

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

专利号 ZL 02819771.2

[45] 授权公告日 2006 年 11 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1284781C

[22] 申请日 2002.9.25 [21] 申请号 02819771.2

[30] 优先权

[32] 2001.10.5 [33] EP [31] 01123908.4

[86] 国际申请 PCT/EP2002/010722 2002.9.25

[87] 国际公布 WO2003/031444 英 2003.4.17

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.5

[71] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 青山恒久 川崎健一 增渊宫子

大塚达男 坂田清朗

审查员 林琳

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 程金山

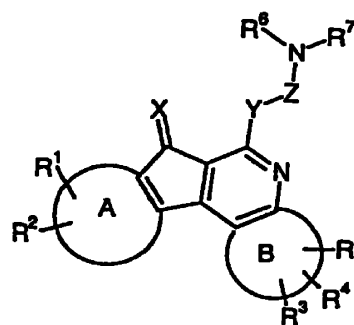
权利要求书 6 页 说明书 51 页

[54] 发明名称

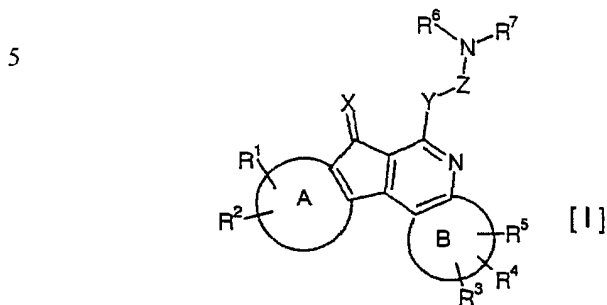
具有抗肿瘤活性的多环化合物

[57] 摘要

式 [1] 的新型多环化合物及其药用盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、环 A、环 B、X、Y 和 Z 如权利要求书和说明书中所定义。该化合物具有抗肿瘤活性并且用于治疗肿瘤。



1.式(I)的多环化合物或其药用盐:



10 其中:

环 A 是未取代的或被 R^1 和 R^2 取代的吡啶、吡嗪、哒嗪或嘧啶环;
 R^1 和 R^2 独立地为氢、卤素、 C_1 - C_5 -烷基, 氨基, 单- C_1 - C_5 -烷基氨基,
 二- C_1 - C_5 -烷基氨基或- Y' - Z' - $N(R^6)(R^7)$; 其中

Y' 为 $N(R^9)$, 其中 R^9 是氢或 C_1 - C_5 -烷基;

15 Z' 是 C_2 - C_5 -亚烷基;

R^6 和 R^7 独立地为氢, 或 C_1 - C_5 -烷基;

环 B 是苯环、萘环或被 C_1 - C_5 -亚烷基二氧基取代的苯环, 它们任选
 被 R^3 、 R^4 和 R^5 取代;

20 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地为氢, 卤素, 羟基, C_1 - C_5 -烷基, C_1 - C_5 -卤代-烷
 基, C_1 - C_5 -烷氧基, C_1 - C_5 -卤代-烷氧基, C_3 - C_5 -链烯氧基, 或 C_1 - C_5 -
 烷硫基;

X 是 O 或 $N-O-R^8$, 其中 R^8 为氢, C_1 - C_5 -烷基, 或 C_3 - C_5 -链烯基;

Y 为 O、S 或 $N(R^9)$, 其中 R^9 是氢或 C_1 - C_5 烷基; 或者当 Y 为 $N(R^9)$
 时, $N(R^9)$ 与 $N(R^6)$ 和 Z 一起形成脂肪环;

25 Z 是任选被 C_1 - C_5 烷基取代的 C_2 - C_5 亚烷基; 或者 Z 与 $N(R^6)$ 和 $N(R^9)$
 一起形成脂肪环; 或者 Z 与 $N(R^6)$ 一起形成脂肪环;

R^6 和 R^7 独立地为氢, C_1 - C_5 -烷基; 或

30 R^6 和 R^7 与邻近的氮原子一起形成任选含有一至三个杂原子的脂肪
 环, 所述的杂原子选自氧, 氮和/或硫; 或者 R^6 与邻近的氮原子
 和 Z 一起形成脂肪环; 或者 R^6 与邻近的氮原子、 $N(R^9)$ 和 Z 一

起形成脂肪环；

其中所述脂肪环是指任选地含有 1 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3 至 7 个碳原子的一价碳环基。

2. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其中环 A 是吡啶环。
- 5 3. 根据权利要求 1 至 2 任何一项所述的多环化合物，其中环 B 是苯、萘或苯并[1,3]间二氧杂环戊烯环。
4. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其中环 B 是苯环。
5. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其中 R^1 和 R^2 中的一个为氢、 C_1-C_5 烷基或 $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$ 。
- 10 6. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其中 R^1 和 R^2 中的一个为氢、 $-CH_3$ 或 $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$ 。
7. 根据权利要求 5 所述的多环化合物，其中 R^1 和 R^2 中的一个为氢。
8. 根据权利要求 5 所述的多环化合物，其中 R^1 和 R^2 中的一个为 $-CH_3$ 。
9. 根据权利要求 5 所述的多环化合物，其中 R^1 和 R^2 中的一个为
15 $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$ 。
10. 根据权利要求 5 所述的多环化合物，其中 R^1 是氢且 R^2 为 $-CH_3$ 。
11. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其中 R^1 和 R^2 为氢。
12. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其中 X 为 O、NOH 或 $NOCH_3$ 。
13. 根据权利要求 12 所述的多环化合物，其中 X 为 O。
- 20 14. 根据权利要求 12 所述的多环化合物，其中 X 为 $NOCH_3$ 。
15. 根据权利要求 12 所述的多环化合物，其中 X 为 NOH。
16. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其中 $-Y-Z-N(R^6)(R^7)$ 为 $-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 或 $-NH-CH_2CH_2-(\text{吡咯烷-1-基})$ 。
17. 根据权利要求 16 所述的多环化合物，其中 $-Y-Z-N(R^6)(R^7)$ 为
25 $-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 。
18. 根据权利要求 16 所述的多环化合物，其中 $-Y-Z-N(R^6)(R^7)$ 为 $-NH-CH_2CH_2-(\text{吡咯烷-1-基})$ 。
19. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 为：
30 a) 都是氢，

- b)一个是氟且另两个是氢，
c)一个是羟基且另两个是氢，
d)一个是 OCH₃ 且另两个是氢，或者
e)一个是氢，一个是羟基且第三个是 CH₃。
- 5 20. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其中
R³、R⁴ 和 R⁵ 为：
a)都是氢，
b) R³、R⁴ 为氢且 R⁵ 为羟基，
c) R³、R⁴ 为氢且 R⁵ 为 OCH₃，或者
10 d) R³ 为氢，R⁴ 为甲基且 R⁵ 为羟基。
21. 根据权利要求 1 所述的多环化合物，其选自：
a) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮，
b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮，
c) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮，
15 d) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-2-氟-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]-苝-7-酮，
e) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮，
f) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-乙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮，
20 g) 3-烯丙氧基-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮，
h) 3-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮，
i) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1,3-二甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]-苝-7-酮，
25 j) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-茚并[1,2-a]菲-7-酮，
k) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1,3-二氧杂-5,9-二氮杂-茚并[5,6-c]-苝-7-酮，
l) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮，
m) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮，
30 n) 3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-7-

酮,

o) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

5

p) 3-甲氧基-4-甲基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

q) 3-羟基-4-甲基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

r) 3-甲氧基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

10

s) 3-甲氧基-6-(2-甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

t) 3-甲氧基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

u) 3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

v) 3-羟基-6-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

w) 6-[(2-二甲氨基-乙基)-甲基-氨基]-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

15

x) 6-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

y) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

z) 6,11-二-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

20

aa) 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

bb) 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

25

cc) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

dd) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-8-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

