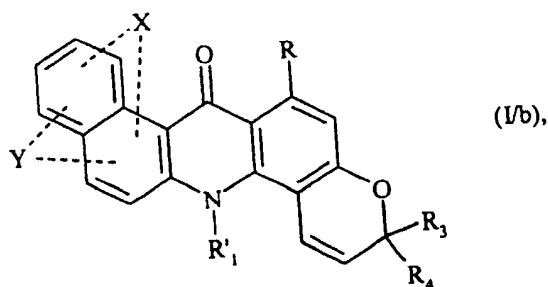
其中 Hal 代表卤素原子, 且 R₃ 和 R₄ 如对式(I)所定义,

得到式(I/a)化合物, 其为式(I)化合物的特例:

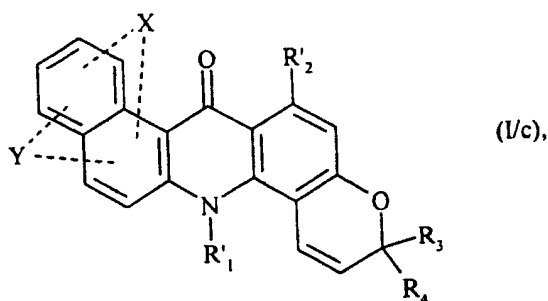


其中 X、Y、R、R₃ 和 R₄ 如前所定义,

视需要而定使式(I/a)化合物的氮原子在极性非质子溶剂中、在脱质子试剂存在下与卤代烷或硫酸二烷基酯作用而被取代, 得到式(I/b)化合物, 其为式(I)化合物的特例:

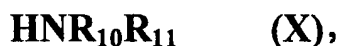


其中 R'_1 代表直链或支链(C_1 - C_6)烷基, 且 X 、 Y 、 R 、 R_3 和 R_4 如前所定义, 视需要而定使 R 代表羟基时的式(I/b)化合物与烷基化剂或酰基化剂作用, 得到式(I/c)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



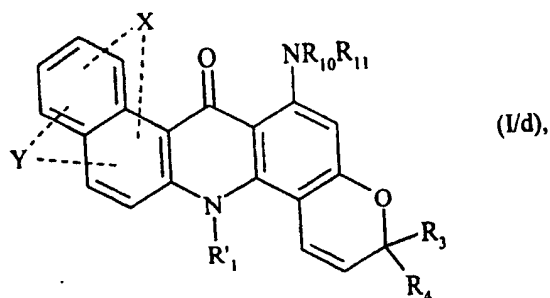
其中 R'_2 代表选自 $-OR''_a$ 、 $-O-T_a-OR''_a$ 、 $-O-C(O)-T_aH$ 和 $-O-T_a-NR'_aR'_b$ 的基团, 其中 R''_a 、 R'_a 、 R'_b 和 T_a 如对式(I)所定义, 且 X 、 Y 、 R'_1 、 R_3 和 R_4 如前所定义,

视需要而定将 R'_2 代表直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基的式(I/c)化合物用式(X)化合物处理:

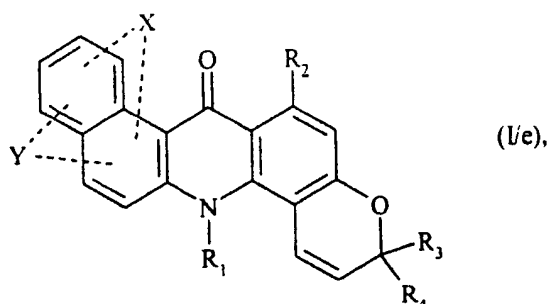


其中 R_{10} 代表选自如对式(I)所定义的 R'_a 和 R''_a 的基团, 且 R_{11} 代表选自 R'_b 、 $-T_a-NR'_aR'_b$ 、 $-C(O)-T_aH$ 、 $-T_a-OR''_a$ 和 $-T_a-CO_2R''_a$ 的基团, 其中 T_a 、 R'_a 、 R'_b 和 R''_a 如前所定义,

得到式(I/d)化合物, 其为式(I)化合物的特例:

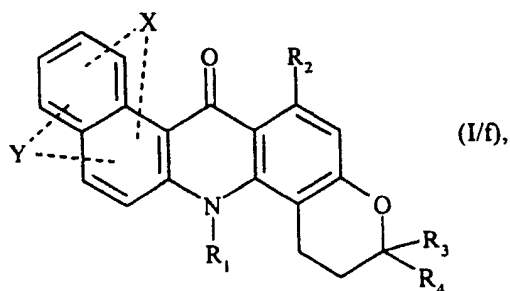


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₀ 和 R₁₁ 如前所定义，
全部式(I/a)至(I/d)化合物构成式(I/e)化合物：



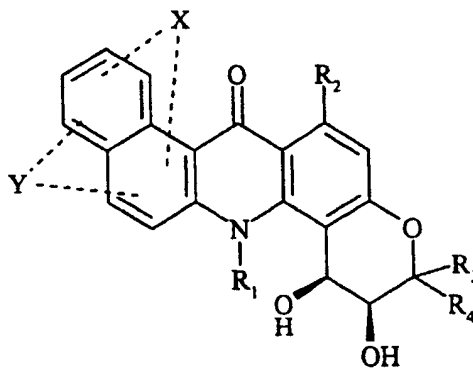
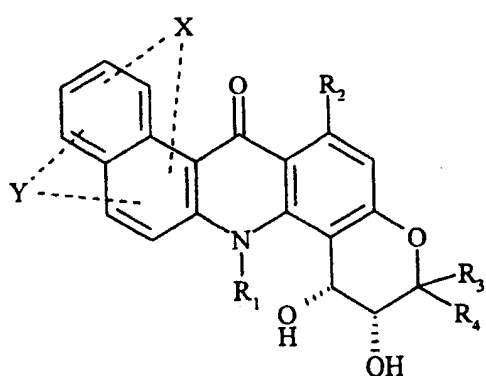
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如对式(I)所定义，
可使式(I/e)化合物进行下列作用：

a) 与还原剂作用，得到式(I/f)化合物，其为式(I)化合物的特例：



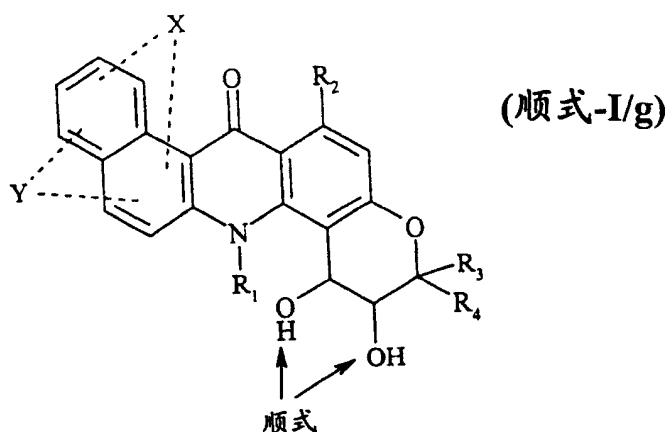
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，

b) 或者在 4-甲基吗啉 N-氧化物存在下、在极性介质中与四氧化锇作用，得到式(I/g₁)和(I/g₂)化合物，其为式(I)化合物的特例：



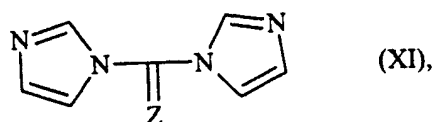
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，

全部式(I/g₁)和(I/g₂)化合物构成式(顺式-I/g)的顺式-二醇化合物：



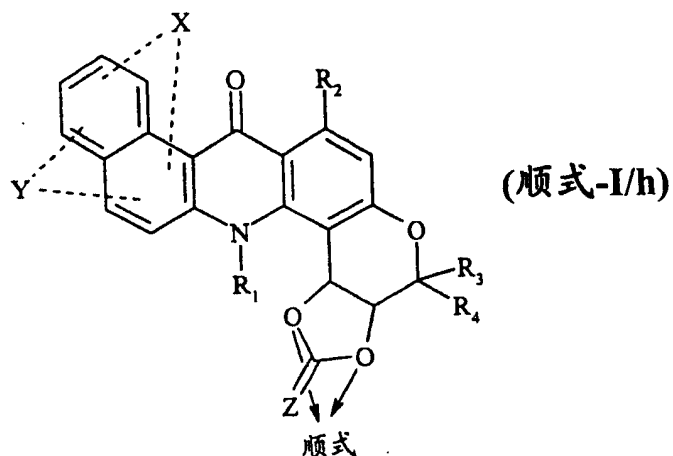
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，

视需要而定使式(顺式-I/g)的顺式-二醇化合物与式(XI)化合物作用：



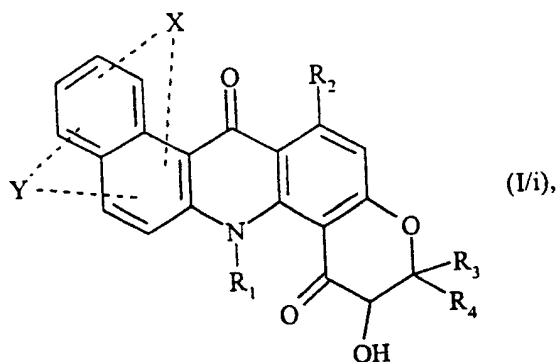
其中 Z 如对式(I)所定义，

得到式(顺式-I/h)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，

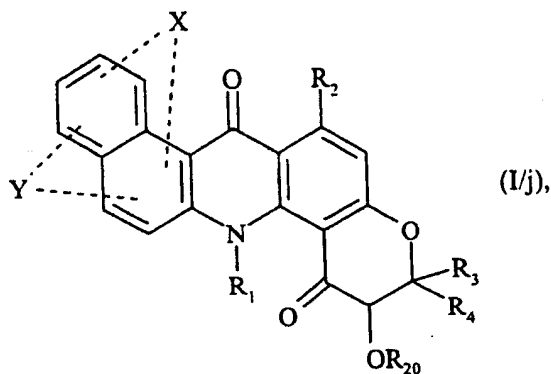
c) 或者与高锰酸钾在极性介质中作用，得到式(I/i)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，

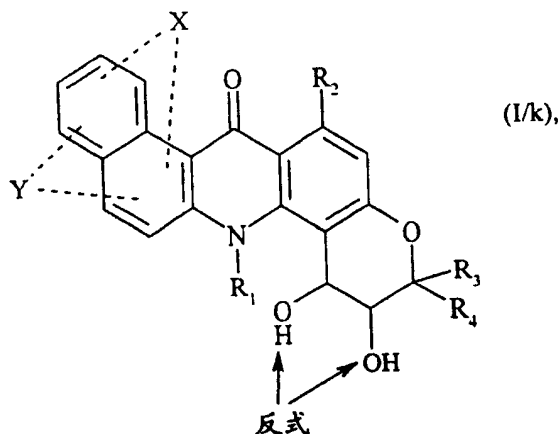
可使式(I/i)化合物进行下列作用：

α) 与烷基化剂或酰基化剂作用，得到式(I/j)化合物，其为式(I)化合物的特例：



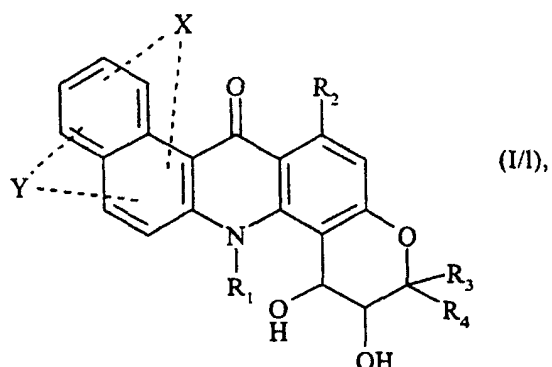
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，且 R₂₀ 代表选自直链或支链(C₁-C₆)烷基和直链或支链(C₁-C₆)烷基羰基的基团，

β) 或者在 NaBH₄ 存在下暴露于还原条件下，得到式(I/k)化合物，其为式(I)化合物的特例：



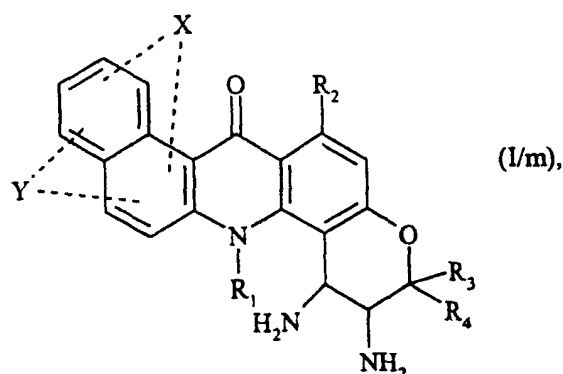
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，

全部式(顺式-I/g)和(I/k)化合物构成式(I/l)化合物:



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义,

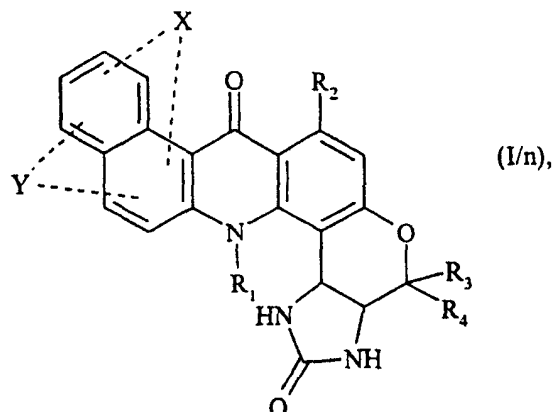
γ) 或者与甲苯磺酰氯作用, 之后在过氧化氢存在下与 NaN₃ 作用, 然后进行还原步骤, 得到式(I/m)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义,

使式(I/m)化合物进行下列作用:

1) 在亚磷酸二苯基酯存在下与二氧化碳作用, 得到式(I/n)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



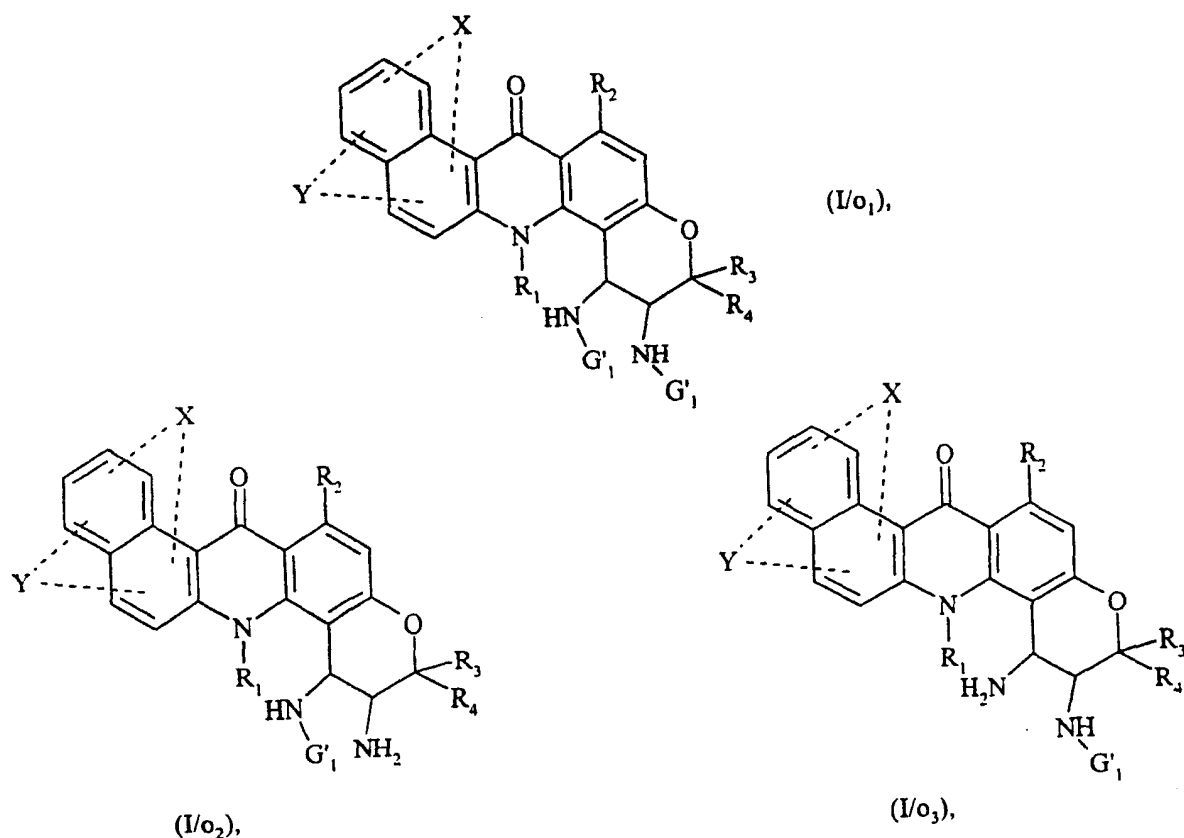
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义,

2) 或者与式(XII)化合物作用,

Hal-G'₁ (XII)

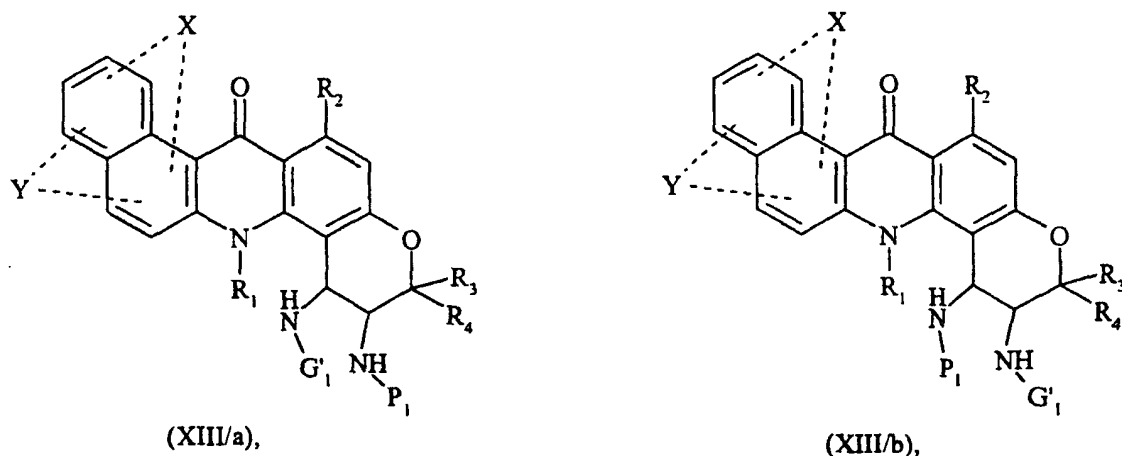
其中 Hal 如前所定义, 且 G'₁ 代表选自 -R_c、C(W₂)-U-V、C(W₂)-W₃-T₁、S(O)_n-W₃-T₁ 和 S(O)_n-U'-V' 的基团, 其中 R_c、W₂、W₃、U、V、U'、V'、T₁ 和 n 如对式(I)所定义,

得到式(I/o₁)、(I/o₂)和(I/o₃)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 G'₁ 如前所定义,

将式(I/o₂)和(I/o₃)化合物的伯胺官能团用伯胺基团的保护基团保护, 得到式(XIII/a)和(XIII/b)化合物,

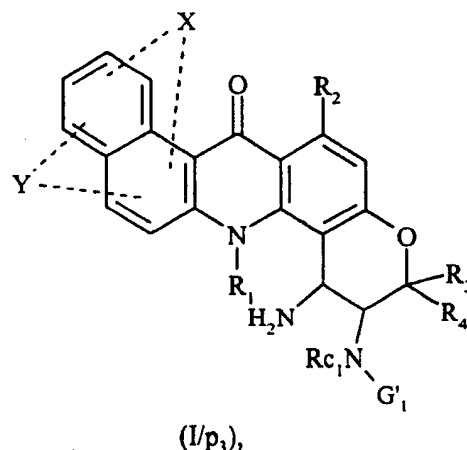
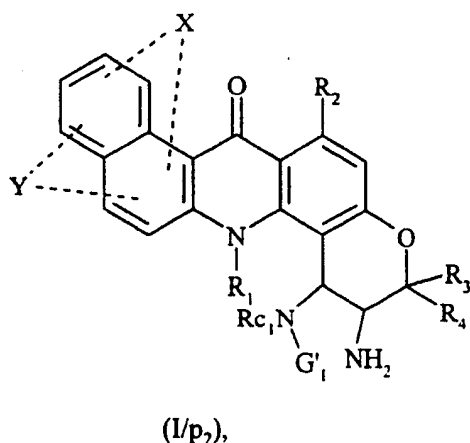
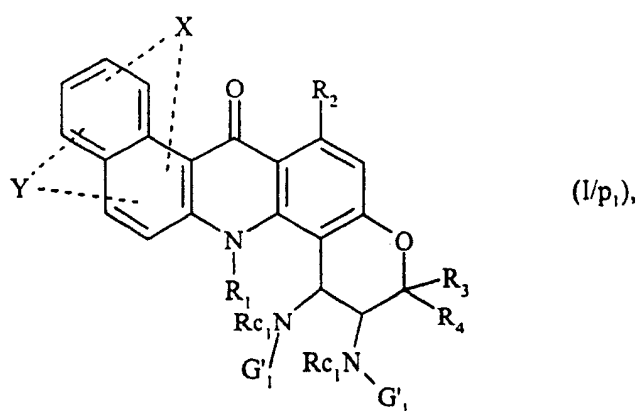