30

ee) 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

ff) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮肟,
gg) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮
O-甲基-肟和

hh) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈
-7-酮 O-甲基-肟。

5

22. 根据权利要求 1 所述的多环化合物, 其选自:

a) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

c) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

10

d) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

e) 3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-
酮,

f) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈
-7-酮,

15

g) 3-羟基-4-甲基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]
苈-7-酮

h) 3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

i) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈
-7-酮和

20

j) 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨
基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮。

23. 一种包含作为活性组分的根据权利要求 1 至 22 任何一项所述的多
环化合物和药用载体的药物组合物。

24. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 其适宜于口服或肠胃外给
药。

25

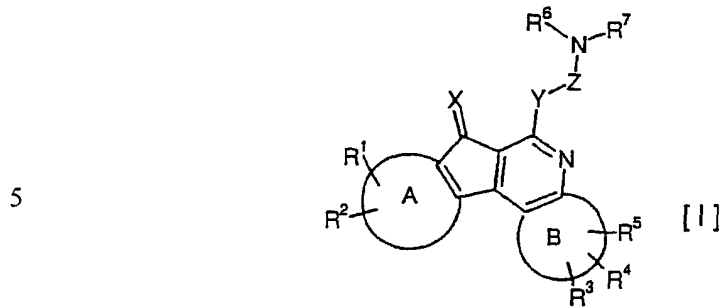
25. 根据权利要求 1 至 22 任何一项所述的多环化合物在制备用于治疗
癌症的药物中的应用。

26. 根据权利要求 25 所述的应用, 其中所述的癌症是实体瘤。

27. 根据权利要求 25 所述的应用, 其中所述的癌症是结肠直肠癌、肺
癌、乳腺癌、胃癌、子宫颈癌和膀胱癌。

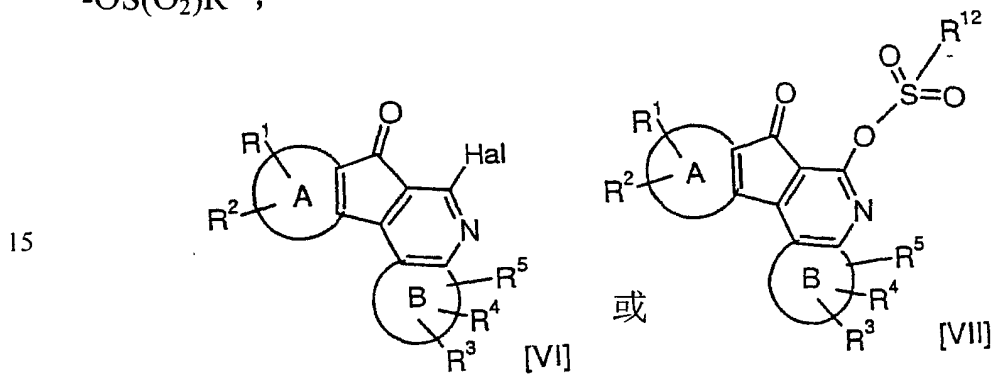
30

28. 一种制备式[I]的多环化合物的方法，



其中环 A、环 B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Y 和 Z 与权利要求 1 中所定义的不同，且 X 为 O

10 该方法包含：用-Y-Z-N(R^6)(R^7)取代式[VI]化合物的-Hal 或式[VII]化合物的 -OS(O₂) R^{12} ，



20 其中环 A、环 B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与权利要求 1 中所定义的不同；
Hal 是卤素；且 R^{12} 是 C₁-C₅-烷基、C₁-C₅-卤代烷基，对-甲基苯基或苯基，
这是通过使式[VI]或式[VII]的化合物与式[VIII]的化合物反应而进行的：



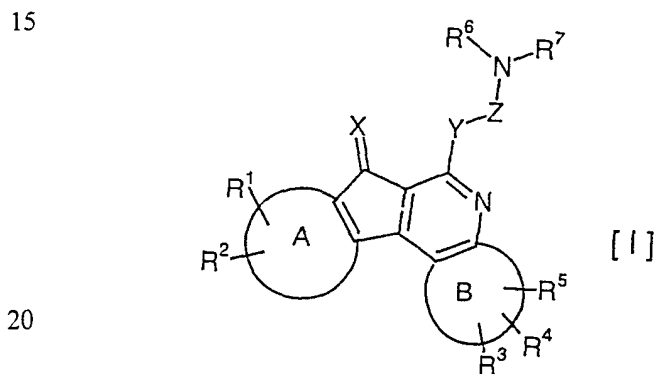
其中 R^6 、 R^7 、Y 和 Z 与权利要求 1 中所定义的不同。

具有抗肿瘤活性的多环化合物

5 本发明涉及新型的具有抗肿瘤活性的多环化合物，包含这些化合物的药物组合物，这些化合物在药物疗法中的应用以及制备这些化合物的方法。

已知含有取代的氮烷基氨基作为支链的茚并[2,1-c]喹啉-7-酮衍生物具有抗肿瘤活性。例如，由 Taiho Pharmaceutical Co. Ltd. [EP 0713870 (1996)]
10 公开的 6-(2-二甲基-氨基-乙基氨基)-3-羟基-7H-茚并[2,1-c]喹啉-7-酮及其衍生物具有所述的活性。但是，其抗肿瘤活性对于治疗肿瘤可能是不足的，因而，需要更有效的抗肿瘤化合物。

本发明的一个目的是提供用于治疗肿瘤更有效的化合物。具体而言，本发明涉及一种新型的式(I)的多环化合物及其药用盐：



其中：

环 A 是一种可以被 R¹ 和 R² 取代的含氮 5 元或 6 元杂芳环；

R¹ 和 R² 独立地为氢、卤素、(C1-C5)烷基，羟基，巯基，(C1-C5)
25 烷氧基，(C4-C7)环烷氧基，(C3-C7)环烷基(C1-C5)烷氧基，(C1-C5)烷硫基，(C1-C5)烷基亚磺酰基，(C1-C5)烷基磺酰基，氨基，单-(C1-C5)-烷基氨基，二-(C1-C5)-烷基氨基或 -Y'-Z'-N(R⁶)(R⁷)；其中：

Y' 为 O, S 或 N(R⁹)，其中 R⁹ 是氢或(C1-C5)烷基；或者当 Y' 为
30 N(R⁹)，N(R⁹)与 N(R⁶)和 Z' 一起形成脂肪环；

Z'是(C2-C5)亚烷基；或者 Z'与 N(R⁶)和 N(R⁹) 一起形成脂肪环；
或者 Z'与 N(R⁶)一起形成脂肪环；

5 R⁶和 R⁷独立地为氢，(C1-C5)烷基，(C3-C5)链烯基，(C3-C7)环烷基，(C4-C7)环烷基，(C3-C7)环烷基(C1-C5)烷基或芳基(C1-C5)烷基，其任选被一至三个选自下面的取代基所取代：羟基，(C1-C5)烷氧基，氨基，单-(C1-C5)-烷基氨基和/或二-(C1-C5)-烷基氨基；
或

10 R⁶和 R⁷与邻近的氮原子一起形成任选含有一至三个杂原子的脂肪环，所述的杂原子选自氧，氮和/或硫；或者 R⁶与邻近的氮原子和 Z'一起形成脂肪环；或者 R⁶与邻近的氮原子、N(R⁹)和 Z'一起形成脂肪环；

环 B 是苯环、萘环或被(C1-C5)亚烷基二氧基取代的苯环，它们任选被 R³、R⁴和 R⁵取代；

15 R³、R⁴和 R⁵独立地为氢，卤素，羟基，巯基，(C1-C5)烷基，(C1-C5)卤代-烷基，(C1-C5)烷氧基，(C1-C5)卤代-烷氧基，(C3-C5)链烯氧基，(C4-C7)环烷氧基，(C3-C7)环烷基(C1-C5)烷氧基，芳基(C1-C5)烷氧基，(C1-C5)烷硫基，(C1-C5)烷基亚磺酰基，(C1-C5)烷基磺酰基，氨基，单-(C1-C5)-烷基氨基或二-(C1-C5)-烷基氨基；
20 X 是 O 或 N-O-R⁸，其中 R⁸为氢，(C1-C5)烷基，(C3-C5)链烯基，(C4-C7)环烷基，(C3-C7)环烷基(C1-C5)烷基，芳基，或芳基(C1-C5)烷基；