其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 G'_1 如前所定义且 P_1 代表伯胺基团的保护基团，

视需要而定使式(I/o₁)、(XIII/a)和(XIII/b)化合物与式(XIV)化合物作用：



其中 Hal 代表卤素，且 R_{c1} 代表选自如下的基团：直链或支链(C_1 - C_6)烷基、芳基和其中的烷基部分是直链或支链的芳基-(C_1 - C_6)烷基，对于式(XIII/a)和(XIII/b)化合物而言，使其暴露于对伯胺官能团脱保护的条件下，得到式(I/p₁)、(I/p₂)和(I/p₃)化合物，其为式(I)化合物的特例：

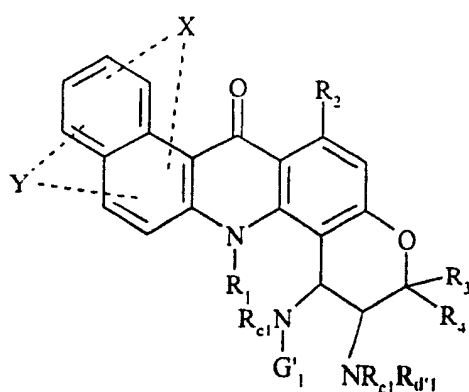
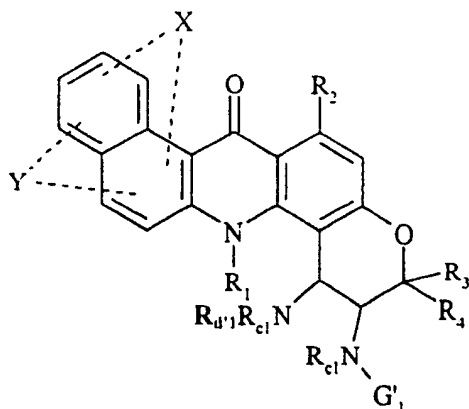


其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 G'_1 和 R_{c1} 如前所定义，

视需要而定使式(I/p₂)和(I/p₃)化合物顺序与前面所定义的式(XIV)化合物、然后与式(XV)化合物作用：

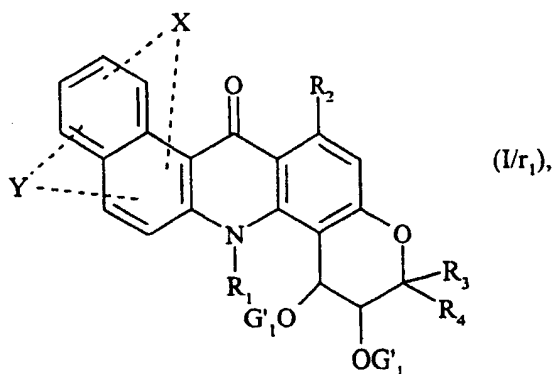
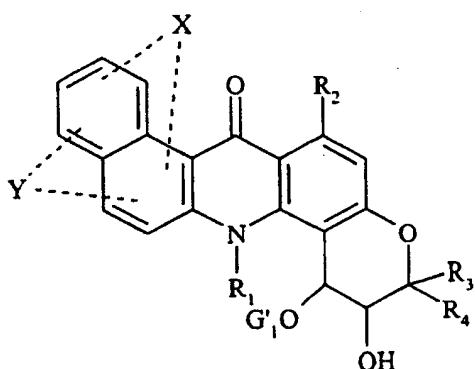
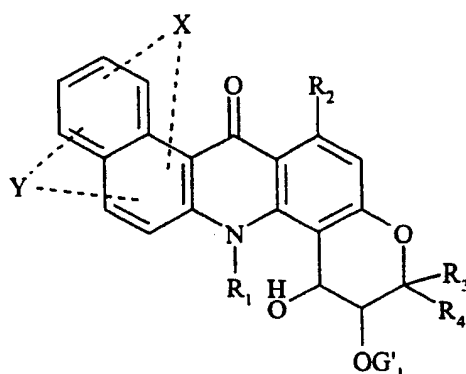


其中 Hal 如前所定义，且 $R_{d'1}$ 可具有与 R_{c1} 相同的含义，得到式(I/q₂)和(I/q₃)化合物，其为式(I)化合物的特例：

(I/q₂),(I/q₃),

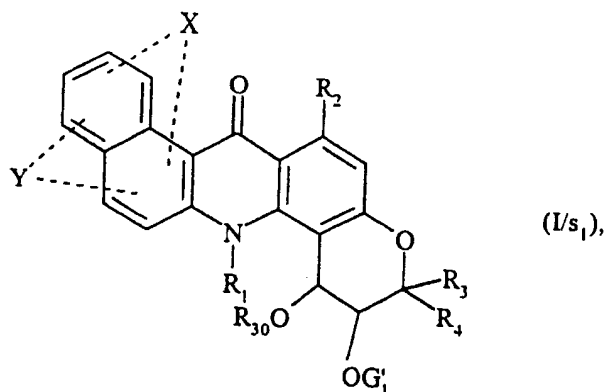
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、G'₁、R_{cl} 和 R_{d'1} 如前所定义，
可使式(I/I)化合物进行下列作用：

α) 与前面所定义的式(XII)化合物作用，得到式(I/r₁)、(I/r₂)和(I/r₃)化合物，其为式(I)化合物的特例：

(I/r₁),(I/r₂),(I/r₃),

其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 G'₁ 如前所定义，
使式(I/r₁)化合物进行下列作用：

1) 当 G'₁ 代表基团 C(W₂)-U-V 时，与式 R₃₀-OH 的醇作用，其中 R₃₀ 代表直链或支链(C₁-C₆)烷基，得到(I/s₁)化合物，其为式(I)化合物的特例：



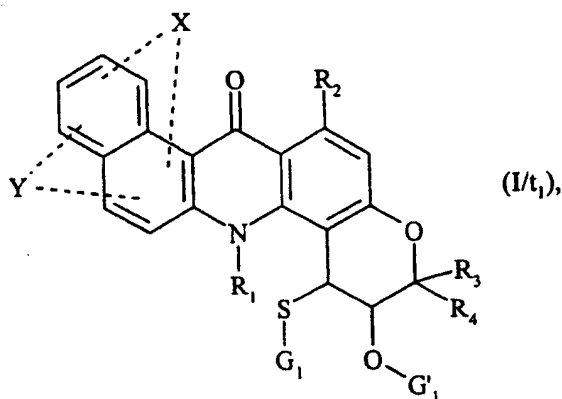
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、G'₁ 和 R₃₀ 如前所定义，

2) 或者当 G'₁ 代表基团 C(W₂)-U-V 时，与式(XVI)的硫醇作用，



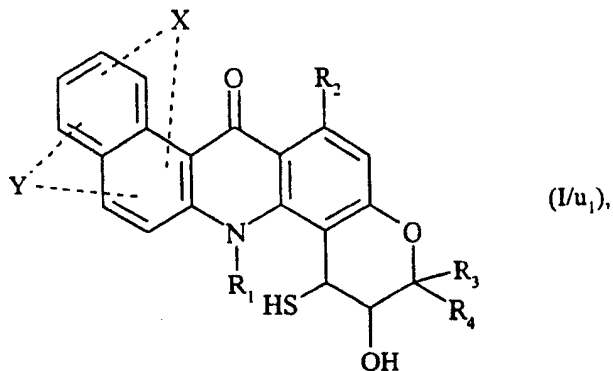
其中 G₁ 代表选自 R_c、C(W₂)-U-V 和 C(W₂)-W₃-T₁ 的基团，其中 R_c、W₂、W₃、U、V 和 T₁ 如对式(I)所定义，

得到式(I/t₁)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、G₁ 和 G'₁ 如前所定义，

视需要而定将式(I/t₁)化合物用还原剂处理，然后进行脱羟基官能团的反应，得到式(I/u₁)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，

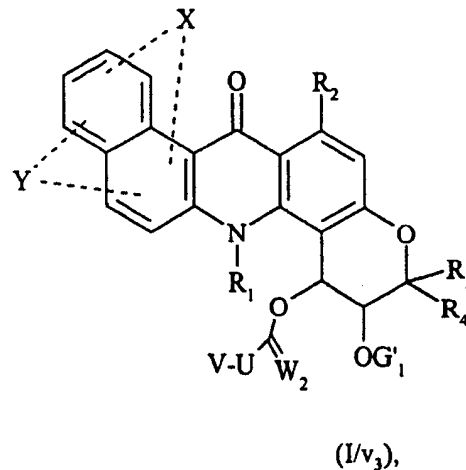
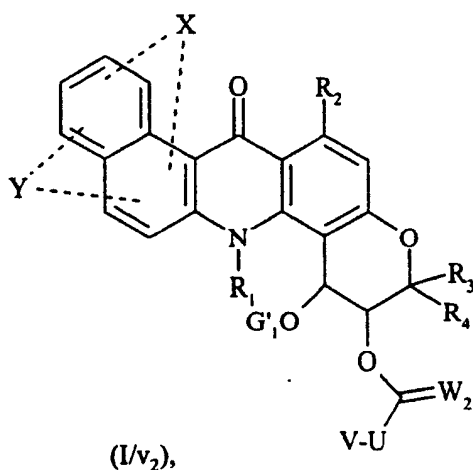
使式(I/r₂)和(I/r₃)化合物进行下列作用:

1) 与式(XVII)的酸酐或式(XVIII)的酰氯作用,



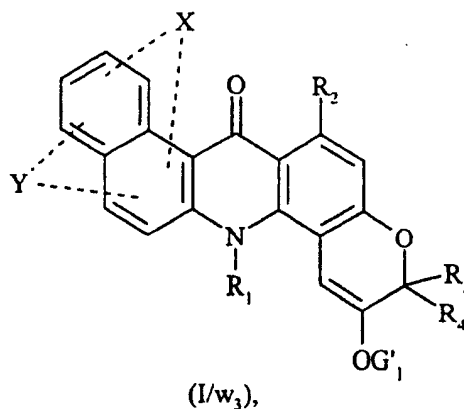
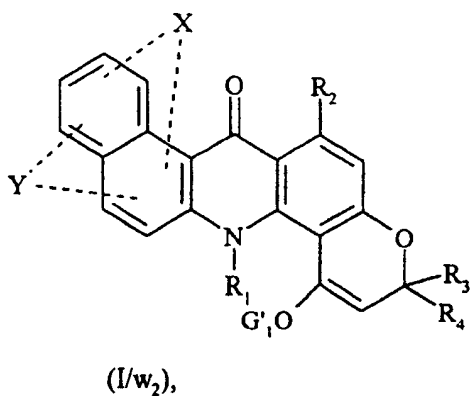
其中 W₂、U 和 V 如对式(I)所定义,

得到式(I/v₂)和(I/v₃)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



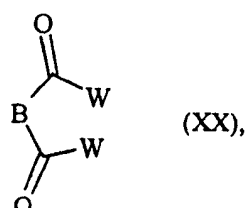
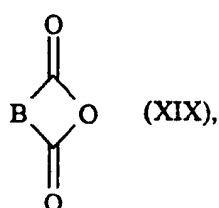
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、G'₁、W₂、U 和 V 如前所定义,

2) 或者在酸介质中暴露于脱水条件下, 得到式(I/w₂)和(I/w₃)化合物, 其为式(I)化合物的特例:

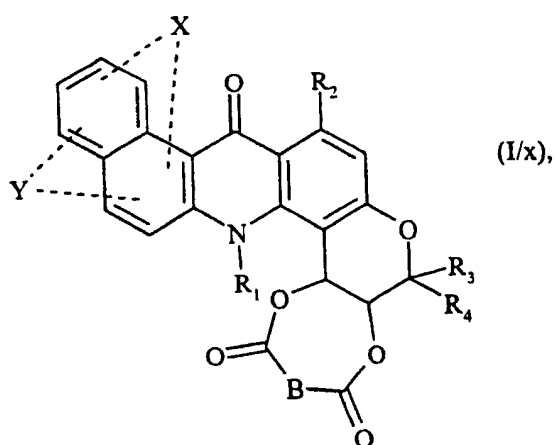


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 G'₁ 如前所定义,

β) 或者与式(XIX)或(XX)化合物作用,

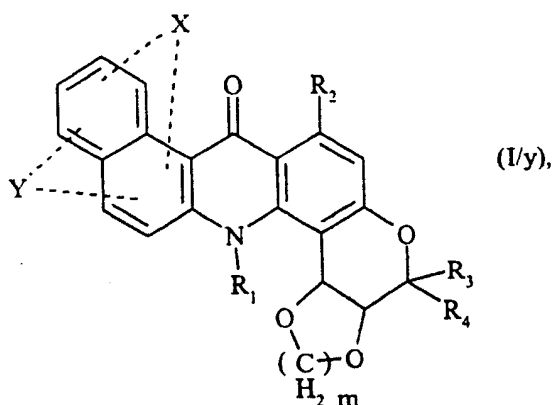


其中 B 如对式(I)所定义, 且 W 代表卤素原子或羟基,
得到式(I/x)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



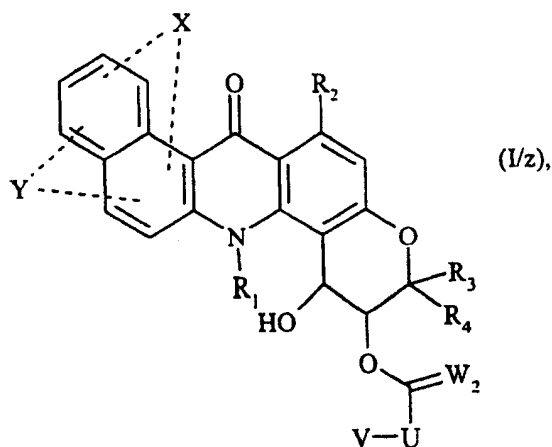
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄和 B 如前所定义,

γ) 或者与直链(C₁-C₆)烷基二卤化物作用, 得到式(I/y)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃和 R₄如前所定义, 且 m 如对式(I)所定义,

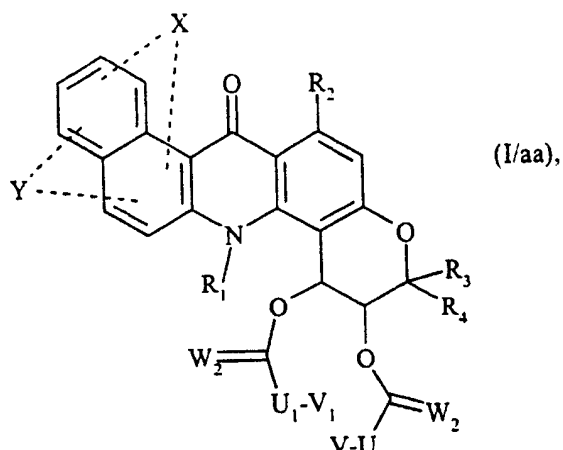
δ) 或者与一当量的式(XVII)或(XVIII)化合物作用, 得到式(I/z)化合物,
其为式(I)化合物的特例:



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、W₂、U 和 V 如前所定义，
 可将式(I/z)化合物暴露于过量的式(XVII')的酸酐或(XVIII')的酰氯，

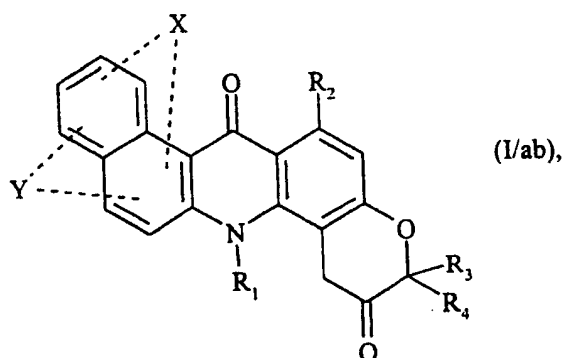


其中 U₁ 和 V₁ 可具有与 U 和 V 相同的含义，且 W₂ 如前所定义，
 得到式(I/aa)化合物，其为式(I)化合物的特例：



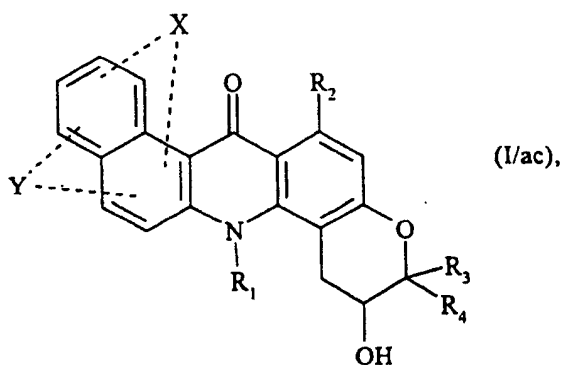
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、W₂、U、V、U₁ 和 V₁ 如前所定义，

ε) 或者在酸介质中暴露于脱水条件下，得到式(I/ab)化合物，其为式(I)化合物的特例：



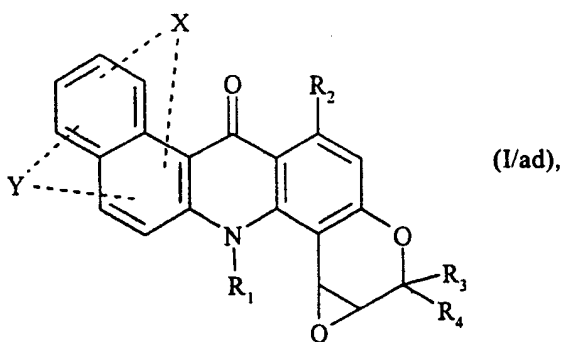
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，

视需要而定将式(I/ab)化合物在 NaBH₄ 存在下还原，得到式(I/ac)化合物，
 其为式(I)化合物的特例：



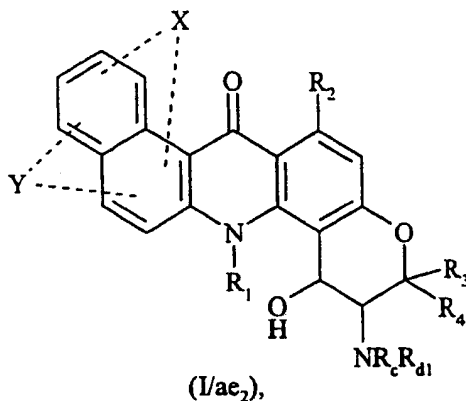
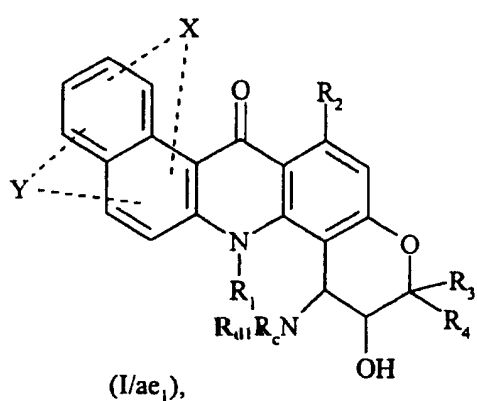
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如前所定义，

d) 或者与过酸或二甲基二氧杂环丙烷(dioxirane)作用，得到式(I/ad)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如前所定义，