Y 为 O、S 或 N(R⁹)，其中 R⁹是氢或(C1-C5)烷基；或者当 Y 为 N(R⁹)时，N(R⁹)与 N(R⁶)和 Z 一起形成脂肪环；

25 Z 是任选被(C1-C5)烷基取代的(C2-C5)亚烷基；或者 Z 与 N(R⁶)和 N(R⁹)一起形成脂肪环；或者 Z 与 N(R⁶)一起形成脂肪环；

R⁶和 R⁷独立地为氢，(C1-C5)烷基，(C3-C5)链烯基，(C4-C7)环烷基，(C3-C7)环烷基(C1-C5)烷基或芳基(C1-C5)烷基，其任选被羟基，(C1-C5)烷氧基，氨基，单-(C1-C5)-烷基氨基或二-(C1-C5)-烷基氨基所取代；或

30 R⁶和 R⁷与邻近的氮原子一起形成任选含有一至三个杂原子的脂肪

环，所述的杂原子选自氧，氮和/或硫；或者 R⁶与邻近的氮原子和 Z 一起形成脂肪环；或者 R⁶与邻近的氮原子、N(R⁹)和 Z 一起形成脂肪环。

本发明的另一个目的在于提供包含这些化合物的药物组合物，和这些化合物在药物疗法，特别是肿瘤治疗中的应用。

本发明的再一个目的在于提供制备这些化合物的方法。

除非另有指示，下面的定义用来解释和定义此处用于描述本发明所使用的各种术语的含义和范围。

在本说明书中，术语“含氮 5 元或 6 元杂芳环”用来表示 5 元或 6 元芳环，其含有至少一个氮原子并且可以进一步含有一个或多个选自 N、S 和 O 的杂原子。优选“含氮 5 元或 6 元杂芳环”是指吡啶，吡嗪，哒嗪，嘧啶，噁唑，噻唑，异噁唑，异噻唑，咪唑，吡咯，三唑等，更优选吡啶。

此处所用的术语“烷基”单独或组合表示含有最多 12 个，优选最多 5 个，并且更优选最多 4 个碳原子的直链或支链烃基，例如，甲基，乙基，正丙基，2-甲基丙基(异丁基)，1-甲基乙基(异丙基)，正-丁基，和 1,1-二甲基乙基(叔-丁基)。烷基可以是未取代的，或者可以被一个或多个取代基，优选被一个至三个取代基，最优选被一个取代基所取代。所述的取代基选自：羟基，烷氧基，氨基，单-或二-烷基氨基，乙酸基，烷基羰基-氧基，烷氧羰基，氨甲酰基和/或卤素。

其中所用的术语“链烯基”单独或组合表示如此处所定义的烷基含有至少一个烯式双键并且具有通式 C_mH_{2m-1} 的烃链(包括例如烯丙基和丁烯基)，其中 m 是超过 2 的整数，优选 m 是 3 至 7，更优选为 3 至 5 的整数。

术语“亚烷基”是指含有 1 至 5 个碳原子的二价支链或非支链的烃基，，如，亚甲基(-CH₂-)，亚乙基，亚丙基、三亚甲基和四亚甲基。亚烷基可以是未取代的，或者可以被一个或多个取代基，优选被一个至三个取代基，最优选被一个取代基所取代。所述的取代基选自：羟基，烷氧基，氨基，单-或二-烷基氨基，乙酸基，烷基羰基氧基，烷氧羰基，氨甲酰基和/或卤素。

术语“芳基”是指芳族碳环基，即 6 或 10 元芳环或部分芳环，例如苯

基(即"Ph"), 萘基或四氢萘基, 优选苯基或萘基, 最优选苯基。芳基部分
任选被一个或多个取代基, 优选被一个至三个取代基, 最优选被一个取
代基所取代, 所述的取代基选自: 卤素, 优选为氟、氯, 烷氧羰基(例如
甲氧羰基), 烷基羰基氧基(例如乙酸基), 氰基, 烷基, 烷氧基, 苯基,
5 苯氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 烷硫基, 羟基, 烷基羰基氨基, 杂环
基, 氨基磺酰基(即, H_2NSO_2^-), 氨基, 1,3-二氧杂环戊烯基(dioxolyl)和/或
1,4-二氧杂环戊烯基。特别优选的取代基是烷基, 烷氧基, 羟基, 卤素,
氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 烷硫基, 氨基磺酰基, 苄基或杂环基。

术语"芳基(C1-C5)烷基"是指用上面所定义的芳基取代的如上所定义的
10 的烷基。芳基(C1-C5)烷基的芳基可以被一个或多个取代基, 优选被一个
至三个取代基, 最优选被一个取代基所取代, 所述的取代基选自: 卤素,
优选为氟、氯, 烷氧羰基(例如甲氧羰基), 烷基羰基氧基(例如乙酸基),
氰基, 烷基, 烷氧基, 苯基, 苯氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 烷硫基,
羟基, 烷基羰基氨基, 杂环基, 氨基磺酰基, 氨基, 1,3-二氧杂环戊烯基和
15 /或 1,4-二氧杂环戊烯基。特别优选芳基(C1-C5)烷基的取代基是, 烷氧基,
羟基, 卤素, 氨基, 单-或二-烷基氨基, 或烷硫基。

术语"烷氧基"是指-O-R'基, 其中 R'表示上面所定义的烷基。

术语"环烷基"是指含有 3-7 个碳原子, 优选 4-7 个碳原子, 更优选 4-6
个碳原子的饱和环烃基, 即环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基等。环烷
20 基可以是取代的或未取代的。取代基选自烷基, 苯基, 氨基, 羟基和/或
卤素。

术语"环烷基烷基"是指含有 3 至 7 个碳原子, 优选 3 至 6 个碳原子的一
价碳环基的 1 至 5, 优选 1 至 3 个碳原子的支链或直链一价饱和脂族碳
基。

25 术语"脂族环"是指 3 至 7 个碳原子, 优选 3 至 6 个碳原子的一价碳环
基, 如环丙烷, 环丁烷, 环戊烷和环己烷, 其可以含有 1 至 3 个, 优选 1
至 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。含杂原子的脂族环的实例是吗啉环,
硫代吗啉环, 吡咯烷环, 哌啶环和哌嗪环。

术语"烷硫基"是指 R"-S-基, 其中 R"是如上所定义的烷基。

30 术语"氨基"是指-NH₂基, 并且包括由本领域已知的基团如苄氧羰基,

乙酰基, 烷氧羰基, 或苄基等保护的氨基。

术语"卤素"是指氟、氯、溴和碘。

术语"杂原子"是指氧、氮和硫。

术语"羟基"是指-OH基。

5 术语"氰基"是指-CN基。

术语"巯基"是指-SH基。

术语"环烷基烷氧基"是指 R^{'''}-O-基, 其中 R^{'''}是如上面所义的环境烷基烷基。

术语"烷基亚磺酰基"是指 R^{''''}-SO-基, 其中 R^{''''}是如上面所义的烷基。

10 术语"烷基磺酰基"是指 R^{'''''}-SO₂-基, 其中 R^{'''''}是如上面所义的烷基。

术语"卤代烷基"是指用一个或多个卤素原子取代的烷基。

术语"链烯氧基"是指 R^{''''''}-O-基, 其中 R^{''''''}是如上面所义的链烯基。

术语"环烷氧基"是指 R^{'''''''}-O-基, 其中 R^{'''''''}是如上面所义的环境烷基。

15 术语"单-和二-烷基氨基"是指用如上所定义的烷基或二-烷基所取代的氨基, 即烷基-NH-和二烷基-N-。

优选术语"含有(C1-C5)亚烷基二氧基的苯环"是指苯并[1,3]间二氧杂环戊烯和 2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯, 并且最优选为苯并[1,3]间二氧杂环戊烯。