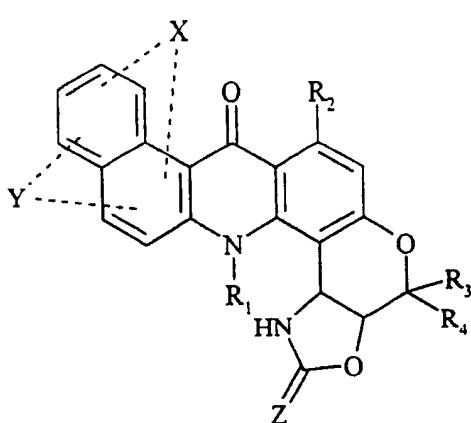
视需要而定将式(I/ad)化合物用氨或伯胺或仲胺处理，得到式(I/ae₁)和(I/ae₂)化合物，其为式(I)化合物的特例：



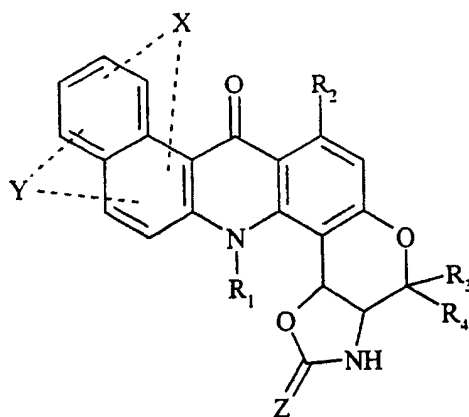
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如前所定义， R_c 如对式(I)所定义，且 R_{dl} 代表选自 R_d 、 $-C(W_2)-U-V$ 、 $-C(W_2)-W_3-T_1$ 、 $-S(O)_n-W_3-T_1$ 和 $-S(O)_n-U'-V'$ 的基团，其中 R_d 、 W_2 、 W_3 、 U 、 V 、 T_1 、 U' 、 V' 和 n 如前所定义，

可使式(I/ae₁)和(I/ae₂)化合物进行下列作用:

α) 当 R_c 和 R_{d1} 各自代表氢原子时, 与如前所定义的式(XI)化合物作用, 得到式(I/af₁)和(I/af₂)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



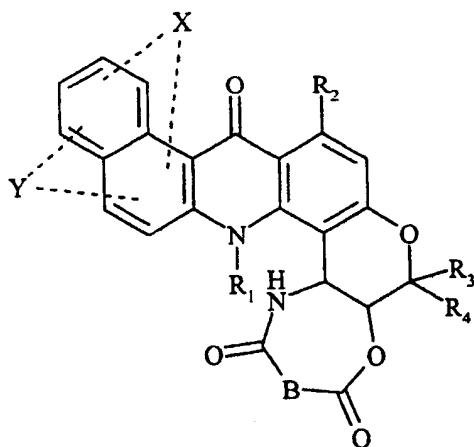
(I/af₁),



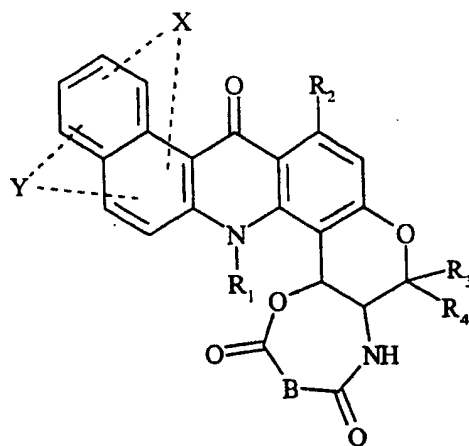
(I/af₂),

其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 Z 如前所定义,

β) 或者与前面所定义的式(XIX)或(XX)化合物作用, 得到式(I/ag₁)和(I/ag₂)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



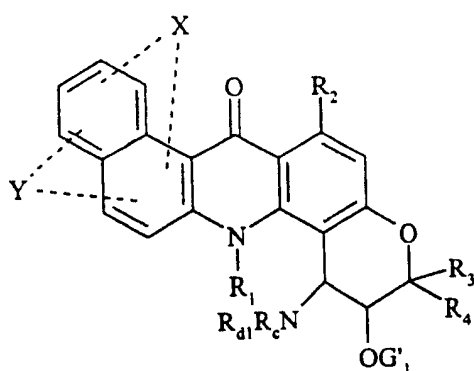
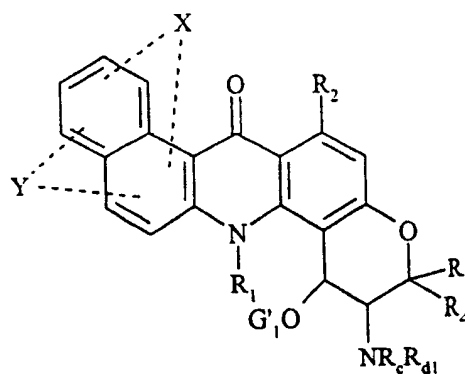
(I/ag₁),



(I/ag₂),

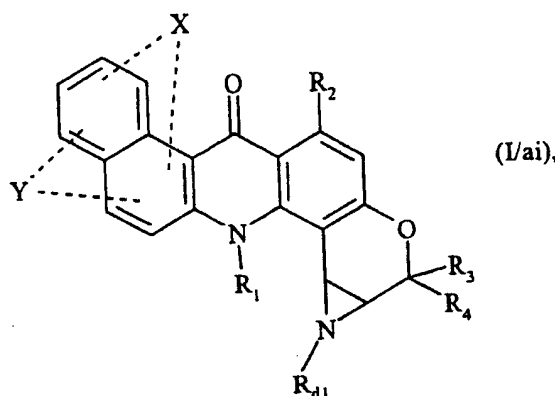
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 B 如前所定义,

γ) 或者与前面所定义的式(XII)化合物作用, 得到式(I/ah₁)和(I/ah₂)化合物, 其为式(I)化合物的特例:

(I/ah₁),(I/ah₂),

其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R_c、R_{d1} 和 G'₁ 如前所定义,

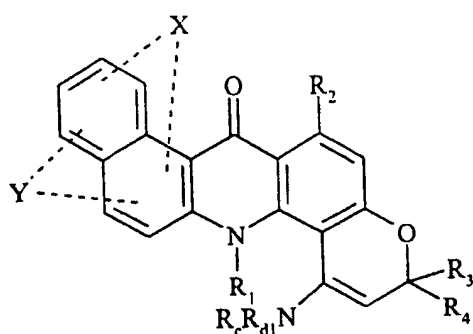
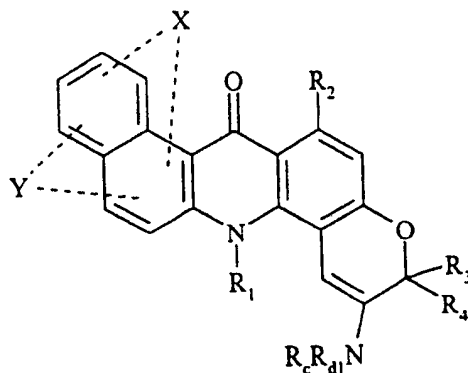
δ) 或者在三乙胺存在下与二溴化三苯腈作用, 得到式(I/ai)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



(I/ai),

其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R_{d1} 如前所定义,

ε) 或者在酸介质中暴露于脱水条件下, 得到式(I/aj₂)和(I/aj₃)化合物, 其为式(I)化合物的特例:

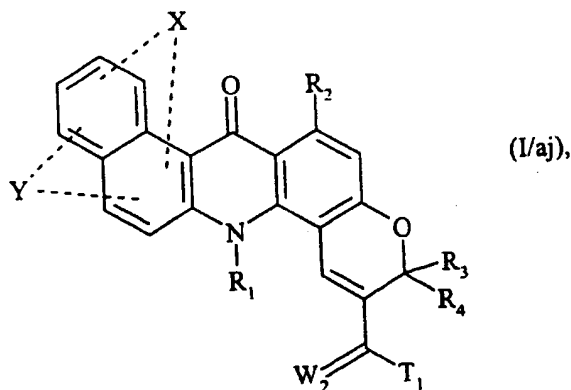
(I/aj₂),(I/aj₃),

其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R_c 和 R_{d1} 如前所定义,

e) 或者与式(XXI)化合物作用:



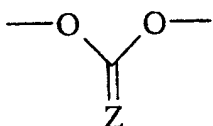
其中 Hal 代表卤素原子, 且 W_2 和 T_1 如对式(I)所定义, 得到式(I/aj)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W_2 和 T_1 如前所定义, 化合物(I/a)至(I/aj)是本发明化合物全体的组成部分, 必要时根据常规纯化技术将这些化合物纯化, 可视需要而定根据常规分离技术将其分离为它们的不同异构体, 并视需要而定将其转化为它们的 N-氧化物, 并且视情况而定转化为它们与可药用酸或碱的加成盐。

式(II)、(IV)、(IX)至(XII)、(XIV)至(XXI)、(XVII')和(XVIII')化合物是市售可得的化合物或可根据本领域技术人员熟知的常规有机合成方法获得。

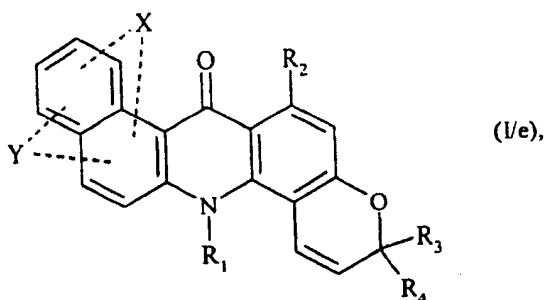
式(I)化合物, 其中 A 代表式 $-\text{CH(R}_5\text{)}-\text{CH(R}_6\text{)}$ 基团, 其中 R_5 和 R_6 可相同或不同, 彼此独立地代表选自氢原子、 OR_c 基团和 $W_1-\text{C(W}_2\text{)}-\text{U-V}$ 基团的基团, 其中 R_c 如对式(I)所定义, W_1 和 W_2 各自代表氧原子, U 代表直链或支链($\text{C}_1\text{-C}_8$)亚烷基链, 且 V 代表氢原子, 或者 R_5 和 R_6 一起形成基团



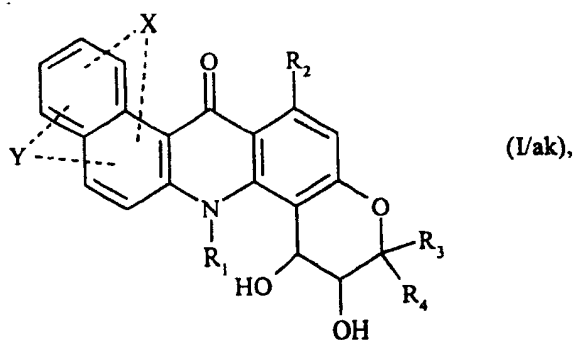
, 其中 Z 如对式(I)所定义,

可有利地如下获得:

将式(I/e)化合物用作起始原料:

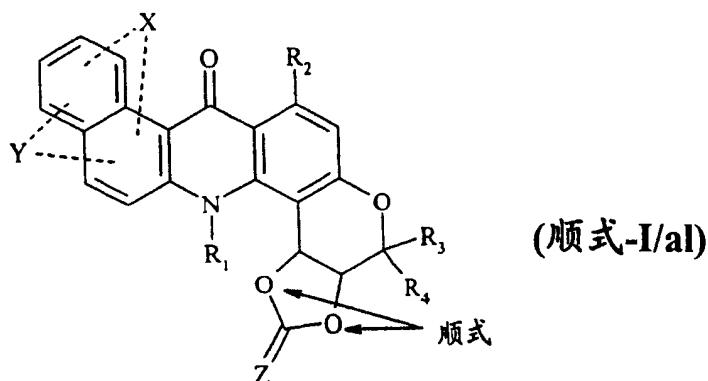


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，
使式(I/e)化合物在极性介质中、在 4-甲基吗啉 N-氧化物存在下与四氧化钼作用，或者与高锰酸钾作用，之后使用硼氢化钠还原，因方法而异得到式(I/ak)的顺式-或反式二醇化合物，其为式(I)化合物的特例：



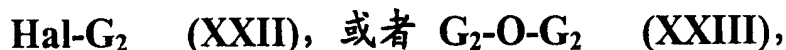
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，
视需要而定使式(顺式-I/ak)的顺式二醇化合物进行下列作用：

- 或者在 2-丁酮存在下与 N,N'-羰基二咪唑或 N,N'-硫代羰基二咪唑作用，得到式(顺式-I/al)化合物，其为式(I)化合物的特例：



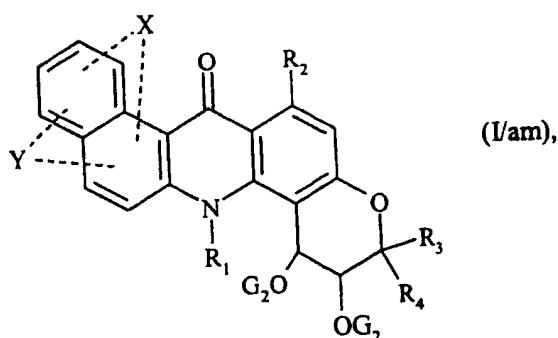
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如前所定义，且 Z 如对式(I)所定义，

- 或者与式(XXII)化合物或式(XXIII)化合物作用：



其中 Hal 代表卤素原子, 且 G_2 代表选自 $-\text{C}(\text{W}_2)\text{-U-V}$ 、 $-\text{C}(\text{W}_2)\text{-W}_3\text{-T}_1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{-W}_3\text{-T}_1$ 和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{-U'-V'}$ 的基团, 其中 W_2 、 W_3 、 U 、 V 、 U' 、 V' 、 T_1 和 n 如对式(I)所定义,

得到式(I/am)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



其中 X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 G_2 如前所定义,

式(I/am)化合物是本发明化合物全体的组成部分, 必要时根据常规纯化技术将这些化合物纯化, 可视需要而定根据常规分离技术将其分离为它们的不同异构体, 并视需要而定将其转化为它们的 N-氧化物, 并且视情况而定转化为它们与可药用酸或碱的加成盐。

式(XXII)和(XXIII)化合物是市售可得化合物或可根据本领域技术人员熟知的常规有机合成方法获得。

式(I)化合物具有特别重要的抗癌特性。它们通过特异性阻断细胞周期而对源自鼠和人肿瘤的细胞系具有优异的体外细胞毒活性, 并且在小鼠中对可移植的鼠和人肿瘤具有体内活性。这些化合物的特征性质使它们可治疗性地用作抗肿瘤剂。

本发明还涉及药物组合物, 其单独包含作为活性成分的至少一种式(I)化合物、其对映异构体或非对映异构体或其 N-氧化物或其与可药用酸或碱的加成盐, 或者还包含一种或多种惰性、无毒、可药用赋形剂或载体。

在根据本发明的药物组合物中, 可更尤其提及的是那些适于口服、肠胃外(静脉内、肌肉或皮下)、经皮或透皮、阴道内、直肠、经鼻、经舌、

口含、经眼或呼吸施用的组合物。

用于肠胃外注射的本发明药物组合物尤其包括水性或非水性无菌溶液剂、分散体、混悬剂或乳剂，还有用于重构注射溶液剂或分散体的无菌粉末。

用于固体口服施用的本发明药物组合物尤其包括片剂或糖衣丸、舌下片、囊剂、明胶胶囊剂和颗粒剂，用于液体口服、经鼻、口含或经眼施用的药物组合物尤其包括乳剂、溶液剂、混悬剂、滴剂、糖浆剂和气雾剂。

用于经直肠或阴道施用的药物组合物优选栓剂，用于经皮或透皮施用的药物组合物尤其包括粉剂、气雾剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂和贴剂。

此前所述药物组合物阐述本发明但不以任何方式限制本发明。

在惰性、无毒、可药用赋形剂或载体中，可提及的非限制性实例有稀释剂、溶剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、粘合剂、溶胀剂、崩解剂、延缓剂、润滑剂、吸收剂、悬浮剂、着色剂、芳香剂等。

有用的剂量因患者的年龄和体重、施用途径、所用药物组合物、疾病的性质和严重性以及任何相关治疗的施用而异。剂量范围为每天 0.1 mg 至 1000mg，分一次或多次施用。

下列实施例阐述本发明但不以任何方式限制本发明。

实施例

所用起始原料是已知或根据已知操作程序制备的产物。各种制备得到合成中间体，其可用于制备本发明化合物。

各实施例和制备中所描述的化合物的结构根据常规分光光度技术(红外、核磁共振、质谱等)确定。

熔点使用 Kofler 热盘或显微镜下热盘确定。当化合物呈盐形式时，所给熔点为该化合物盐形式的熔点。

制备 1: N-(3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺

将 15.3g 3,5-二甲氧基苯胺和 57.5ml 乙酸酐在 40ml 无水吡啶中的溶液在回流下加热 1 小时。然后，将该反应混合物冷却并倾入 350ml 水中。将所形成的沉淀悬浮于 20 % 的 Na_2CO_3 水溶液中，然后使用 Buchner 漏斗滤

出，用水洗涤并在五氧化二磷真空下干燥。得到 14.5g 期望产物的沉淀，为白色无定形固体形式。

质谱(DIC/NH₃): $m/z=196(M+H)^+$

制备 2: 9,11-二羟基苯并[a]吡啶-12(7H)-酮

步骤 A: 2-甲氧基-1-萘甲酸甲酯

将 54ml 硫酸二甲酯加入 26.32g 2-羟基-1-萘甲酸在 70ml 4.5N NaOH 水溶液中的溶液中。然后将该反应混合物保持在室温下，搅拌 4 小时，用 250ml 水稀释并用二氯甲烷(4 × 100ml)萃取。将合并的有机相用水洗涤、经硫酸钠干燥并在减压下蒸发至干。经硅胶层析(环己烷，继之以梯度 1-10 % 丙酮/环己烷)，可分离得到 21.5g 期望产物。

质谱(DIC/NH₃): $m/z=217(M+H)^+$

步骤 B: 2-甲氧基-1-萘甲酸

将 21.6g 上述步骤 A 的化合物在 48ml 克莱森氏碱溶液(21g KOH 在 15ml 水中的溶液，并用甲醇补足至 60ml)中的溶液于回流下加热 4 小时。然后，将该反应混合物用 50ml 水稀释并在搅拌下倾入冷却至 0℃ 的 75ml 15.5% 盐酸溶液中。然后将所形成的白色沉淀经 Buchner 漏斗滤出，用水洗涤并在五氧化二磷真空下干燥。将所得的干燥残余物溶解于乙醇与水的沸腾溶液(80:20, v/v)中。冷却至 0℃ 后，得到 13.7g 期望产物。

熔点: 56-57℃

质谱(DIC/NH₃): $m/z=203(M+H)^+$

步骤 C: N-[3,5-二甲氧基-2-(2-甲氧基-1-萘甲酰基)苯基]乙酰胺

在 30 分钟内将 30ml SOCl₂ 滴加至装配有冷凝器并与气体收集器连接的烧瓶中的 15.15g 上述步骤 B 的化合物。然后，将该反应混合物在 60℃ 下加热 3 小时并在减压下蒸发至干。将由此获得的 2-甲氧基-1-萘甲酰氯溶解于 50ml 无水二氯乙烷中，并滴加至 12.5g AlCl₃ 与 12.7g 制备 1 的化合物在预先冷却至 0℃ 的 100ml 无水二氯乙烷中的混合物中。将该反应混合物在 0℃ 下保持 3 小时，然后在 20℃ 下保持 3 小时。然后，在搅拌下将该

反应混合物倾入预先在冰浴中冷却的 250ml 15% 盐酸溶液中，并用二氯甲烷(3 × 40ml)萃取。将合并的有机相用 NaHCO₃ 溶液、然后用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并在减压下蒸发至干。经硅胶层析(二氯甲烷，继之以梯度 0.2-4% 甲醇/二氯甲烷)，可分离得到 7.74g 期望产物。

熔点: 149-150 °C

质谱(DIC/NH₃): $m/z=379(M+H)^+$

步骤 D: 9,11-二甲氧基苯并[a]吡啶-12(7H)-酮

将 3.79g 以上步骤 C 的化合物在 60ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液滴加到预先冷却至 0 °C 的 1.2g NaH 在 50ml 无水二甲基甲酰胺中的悬液中。在搅拌和惰性气氛下将该反应混合物在 0 °C 下保持 15 分钟，然后在 20 °C 下保持 4 小时 30 分钟。然后，将该反应混合物倾入 200ml 水中并用乙酸乙酯(3 × 50ml)萃取。将合并的有机相顺序用 NaOH 溶液、然后用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，然后在减压下蒸发至干。经硅胶层析(二氯甲烷，继之以梯度 0.5-5% 甲醇/二氯甲烷)，可分离得到 2.05g 期望产物。