20 在本发明中, 措辞"任选取代"是指取代可以在一个或多个位置, 优选在一至三个位置发生, 并且除非另有指示, 取代基独立地选自指定的选择项。

"药用盐"是指保留式 I 化合物的生物效率和性能的常规酸加成盐或碱加成盐, 并且是由适宜的无毒有机或无机酸或有机或无机碱形成的。酸加成盐的实例包括来自于无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸的那些盐, 和来自于有机酸如对甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸等的那些盐。碱加成盐的实例包括来自于钾、钠、铵和氢氧化季铵, 如氢氧化四甲铵的那些盐。术语"药用盐"还包含式[I]的多环化合物的前体药物或其相应的盐。

30 "药用", 如药用载体, 赋形剂, 前体药物等是指药理学上可以接受的

并且基本上对于给药特殊化合物的受试者是无毒的。

"药物活性代谢物"是指药学上可接受的并且有效的式[I]化合物的代谢产物。

术语"前体药物"是指式[I]的化合物,其可以在生理条件下或者通过溶解分解转变为任何一种式[I]化合物或转变为式[I]化合物的药用盐。前体药物在给受试者服用时可以是无活性的,但在活体内转变为活性的式[I]的化合物。

在一个优选的实施方案中,本发明包含式[I]的化合物,其中环 A 是可以被 R^1 和 R^2 取代的含氮的 5 或 6 元杂芳环。优选环 A 是吡啶、吡嗪、吡啶或嘧啶,并且更优选为吡啶环。

在一个优选的实施方案中,环 B 是任选被 R^3 、 R^4 和 R^5 取代的苯环、萘环、或含有(C1-C5)亚烷基二氧基的苯环。

在再一个优选的实施方案中,本发明包含式[I]的化合物,其中环 B 是苯环,萘环,或含有(C1-C5)亚烷基二氧基的苯环。更优选环 B 是苯环或苯并[1,3]间二氧杂环戊烯。最优选环 B 是苯环。

在一个优选的实施方案中,本发明包含式[I]的化合物,其中 R^1 和 R^2 中的一个为氢、(C1-C5)烷基或 $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$ 。更优选 R^1 和 R^2 中的一个为氢、 $-CH_3$ 或 $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

在另一个优选的实施方案中,本发明包含式[I]的化合物,其中 R^1 是氢且 R^2 为 $-CH_3$ 。

在另一个优选的实施方案中,本发明包含式[I]的化合物,其中 R^1 和 R^2 为氢。

在再一个优选的实施方案中,本发明包含式[I]的化合物,其中 X 为 O、N-OH 或 N-OCH₃。

在再一个优选的实施方案中,本发明包含式[I]的化合物,其中 -Y-Z-N(R^6)(R^7) 为 $-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 或 $-NH-CH_2CH_2-($ 吡咯烷-1-基 $)$ 。

在一个优选的实施方案中,本发明包含式[I]的化合物,其中 R^3 、 R^4 和 R^5 为氢,一个是氟且另两个是氢,一个是羟基且另两个是氢,一个是 OCH₃ 且另两个是氢,或者一个是氢,一个是羟基且第三个是 CH₃。

最优选本发明包含式[I]的多环化合物,其中 R^3 、 R^4 和 R^5 为氢, R^3 、

R⁴为氢且 R⁵为羟基, R³、R⁴为氢且 R⁵为 OCH₃, 或者 R³为氢, R⁴为甲基且 R⁵为羟基。

根据本发明优选的多环化合物如下:

- a) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- 5 b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- c) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- d) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-2-氟-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- e) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- f) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-乙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- 10 g) 3-烯丙氧基-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- h) 3-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- i) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1,3-二甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- j) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-茚并[1,2-a]菲-7-酮,
- k) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1,3-二氧杂-5,9-二氮杂-茚并[5,6-c]苻-7-
15 酮,
- l) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- m) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,10-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- n) 3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- o) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苻-7-
20 酮,
- p) 3-甲氧基-4-甲基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- q) 3-羟基-4-甲基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- 25 r) 3-甲氧基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- s) 3-甲氧基-6-(2-甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- t) 3-甲氧基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- u) 3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- v) 3-羟基-6-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮,
- 30 w) 6-[(2-二甲氨基-乙基)-甲基-氨基]-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-

酮,

x) 6-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

y) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

5 z) 6,11-二-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

aa) 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

10 bb) 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

cc) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

dd) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-8-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

15 ee) 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

ff) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮肟,

gg) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮 O-甲基-肟和

20 hh) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮 O-甲基-肟。

根据本发明进一步优选的多环化合物如下:

a) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

25 c) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

d) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

e) 3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

f) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮,

30 g) 3-羟基-4-甲基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-

7-酮

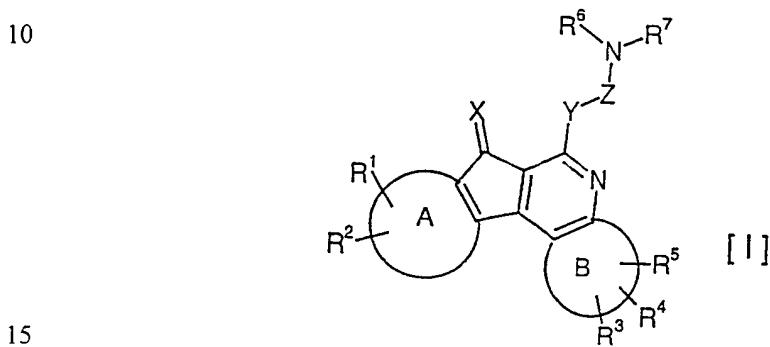
h) 3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮,

i) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮和

5 j) 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮。

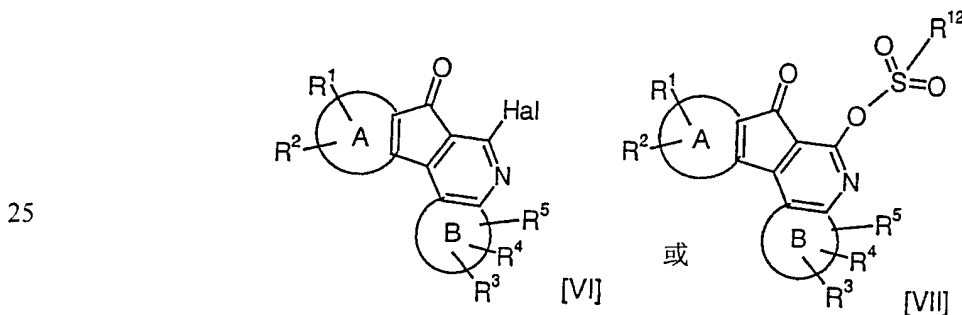
可以通过下面的方法制备本发明式[I]的多环化合物:

一种制备式[I]的多环化合物的方法:

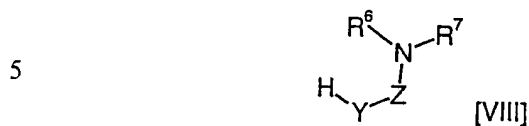


其中环 A、环 B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Y 和 Z 与上面所定义
的相同，并且 X 为 O，

20 该方法包含：用-Y-Z-N(R⁶)(R⁷)取代式[VI]化合物的-Hal 或式[VII]化合物的
的-OS(O₂)R¹²，



其中环 A、环 B、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 与上面所定义的相同；Hal 是卤素；且 R¹² 是(C1-C5)烷基、(C1-C5)卤代烷基，或芳基，这是通过使式[VI]或式[VII]的化合物与式[VIII]的化合物反应而进行的：

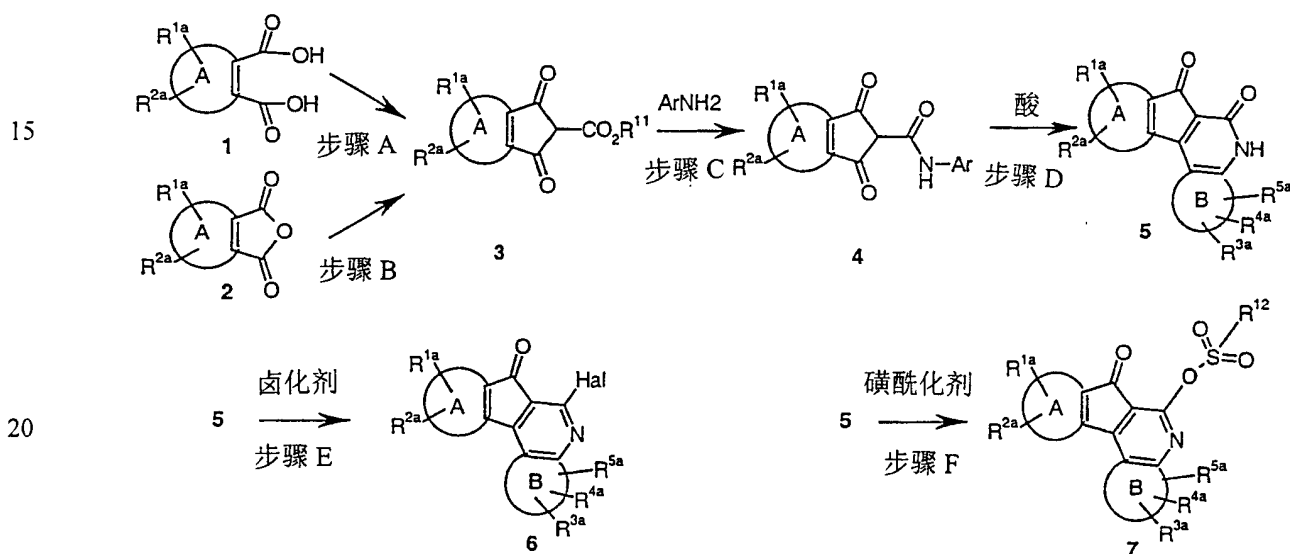


其中 R⁶、R⁷、Y 和 Z 与上面所定义的相同。

更详细地，可以如下制备本发明的化合物：

方法 1

10 可以根据下面的工艺流程 1 制备关键的中间体，化合物 6 和 7：
工艺流程 1：关键中间体的制备。



25 工艺流程 1 中的符号的定义如下。Hal 是卤素。R¹¹ 为(C1-C5)烷基，如甲基、乙基、丙基和丁基。R^{1a} 和 R^{2a} 分别是 R¹ 和 R²，或者是可以由本身已知的方法分别转变为 R¹ 和 R² 的保护的 R¹ 和保护 R²。R¹² 是(C1-C5)烷基如甲基、(C1-C5)卤代烷基如三氟甲基或芳基如对-甲基苯基和苯基。R^{3a}、R^{4a} 和 R^{5a} 分别与上面所定义的 R³、R⁴ 和 R⁵ 相同；或者保护的 R³、保护的 R⁴ 和保护 R⁵，其可以由本身已知的方法容易地转变为 R³、R⁴

30

和 R^5 。 $ArNH_2$ 为任选被 R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 取代的苯胺衍生物。环 A 和环 B 的定义与上面所述的相同。

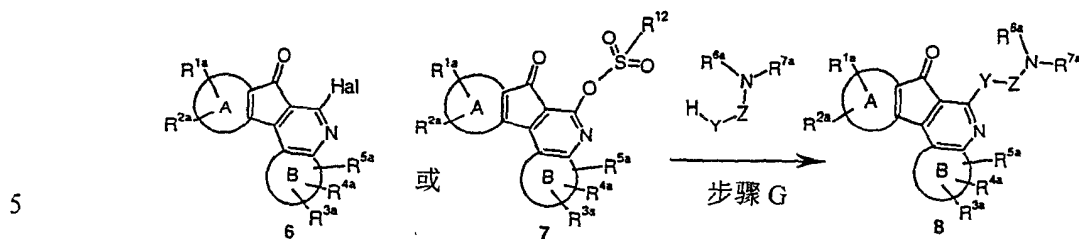
例如，典型地，二元羧酸 1 通过下面的方法转变为化合物 3：1)回流在乙酸酐中的化合物 1，2)然后在室温下，在乙酸酐中，用乙酰乙酸酯在碱如三乙胺存在下处理得到的酸酐(Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, 第 1221-1226 页, 1983)。还可以由二元羧酸酐 2，在室温下，在乙酸酐中，通过用乙酰乙酸酯和碱如三乙胺处理来制备化合物 3(Binder D., Monatshefte für Chemie, Vol. 105, 第 179-186 页, 1974)。通过在惰性溶剂如甲苯中加热化合物 3 和 $ArNH_2$ 得到化合物 4。反应温度为 $40^\circ C$ 至 $160^\circ C$ ，优选为 80 至 $110^\circ C$ 。通过在酸如多磷酸、三氟甲烷磺酸和磺酸中加热化合物 4，使酰胺 4 环化，得到多环内酰胺 5。由卤化剂如亚硫酸氯、亚硫酸溴、亚磷酸氯、氯化亚磷和溴化亚磷可以卤化化合物 5。本反应的优选温度为室温至回流的温度，并且最优选为 $50^\circ C$ 至 $110^\circ C$ 。由此，可以合成关键的中间体 6。通过用磺酰化剂如甲烷磺酰氯，苯磺酰氯，对甲苯磺酰氯和三氟甲烷磺酸酐处理化合物 5，可以使化合物 5 磺酰化。典型地，将化合物 5、磺酰化剂和相转移催化剂如溴化四丁基铵悬浮在有机溶剂如二氯甲烷和含有碱如氢氧化钠的水的混合物中，并且强力搅拌所述的混合物数小时至数天，通常搅拌过夜。

当化合物 6 的 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 中的一个为烷氧基如甲氧基时，可以由硫酸在 $160^\circ C$ 将此烷氧基断裂，得到羟基衍生物。可以由本身已知的方法进一步改性得到的苯酚基。例如，当分别用(C1-C5)烷基卤化物，芳基(C1-C5)烷基卤化物，(C3-C5)链烯基卤化物，(C4-C7)环烷基卤化物和(C3-C7)环烷基(C1-C5)烷基卤化物处理具有通式 6 的酚时，可以分别制备(C1-C5)烷氧基，芳基(C1-C5)烷氧基，(C3-C5)链烯氧基，(C4-C7)环烷氧基和(C3-C7)环烷基，(C1-C5)烷氧基衍生物。

如工艺流程 2 所示，可以由关键中间体 6 或 7，通过中间体 6 或 7 与 $HY-Z-N(R^{6a})(R^{7a})$ (各种胺、醇和硫醇)反应来合成活性多环化合物。Y 和 Z 的定义与上面所定义的相同，并且 R^{6a} 和 R^{7a} 定义如下。

方法 2

30 工艺流程 2：关键中间体的改性



工艺流程 2 中的符号的定义如下。Hal 是卤素。R¹² 是(C1-C5)烷基如甲基、(C1-C5)卤代烷基如三氟甲基或芳基如对-甲基苯基和苯基。R^{3a}、R^{4a}和 R^{5a}分别与上面所定义的 R³、R⁴和 R⁵相同；或者保护的 R³、保护的 R⁴和保护的 R⁵，其可以由本身已知的方法分别转变为 R³、R⁴和 R⁵。R^{6a}和 R^{7a}分别与上面所定义的 R⁶和 R⁷的相同；或者保护的 R⁶和保护的 R⁷，其可以由本身已知的方法分别容易地转变为 R⁶和 R⁷。环 A、环 B、Y 和 Z 的定义与上面所述的相同。