熔点: 258-259 °C

质谱(DIC/NH₃): $m/z=305(M+H)^+$

步骤 E: 9,11-二羟基苯并[a]吡啶-12(7H)-酮

将 80ml 48% HBr 水溶液加入 1.89g 以上步骤 D 的化合物在 90ml 乙酸中的溶液中，然后加热回流 4 天。该反应混合物冷却后，将其倾入 1000ml 冰冷的水中。将所形成的棕色沉淀经 Buchner 漏斗滤出，用水洗涤并在五氧化二磷真空下干燥。经硅胶层析(二氯甲烷，继之以梯度 1-10% 甲醇/二氯甲烷)，可分离得到 1.55mg 期望产物。

熔点: 311-312 °C

质谱(DIC/NH₃): $m/z=278(M+H)^+$

制备 3: N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺

该化合物根据制备 1 的程序获得，但使用 3-甲氧基苯胺代替 3,5-二甲氧基苯胺。

制备 4: 9-羟基苯并[a]吡啶-12(7H)-酮**步骤 A: N-[5-甲氧基-2-(2-甲氧基-1-萘甲酰基)苯基]乙酰胺**

该化合物根据制备 2 步骤 C 的程序获得,但使用制备 3 的化合物代替制备 1 的化合物。

步骤 B: 9-甲氧基苯并[a]吡啶-12(7H)-酮

该化合物根据制备 2 步骤 D 的程序获得,但使用以上步骤 A 的化合物。

步骤 C: 9-羟基苯并[a]吡啶-12(7H)-酮

该化合物根据制备 2 步骤 E 的程序获得,但使用以上步骤 B 的化合物。

制备 5: 3-溴-9,11-二羟基苯并[a]吡啶-12(7H)-酮

该化合物根据制备 2 步骤 A-步骤 E 的程序获得,但使用 6-溴-2-羟基-1-萘甲酸代替 2-羟基-1-萘甲酸。

质谱(ESI^+): $m/z=354(\text{M}+\text{H})^+$

实施例 1: 6-羟基-3,3-二甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 732mg 制备 2 的化合物溶解于 20ml 无水二甲基甲酰胺中,然后加入 732mg 无水碳酸钾。将由此获得的混合物在氩气和 65℃下搅拌 15 分钟,然后加入 876.5mg 无水碘化钾和 2.47g 3-氯-3-甲基-1-丁炔。在 5 小时结束时,将该反应混合物在 130℃下加热 2 小时,以使炔丙基醚发生重排。然后,将该反应混合物用 50ml 水稀释并用二氯甲烷(3 × 40ml)萃取。将合并的有机相用水、然后用 1M 氢氧化钾溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下蒸发至干。经硅胶层析(环己烷,继之以梯度 1-5% 丙酮/环己烷),可分离得到 326mg 期望产物。

质谱(DIC/NH_3): $m/z=345(\text{M}+\text{H})^+$

实施例 2: 6-羟基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 1.324g 碳酸钠加入溶解于 50ml 无水丙酮中的 411.6mg 实施例 1 的

化合物中。在搅拌下将该混合物在氩气氛和 0℃ 下保持 15 分钟，然后在添加 852mg 甲基碘后，将该反应混合物加热回流 2 小时。冷却后，通过添加 40ml 甲醇和 50ml 水将过量甲基碘破坏。蒸馏除去甲醇并用二氯甲烷(3 × 30ml)萃取水相。将合并的有机相用 10% NaOH 水溶液、然后用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，然后过滤并在减压下蒸发至干。经硅胶层析(环己烷，继之以梯度 0.5-5% 丙酮/环己烷)，可分离得到 374.2mg 期望产物。

质谱(DIC/NH₃): $m/z=358(M+H)^+$

实施例 3: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 604.3mg 实施例 2 的化合物在 40ml 无水丙酮中的溶液逐渐加入保持在氩气氛和 0℃ 下的 61mg 氢化钠在 10ml 丙酮中的悬液中。将由此获得的混合物在 0℃ 下保持 30 分钟，然后加入 1.2g 甲基碘。将该反应混合物加热回流 6 小时。冷却后，通过添加 40ml 甲醇和 50ml 水将过量甲基碘破坏。蒸馏除去甲醇并用二氯甲烷(3 × 30ml)萃取水相。将合并的有机相用 10% NaOH 水溶液、然后用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，然后过滤并在减压下蒸发至干。经硅胶层析(环己烷，继之以梯度 1-10% 丙酮/环己烷)，可分离得到 469.5mg 期望产物。

质谱(DIC/NH₃): $m/z=372(M+H)^+$

实施例 4: (±)-顺式-1,2-二羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,2,3,14-四氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 0.4859g 实施例 3 的化合物、溶解于 1.05ml 2-甲基-2-丙醇中的四氧化锇(2.5%)和 96.7mg 一水合 4-甲基吗啉 N-氧化物的混合物溶解于 40ml 叔-BuOH:THF:H₂O(10:3:1)混合物中。在搅拌下将该反应混合物在室温下保持 4 天，然后加入饱和 NaHSO₃ 溶液(30ml)。搅拌 1 小时后，将该反应混合物用二氯甲烷(4 × 25ml)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥，然后过滤并在减压下蒸发至干。经硅胶层析(环己烷，继之以梯度 1-15% 丙酮

/环己烷), 可分离得到 452.7mg 期望产物。

质谱(DIC/NH₃): $m/z=406(M+H)^+$

实施例 5: (±)-顺式-1,2-二乙酰氧基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,2,3,14-四氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 61mg 实施例 4 的化合物和 1mg DMAP 加入(在冰浴中)预先冷却的无水吡啶(4ml)和乙酸酐(0.4ml)的混合物中。在搅拌下将该反应混合物在室温下保持 3 天, 避光。然后, 将该反应混合物倾入 10ml 冰冷的 H₂O 中, 将形成的沉淀滤出, 用 H₂O(2 × 5ml)洗涤, 然后在五氧化二磷真空下干燥。自二氯甲烷:乙酸乙酯(9:1, v/v)的混合物中结晶出 62.4mg 期望产物, 为细白色棱晶。

熔点: 161-162℃。

质谱(DIC/NH₃): $m/z=477(M+H)^+$

实施例 6: (±)-顺式-7-甲氧基-4,4,15-三甲基-15,15c-二氢-4H-苯并[a][1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]吡喃并[3,2-h]吡啶-2,8(3aH)-二酮

将 230.5mg N,N'-羰基二咪唑加入 109.4mg 实施例 4 的化合物在 5ml 2-丁酮的溶液中。将该反应混合物在回流下保持 3 小时, 然后在冷却后用 5% 的 Na₂CO₃ 水溶液(7ml)稀释, 并用乙酸乙酯(3 × 10ml)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 然后过滤并在减压下蒸发至干。经硅胶层析(二氯甲烷, 继之以梯度 1-7% 丙酮/二氯甲烷), 可分离得到 65.7mg 期望产物。

质谱(DIC/NH₃): $m/z=432(M+H)^+$

实施例 7: 二甲基氨基甲酸(±)-顺式-1-[(二甲基氨基)羰基]氧基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

在-10℃下, 将 0.123mmol 实施例 4 的化合物在 4ml 无水四氢呋喃中的溶液加入经己烷洗涤的 0.698mmol 氢化钾中。在-10℃下滴加 0.327mmol N,N-二甲基氨基甲酰氯后, 在室温下搅拌 3 小时 30 分钟。添加 50ml 乙酸

乙酯和 10ml 饱和 NaHCO_3 溶液后, 将有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 然后在减压下蒸发, 得到期望产物。

实施例 8: 4-甲基苯磺酸(±)-顺式-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-2-[(4-甲基苯基)磺酰基]-氧基}-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-1-基酯

该化合物根据实施例 7 的程序获得, 但使用甲苯磺酰氯代替 N,N-二甲基氨基甲酰氯。

实施例 9: (±)-顺式-[[1-(乙酰氧基)-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基]氧基]-4-氧代丁酸

向 0.5mmol 实施例 4 的化合物在 3ml 无水吡啶中的溶液中加入 1.1 当量的琥珀酸酐和 1mg 二甲基氨基吡啶。在暗处于室温下搅拌 2 天, 然后在 -15°C 下加入 25ml 乙酸酐并搅拌 1.5 小时, 之后在减压下浓缩。经硅胶层析(二氯甲烷/乙酸: 99/1), 可分离得到期望产物。

实施例 10: (±)-顺式-5-[[1-(乙酰氧基)-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基]氧基]-5-氧代戊酸

该化合物根据实施例 9 的程序获得, 但使用戊二酸酐代替琥珀酸酐。

实施例 11: [(叔丁氧基羰基)氨基]乙酸(±)-顺式-1-(乙酰氧基)-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

将 0.6mmol 二环己基碳二亚胺缓慢加入处于 0°C 下的 0.5mmol 实施例 4 的化合物和 0.5mmol 2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙酸在 10ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。将该反应混合物在 0°C 下保持 5 小时, 然后在室温下保持 16 小时。过滤并在减压下蒸发后, 将残余物溶解于 2ml 无水吡啶中; 加入 2ml 乙酸酐, 并将该混合物于室温下和暗处搅拌 48 小时。将该反应混合物在减压下浓缩后, 对残余物进行硅胶层析(二氯甲烷), 可分离得到期望产物。

实施例 12: 氨基乙酸(±)-顺式-1-(乙酰氧基)-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

将 0.14 μ l 碘代三甲基硅烷加入处于室温下的 0.1mmol 实施例 11 的化合物在 1ml 氯仿中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 5 分钟, 然后在减压下蒸发至干。经硅胶层析(二氯甲烷/甲醇: 85/15), 可分离得到期望产物。

实施例 13: 2-丁酰基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-酮

将 0.81mmol 丁酰氯和 0.673mmol AlCl_3 在 2ml 无水二氯甲烷中的混合物分小批量加入处于 0℃下的 2ml 二氯甲烷中的 0.135mmol 实施例 3 的产物中。将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时, 然后倾入 10% HCl 溶液中。将有机相常规处理并在减压下蒸发后, 对残余物进行硅胶层析(二氯甲烷/甲醇), 可分离得到期望产物。