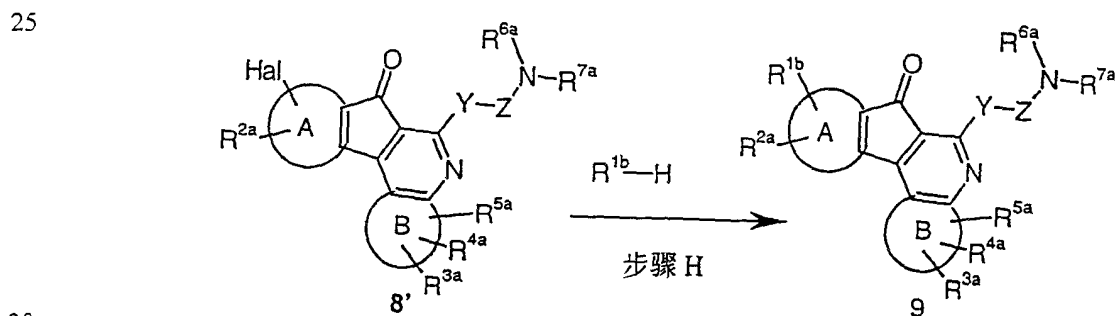
当 Y 为 N(R⁹)，其中 R⁹ 具有上面所定义的不同含义时，可以在溶剂如吡啶和 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中或者没有溶剂的条件下，用胺 HN(R⁹)Z-N(R^{6a})(R^{7a})处理关键中间体 6 或 7 而使关键中间体 6 和 7 胺化。优选本步骤的反应温度为 0°C 至 115°C，并且最优选为室温至 100°C。

当 Y 为 O 或 S 时，可以在溶剂如 DMF 中，用中间体 6 或 7 与 HY-Z-N(R^{6a})(R^{7a})在碱如 NaH 的存在下反应，使关键中间体 6 和 7 胺化。优选本步骤的温度为 -20°C 至 50°C，并且最优选为 0°C 至室温。

可以进一步由工艺流程 3 和/或工艺流程 4 所示的方法改性得到的活性多环化合物。

方法 3

工艺流程 3: 环 A 的进一步改性



工艺流程 3 中的符号的定义如下。化合物 8' 与在工艺流程 2 中的化合物 8 相同，其中 R^{1a} 是卤素。Hal 是卤素。 R^{1b} 是羟基、(C1-C5)烷氧基、氨基、单-(C1-C5)-烷基-氨基、二-(C1-C5)-烷基-氨基或-Y'-Z'-N(R^{6a})(R^{7a})基，其中 Y'和 Z'具有与上面所述相同的定义； R^{6a} 和 R^{7a} 分别与 R^6 和 R^7 的相同；或者为保护的 R^6 和保护的 R^7 ，其可以由本身已知的方法分别转变为 R^6 和 R^7 。 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 和 R^{5a} 分别与 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 相同；或者为保护的 R^2 、保护的 R^3 、保护的 R^4 和保护的 R^5 ，其可以由本身已知的方法分别转变为 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 。 R^{6a} 和 R^{7a} 分别与 R^6 和 R^7 相同；或者为保护的 R^6 和保护的 R^7 ，其可以由本身已知的方法分别转变为 R^6 和 R^7 。

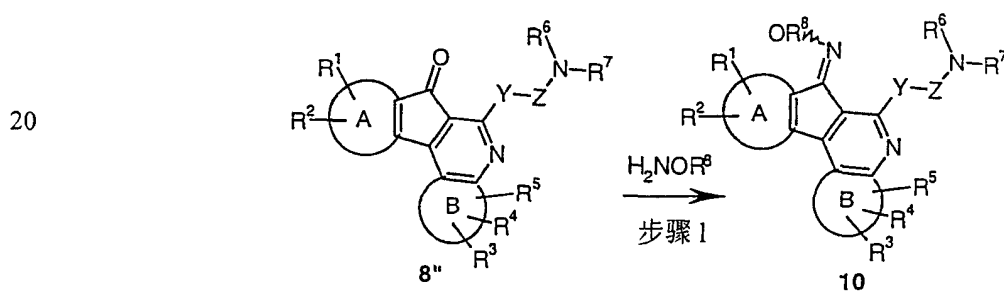
环 A、环 B、Y 和 Z 的定义与上面所述的相同。

当环 A 中的环氮原子的 α 位被卤素如氯取代时，如工艺流程 3 所示，此卤素还可以由实际上与工艺流程 2 中步骤 G 相同方法，通过各种取代基如羟基、(C1-C5)烷氧基、氨基、单-(C1-C5)-烷基胺、二-(C1-C5)-烷基胺或-Y'-Z'-N(R^{6a})(R^{7a})取代。

方法 4

可以进一步由工艺流程 4 中的方法改性多环化合物的环戊二烯部分。

工艺流程 4：环戊二烯环的改性



环 A、环 B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、Y 和 Z 具有上面所述的相同定义。

可以通过下面的方法改性环戊二烯部分的酮基：在典型地约 80°C 的高温下，在适宜的溶剂如吡啶中，在没有或有酸如盐酸、氢溴酸和乙酸的存在下，与肟或各种肟-醚($\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{R}^8$)反应。

可以典型地如下断开可以用于方法 1 至 3 的保护基：1)当由甲基或苄基醚保护酚基时，可以通过 BBR_3 处理或使用氢溴酸或硫酸的酸解断开保

护基，得到酚基，和 2)当由叔丁氧基羰基(Boc)保护氨基时，可以由酸如三氟乙酸断开保护基，得到氨基。

以本身是盐形成的常规方法，通过用酸处理由式[I]表示的化合物的游离碱，可以进行式[I]化合物的药用酸加成盐的制备。用于上面所述的方法的药用酸的实例是：无机酸(例如：盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸)和有机酸(例如：草酸、乙酸、甲酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、水杨酸、山梨酸、乳酸、甲磺酸)。此外，可以由本领域技术人员熟知的各种方法将式[I]的化合物转变为水合物或溶剂化物。

式[I]的多环化合物显示出对各种肿瘤细胞系强的抗肿瘤活性。此抗肿瘤活性显示式[I]的化合物及其药用盐可以是抗肿瘤制剂。

式[I]的多环化合物及其药用盐是非常强的细胞毒素剂。它们对各种包括结肠癌细胞系、非-小细胞肺癌细胞系、胰腺癌细胞系、胃癌细胞系等的细胞系是活性的。

因此，本发明的多环化合物用于治疗癌症。因而，本发明包含上面所述的化合物在用于制备治疗癌症的药剂中的应用，及包含上面所限定的多环化合物和药用载体的相应的药用组合物。

例如，它们用于治疗白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、肝细胞瘤、成胶质细胞瘤、卵巢癌、黑素瘤、肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、胃癌等。

可以如下用实验说明本发明的多环化合物的抗肿瘤活性。

抗肿瘤活性的测定

抗增生活性试验

向逐次稀释的 96-孔微型试验板接种肿瘤细胞的单一悬浮液。然后，在 5%的 CO₂ 气氛中于 37°C 温育试验板 4 天(2-3x10³ 个细胞/孔)。通过使用 WST-8 (Dojindo,Japan)测量单层中细胞生长的程度。根据产生控制生长 50% OD 的药物浓度计算所述多环化合物抗肿瘤细胞的 IC₅₀ 值。

表 1 中概括了式[I]的多环化合物对于 HCT116 细胞系(结肠直肠癌)的体外生长的抗肿瘤活性。

表 1 体外抗肿瘤活性

化合物 (ng/ml)	HCT116(结肠直肠癌) IC ₅₀
实施例 41: RO-79-2657, 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮	0.35
实施例 46: RO-79-4398, 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮	2.2
实施例 45: RO-79-4400, 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮	3.9
实施例 47: RO-79-3533, 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮	3.9
参考化合物: 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-7H-茚并[c]喹啉-7-酮	12

作为抗肿瘤制剂的参考化合物公开于 EP 0713870(1996)中。

通过大鼠静脉给药, 检验本发明的多环化合物的急性毒性(LD₅₀)。化合物的 LD₅₀ 值为 90 mg/Kg 以上。

对于临床应用, 式[I]的多环化合物、它们的前体药物或其盐的形式等可以单独给药, 但是通常根据适宜于特殊的应用和所需要的目的, 通过混合赋形剂, 粘合剂, 润滑剂, 崩解剂, 包衣材料, 乳化剂, 悬浮剂, 溶剂, 稳定剂, 吸收促进剂和/或软膏基质以配制的药用混合物给药。该混合物可以用于口服、注射、直肠或局部给药。

更详细地, 如早先提及的, 含有式[I]的化合物或其前体药物的药物也是本发明的目的, 同样的是这种药物的制备方法, 该方法包含: 将一种或多种式[I]的化合物和如果需要的一种或多种其它的治疗有用的物质制成盖仑制剂的给药形式。

该药物组合物可以口服给药, 例如, 以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬或软的明胶胶囊、溶液、乳液或悬浮液的形式口服给药。还可以例如

使用栓剂经直肠给药；例如使用软膏、乳油、凝胶或溶液局部或经皮给药；或者例如使用注射液肠胃外进行给药。

对于片剂、包衣片剂、糖衣丸或硬明胶胶囊的制备，可以将本发明的化合物与药学上惰性的、无机或有机赋形剂混合。适宜于片剂、糖衣丸或硬明胶胶囊的赋形剂实例包括：乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石或硬脂酸或其盐。

适宜于与软明胶胶囊一起使用的赋形剂包括例如，植物油，蜡，脂肪，半固体的或液体的多元醇等；但是，根据活性成分的性质，它还可以是软明胶胶囊根本不需要赋形剂的情况。

10 对于溶液和糖浆的制备，可以使用的赋形剂包括例如，水，多元醇，蔗糖，转化糖和葡萄糖。

对于注射液，可以使用的赋形剂包括例如，水，醇，多元醇，甘油和植物油。

对于栓剂和局部或经皮施用，可以使用的赋形剂包括例如，天然或硬化油，蜡，脂肪和半固体的或液体的多元醇。

该药物组合物还可以含有防腐剂，增溶剂，稳定剂，润湿剂，乳化剂，甜味剂，色素，添味剂，用于改变渗透压的盐，缓冲剂，包衣剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它治疗有用的试剂。

20 总之，口服给药的药物配方可以是颗粒剂，片剂，糖包衣片剂，胶囊，丸剂，悬浮液或乳液，其用于肠胃外注射，例如静脉注射，肌肉注射或皮下注射，可以以含有其它物质，例如盐或葡萄糖的无菌水溶液的形式使用，以使溶液是等渗的。还可以以栓剂或阴道栓剂的形式给药该抗肿瘤剂，或者它们可以以洗剂，溶液，乳膏，软膏或撒布粉的形式局部施用。

25 当由口服或胃肠外路线给药时，式[I]的多环化合物的日剂量浓度为 5 至 2,000mg/m²。因而根据需要，片剂或胶囊可以含有 5 mg 至 1,000 mg 的活性化合物用于单次或两次或多次给药。在任何情况下，实际的剂量可以根据具体患者的体重和反应确定。

30 下面的实施例举例说明用于制备本发明化合物的优选方法，其并不意欲限制本发明的范围。

实施例

实施例 1

5 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]-苝-7-酮的制备

a) 5,7-二氧化-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺的制备

将 5,7-二氧化-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯 (18 g)(Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, 第 1221-1226 页, 1983)、间-茴香胺 (17.7 ml)和乙酸(9 ml)悬浮在甲苯(1,000ml)中。将此混合物在氮气下回流 10 110 分钟。冷却反应混合物至室温, 并且通过抽吸收集沉淀物(ppt)。用甲苯和二氯甲烷洗涤沉淀物, 并且在减压下干燥, 得到褐色粉末(21.6 g)。ESI-MS: m/z 297 (MH^+); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.74 (3H,s), 6.54 (1H, dd, $J=8.5$ Hz, $J=2.5$ Hz), 7.00(1H, bd, $J=8.5$ Hz), 7.17 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.42(1H, 15 t-like, $J=$ 约 2.5 Hz), 7.73 (1H, d, 5 Hz), 8.71 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=5$ Hz), 10.65 (1H,brs)。

b) 3-甲氧基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-6,7-二酮和 3-甲氧基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-6,7-二酮的混合物的制备

在多磷酸(Merck: 150 g)中研磨上面得到的 5,7-二氧化-6,7-二氢-5H- 20 [2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺(11 g), 并且在氩气下于 110°C 搅拌混合物 2 小时。向冷却的混合物中加入冰(400 g)和氨水以调节至 pH 为 7。通过抽吸收集茶褐色的沉淀物, 并且用水清洗, 得到: 3-甲氧基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-6,7-二酮和 3-甲氧基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-6,7-二酮的混合物(9.85 g)。ESI-MS: m/z 279(MH^+)。

25 c) 6-氯-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮(实施例 1c-1)和 6-氯-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮(实施例 1c-2)的制备

将上面得到的 3-甲氧基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-6,7-二酮和 3-甲氧基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-6,7-二酮的混合物(8.77 g)悬浮在磷酰氯(359 g)中, 并且于 60°C 搅拌 3 天。在减压下蒸发掉过量的磷酰氯。用冰水和 30 饱和的碳酸氢钠处理剩余物, 以调节至 pH 约为 7。通过抽吸收集黑色的

沉淀物，并且用水清洗。由二氯甲烷-甲醇-三氟乙酸(200: 2: 1)和二氯甲烷-甲醇-三氟乙酸(200: 4: 1)展开的硅胶柱色谱纯化该沉淀物。此色谱产生两种黄色谱带。收集第一种谱带并且蒸发。用甲醇处理剩余物，得到更少极性的异构体(1.72 g)，6-氯-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(实施
5 例 1c-1)，为黄色粉末。收集第二种谱带并且蒸发。用甲醇处理剩余物，得到更多极性的异构体(1.86 g)，6-氯-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]-芴-7-酮(实施例 1c-2)，为黄色粉末。

6-氯-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(实施例 1c-1): ESI-MS: m/z 297 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.03 (3H, s), 7.47 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz),
10 7.54 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.78 (1H, d, J=9 Hz), 8.96 (1H, d, 4.5 Hz), 9.73 (1H, s)。

6-氯-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(实施例 1c-2): ESI-MS: m/z 297 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.02 (3H, s), 7.51 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz),
15 7.55 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.50 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.73 (1H, d, J=9 Hz), 8.93 (1H, s), 9.00 (1H, d, 4.5 Hz)。

d) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]-芴-7-酮的制备

将 6-氯-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(实施例 1c-1)(120 mg)悬浮在 N,N-二甲基乙二胺(50 ml)中，并且在氩气下于 55°C 搅拌混合物 4 小
20 时。蒸发掉 N,N-二甲基乙二胺，并且将剩余物溶解于二氯甲烷中。用水清洗溶液，并且用无水硫酸钠干燥。蒸发二氯甲烷至干燥。由二氯甲烷-甲醇-氨水(28%) = 400: 20: 1 和二氯甲烷-甲醇-氨水(25%) = 300: 20: 1 展开的硅胶柱色谱纯化该剩余物。得到所需要的产品，为微红色粉末。ESI-MS: m/z 349 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.41 (6H, s), 2.72 (2H, t, J=6 Hz), 3.82 (2H, q-like, J=约 6 Hz), 3.97(3H, s), 7.00 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.34 (1H, brt, J=约 5 Hz), 7.55 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, J=9 Hz), 8.81 (1H, d, 4.5 Hz), 9.27 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 2

30 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]-芴-7-酮的制备

以类似于实施例 1d 的方法，由实施例 1c-2 的化合物和 N,N-二甲基乙二胺开始，得到 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮。得到所需要的为微红色粉末的产品。EI-MS: m/z 348(M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.44 (6H, s), 2.77 (2H, t, J=6 Hz), 3.83 (2H, q-like, J=约 6 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 (1H, brt, J=约 5 Hz), 7.86 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 4.5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 3