实施例 14: 丁酸(±)-顺式-1-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

将 2 当量丁酰氯加入 0.74mmol 实施例 4 的化合物在 7ml 无水吡啶中的溶液中, 所述溶液中存在 4-二甲基氨基吡啶。在室温下搅拌 72 小时, 然后加入 5 当量丁酰氯, 并继续搅拌 72 小时; 然后蒸发至干。经硅胶层析可分离得到期望产物。

实施例 15: 丁酸 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

将 4 滴 10% HCl 溶液加入 0.29mmol 实施例 14 的化合物在 6ml 二氯甲烷中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 3 天, 然后干燥并在减压下浓缩。对残余物进行硅胶层析(二氯甲烷/甲醇), 可分离得到期望产物。

实施例 16: 2-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-2,3-二氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-1,7(14H)-二酮

在 30 分钟内将 1.28g KMnO_4 在 15ml 水中的悬液滴加至 0.5g 实施例 3 的产物溶解于 25ml 丙酮中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 8 小时，然后在萃取和常规处理后。对残余物进行硅胶层析(二氯甲烷/甲醇: 98:2)，分离得到期望产物。

实施例 17: 乙酸 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,7-二氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 14 的程序获得，但从实施例 16 的化合物开始，并且使用乙酸酐代替丁酰氯。

实施例 18: 3,3-二甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

该化合物根据实施例 1 的程序获得，但使用制备 4 的化合物代替制备 2 的化合物。

实施例 19: 3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

该化合物根据实施例 2 的程序获得，但使用实施例 18 的化合物代替实施例 2 的化合物。

实施例 20: (±)-顺式-1,2-二羟基-3,3,14-三甲基-1,2,3,14-四氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

该化合物根据实施例 4 的程序获得，但使用实施例 19 的化合物代替实施例 3 的化合物。

实施例 21: 乙酸(±)-顺式-1-(乙酰氧基)-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 5 的程序获得，但使用实施例 20 的化合物代替实

施例 4 的化合物。

实施例 22: 乙酸 1-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

将 2.2mmol 乙酸酐加入冷却至 0℃ 的 2mmol 实施例 4 的化合物在 5ml 无水吡啶中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 3 小时后, 将其在减压下浓缩。经硅胶层析(二氯甲烷, 继之以二氯甲烷/甲醇: 99/1), 可分离得到期望产物。

实施例 23: 苯甲酸 1-(乙酰氧基)-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 9 的程序获得, 但使用苯甲酸酐代替琥珀酸酐。

实施例 24: 丙酸 1-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 22 的程序获得, 但使用丙酸酐代替乙酸酐。

实施例 25: 丙酸 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-1-(丙酰氧基)-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 5 的程序获得, 但使用丙酸酐代替乙酸酐。

实施例 26: 4-戊烯酸 1-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 14 的程序获得, 但使用戊烯酸酐代替丁酰氯。

实施例 27: 4-戊烯酸 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-1-(4-戊烯酰氧基)-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 14 的程序获得, 但使用戊烯酸酐代替丁酰氯。经

硅胶层析(二氯甲烷, 继之以二氯甲烷/甲醇: 99/1 至 98/2), 可分离得到期望产物。

实施例 28: 4-戊烯酸 1-(乙酰氧基)-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 9 的程序获得, 但使用戊烯酸酐代替琥珀酸酐。

实施例 29: 3-甲基丁酸 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1-[(3-甲基丁酰基)氧基]-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 5 的程序获得, 但使用异戊酰氯代替乙酸酐。

实施例 30: 4-{{1-(乙酰氧基)-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基}氧基}-4-氧代丁酸

该化合物根据实施例 9 的程序获得, 但使用过量的琥珀酸酐。经硅胶层析(二氯甲烷, 继之以二氯甲烷/甲醇: 99/1), 可分离得到期望产物。

实施例 31: 5-{{1-[(4-羧基丁酰基)氧基]-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基}氧基}-5-氧代戊酸

该化合物根据实施例 9 的程序获得, 但使用过量的戊二酸酐代替琥珀酸酐。

实施例 32: 二乙基氨基甲酸 1-{{[(二乙基氨基)羧基]氧基}-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

该化合物根据实施例 7 的程序获得, 但使用 N,N-二乙基氨基甲酰氯代替 N,N-二甲基氨基甲酰氯。

实施例 33: 6-{{2-(二甲基氨基)乙基}氨基}-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 4ml N,N-二甲基乙二胺加入 0.15g 实施例 3 的产物中。在使该反应混合物在 70℃和惰性气氛下反应 5 天后, 将其在减压下蒸发。对所得残余物进行硅胶层析(环己烷/乙酸乙酯: 80/20), 可分离得到期望产物。

熔点: 油。

实施例 34: 6-[3-(二乙基氨基)丙基]氨基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

该程序如实施例 33 所述进行, 但使用 N,N-二乙基丙二胺作为试剂。

熔点: 油。

实施例 35: (2E)-3-苯基-2-丙烯酸 1-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

将 1.33mmol 肉桂酰氯加入预先冷却的 0.30mmol 实施例 4 的化合物在 4ml 吡啶中的溶液中。将该反应混合物在 0℃下搅拌 90 分钟后, 将其在减压下蒸发。经硅胶层析(环己烷, 继之以环己烷/丙酮: 94/6 至 90/10), 可分离得到期望产物。

实施例 36: (2E)-3-苯基-2-丙烯酸 1-(乙酰氧基)-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

将 31mmol 乙酸酐加入预先冷却的 0.18mmol 实施例 35 的化合物在 3ml 吡啶中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 3 天后, 将其在减压下蒸发。经硅胶层析(环己烷/丙酮: 94/6), 可分离得到期望产物。

实施例 37: 6-甲氧基-3,3-二甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 300mg 实施例 1 的化合物在 15ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液滴加至预先冷却至 0℃的 125mg 氯化钠在 10ml 无水二甲基甲酰胺中的悬液中。将该反应混合物在 0℃下保持 15 分钟, 在室温下保持 30 分钟, 然后加入

0.57ml 硫酸二甲酯。17 小时后,将该反应混合物倾入 150ml 冰冷的水中并用二氯甲烷(3 × 50ml)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,然后过滤并在减压下蒸发至干。经硅胶层析(环己烷,继之以梯度 5-20 % 丙酮/环己烷),可分离得到期望产物。

质谱(ESI): $m/z=358(M+H)^+$

实施例 38: 二甲基氨基甲酸(±)-顺式-1-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基酯

在-10℃下,将 0.124mmol 实施例 4 的化合物在 8ml 无水四氢呋喃中的溶液加入经己烷洗涤的 1.24mmol 氢化钾中。在-10℃下滴加 0.49mmol N,N-二甲基氨基甲酰氯后,在室温下搅拌 20 小时。添加 25ml 乙酸乙酯和 10ml 饱和 NaHCO₃ 溶液后,将有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥,然后在减压下蒸发。经硅胶层析(二氯甲烷/丙酮: 80/20),可分离得到期望产物。

质谱(ESI): $m/z=477(M+H)^+$

实施例 39: 10-溴-6-羟基-3,3-二甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

该化合物根据实施例 1 的程序获得,但使用制备 5 的化合物代替制备 2 的化合物。

质谱(ESI⁺): $m/z=422(M+H)^+$

实施例 40: 10-溴-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

该化合物根据实施例 3 的程序获得,但使用实施例 39 的化合物代替实施例 2 的化合物。

质谱(ESI⁺): $m/z=450(M+H)^+$

实施例 41: 10-溴-6-羟基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[a]吡喃并[3,2-h]

吡啶-7-酮

该化合物根据实施例 2 的程序获得,但使用实施例 39 的化合物代替实施例 1 的化合物。

本发明组合物的药理学研究

实施例 42: 体外细胞毒活性

使用下列四种细胞系:

- 鼠白血病: L1210,
- 人表皮样癌: KB-3-1,
- 人结肠癌: HT29,
- 人前列腺癌: LNCap.

将细胞在含有 10%胎牛血清、2mM 谷胺酰胺、50 单位/ml 青霉素、50 μ g/ml 链霉素和 10mM Hepes 的 pH7.4 的 RPMI 1640 完全培养基中培养。将细胞分布于微量培养板上,并使其暴露于细胞毒性化合物。然后将该细胞培养 2 天(L1210)或 4 天(人细胞系)。然后通过比色检查法、即 Microculture 四唑鎓检查法(Cancer Res. 1987, 47, 939-942)对存活细胞的数量进行定量。

结果以 IC₅₀(将经处理的细胞的增殖抑制 50% 的细胞毒性剂的浓度)表示。例如,实施例 5 和 6 的化合物对 L1210 的 IC₅₀ 分别为 0.73 μ M 和 0.06 μ M, 对 KB-3-1 的 IC₅₀ 分别为 0.14 μ M 和 0.015 μ M。实施例 5 的化合物对 HT29 的 IC₅₀ 为 1.18 μ M, 对 LNCap 的 IC₅₀ 为 0.57 μ M。

实施例 43: 体内活性

对 C38 结肠腺癌的抗癌活性

在第 0 天将重约 30mg 的 C38 结肠腺癌的肿瘤片段植于 B6D2F1 小鼠 (Iffa Credo, 法国)的皮下。在肿瘤生长之后,将小鼠分成对照组(18 只动物)和治疗组(6 或 7 只动物),它们的肿瘤尺寸均一。在第 12 天和 22 天以最大耐受剂量(MTD)、MTD/2 和 MTD/4 通过静脉内途径两次对动物施以

本发明产物。

每周对肿瘤测量两次,肿瘤体积根据下式计算: 体积(mm^3)=长度(mm)
× 幅宽(mm^2)/2。

抗肿瘤活性表示为 % T/C:

$$\%T/C = \frac{V_t \text{ 中值/治疗动物的 } V_0}{V_t \text{ 中值/对照动物的 } V_0} \times 100\%$$

V_0 和 V_t 分别为肿瘤的初始体积和在测定时间 t 时的体积。

最佳剂量是给出最低 T/C 值、无细胞毒活性 (早死或重量降低大于 20 %) 的剂量。

例如, 实施例 5 的化合物在 4mg/kg 的最佳剂量下表现出 95 % 的肿瘤生长抑制($T/C=5\%$), 而山油柑碱在 100mg/kg 的最佳剂量下的 T/C 为 27 %, 从而证明其强大的治疗潜能。

实施例 44: 药物组合物: 注射液

实施例 6 的化合物.....10mg

用于注射制剂的蒸馏水.....25mg