3-甲氧基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]-芴-7-酮的制备

以类似于实施例 1d 的方法，由实施例 1c-1 的化合物和 1-(2-氨基乙基)吡咯烷开始，得到 3-甲氧基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基-氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮。得到所需要的为橙色粉末的产品。EI-MS : m/z 374(M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.85 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (2H, q-like, J=约 6 Hz), 3.96 (3H, s), 6.95 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 (1H, brt, J=约 5 Hz), 7.53 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 7.99 (1H, d, J=9 Hz), 8.79 (1H, d, 4.5Hz), 9.23(1H, brs)。

在实施例 4 至实施例 12 中所述的下面的化合物是由实施例 1c-2 的化合物和适宜的胺，以类似于实施例 1d 的方法制备的。

实施例 4

6-(3-二甲氨基-丙基氨基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]-芴-7-酮的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 N,N-二甲基-1,3-丙二胺制备。得到所需要的为蜡状固体的产品。ESI-MS: m/z 363(MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.89 (2H, 五重峰, J=7.0 Hz), 2.30 (6H, s), 2.46 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.71 (2H, dt, J=5.5Hz, 7.0 Hz), 3.94 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J=9.5 Hz, 2.5 Hz), 7.00 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.35 (1H, brt, J=5.5 Hz), 7.78 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 7.94 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.82 (1H, d, 4.5 Hz), 8.83 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 5

6-(2-二乙氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 N,N-二乙基-1,2-乙二胺制备。得到所需要的为微红色粉末的产品。EI-MS: m/z 376(M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.12 (6H, t, J=7 Hz), 2.64 (4H, q, J=7 Hz), 2.76 (2H, t, J=6 Hz), 3.69 (2H, q-like, J=约 6 Hz), 3.94 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.00 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.41 (1H, brt, J=约 5 Hz), 7.78 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 7.94 (1H, d, J=9 Hz), 8.79 (1H, d, 4.5 Hz), 8.83 (1H, d, J=1 Hz)。

10 实施例 6

3-甲氧基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 1-(2-氨基乙基)吡咯烷制备。得到所需要的为红色固体的产品。EI-MS:m/z 374(M⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.85 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.84 (2H, q-like, J=约 6 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.35 (1H, brt, J=约 5 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.06 (1H, d, J=9 Hz), 8.84 (1H, d, 5 Hz), 8.87 (1H, d, J=1 Hz)。

20 实施例 7

3-甲氧基-6-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]-苈-7-酮的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 N-(2-氨基乙基)吗啉(morpholine)制备。得到所需要的为红色固体的产品。EI-MS : m/z 390(M⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.58 (4H, m), 2.72 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (6H, m), 3.97 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.48 (1H, brt, J=约 5 Hz), 7.89 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.07 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 4.5 Hz), 8.89 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 8

30 6-[(2-二甲氨基-乙基)-甲基-氨基]-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮

的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 N,N,N'-三甲基乙二胺制备。得到所需要的为红色浆糊状的产品。EI-MS : m/z 362(M⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.34 (6H, s), 2.72 (2H, t-like, J=约 7 Hz), 3.27 (3H, s), 3.85 (2H, t-like J=约 7 Hz), 3.96 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.12 (1H, d, J=9 Hz), 8.81 (1H, d, 5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 9

10 3-甲氧基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 1-甲基哌嗪制备。得到所需要的为红色固体的产品。EI-MS : m/z 360(M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.40 (3H, s), 2.69 (2H, t-like, J=约 5 Hz), 3.75 (2H, t-like J=约 5 Hz), 3.98 (3H, s), 7.08 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.18 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 5 Hz), 8.89 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 10

20 6-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 N,N,2,2-四甲基-1,3-丙二胺制备。得到所需要的为红色固体的产品。ESI-MS: m/z 390 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.04 (6H, s), 2.33 (2H, s), 2.41 (6H, s), 3.61 (2H, d, J=5 Hz), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.01 (1H, d, J=9 Hz), 8.29 (1H, brt, J=5 Hz), 8.82 (1H, d, 5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 11

30 6-[2-(2-羟基-乙基氨基)-乙基氨基]-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 2-(2-氨基乙基氨基)乙醇制备。得到

所需要的为微红色粉末的产品。ESI-MS: m/z 365 (MH^+); 1H -NMR (MeOH- d_4): δ 3.08 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.21 (2H, m), 3.72 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.80 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5$ Hz)。

5

实施例 12

3-甲氧基-6-(2-甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 N-甲基乙二胺制备。得到所需要的为红色固体的产品。EI-MS: m/z 334(M^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.51 (3H, s),
10 2.94 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.82 (2H, d, $J=6$ Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.10 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.88(1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.84 (1H, d, 5 Hz), 8.87 (1H, d, $J=1$ Hz)。

实施例 13

15 3-甲氧基-6-[(哌啶-2-基甲基)-氨基]-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮的制备

a) 2-[(3-甲氧基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-6-基氨基)-甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

此化合物由实施例 1c-2 的化合物和 2-(氨甲基)-1-N-Boc-哌啶制备。得到所需要的为红色蜡状固体的产品。ESI-MS: m/z 475 (MH^+); 1H -
20 NMR($CDCl_3$): δ 1.39 (9H, s), 约 1.7 (6H, m), 2.99 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.05 (2H, br), 约 4.6 (1H, br), 6.95 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.06 (1H, br), 7.83 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 7.99 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.80 (1H, d, 5 Hz), 8.83 (1H, d, $J=1$ Hz)。

25 b) 3-甲氧基-6-[(哌啶-2-基甲基)-氨基]-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-7-酮的制备

在二氯甲烷(1 ml)和三氟乙酸(1 ml)的混合物中, 搅拌上面所得到的 2-[(3-甲氧基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]苻-6-基氨基)-甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(45 mg) 85 分钟。用二氯甲烷稀释混合物, 并且用碳酸氢钠溶液和水清洗。用无水硫酸钠干燥有机层, 并且蒸发, 得到微红色固体(32 mg)。
30 ESI-MS: m/z 375 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.2-1.7 (4H, m), 约 1.85 (2H, m),

约 2.4 (1H, br), 约 2.65 (1H, m), 约 2.9 (1H, m), 3.16 (1H, m), 约 3.65 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.92 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.21 (1H, brt, J=5.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 7.93 (1H, d, J=9 Hz), 8.79 (1H, d, 5 Hz), 8.82 (1H, d, J=1 Hz)。

5

实施例 14

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5, 11-二氮杂-苯并[c]-苈-7-酮的制备

10 a) 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[1]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺的制备

将 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[1]4-氮茛-6-羧酸乙酯(100 mg)(D. Binder, Monatshefte für Chemie, Vol. 105, 第 179-186 页, 1974), 间-茴香胺(0.124 ml) 和乙酸(0.052 ml) 悬浮在甲苯(5ml)中。将此混合物在氮气下回流 2 小时。冷却反应混合物至室温, 并且通过抽吸收集沉淀物。用甲苯和二氯甲烷
15 洗涤沉淀物, 并且在减压下干燥, 得到褐色粉末(112 mg)。ESI-MS: m/z 297(MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 7.04 (1H, bd, J=8.5 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.38 (1H, dd, J=7.0 Hz, 4.5 Hz), 7.44 (1H, t-like, 2.5 Hz), 7.70 (1H, dd, J=7.0 Hz, 1.5 Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1.5 Hz), 10.79 (1H, s)。

20 b) 3-甲氧基-5H-5, 8-二氮杂-苯并[c]苈-6,7-二酮和 3-甲氧基-5H-5,11-二氮杂-苯并[c]苈-6,7-二酮混合物的制备

在多磷酸(Merck: 2.5 g)中研磨上面得到的 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[1]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺(87 mg), 并且在氩气下于 120°C 搅拌混合物 2 小时。向冷却的混合物中加入冰水(25 ml)和碳酸氢钠溶液以
25 调节至 pH 7。通过抽吸收集茶褐色的沉淀物, 并且用水清洗, 得到: 3-甲氧基-5H-5, 8-二氮杂-苯并[c]苈-6,7-二酮和 3-甲氧基-5H-5,11-二氮杂-苯并[c]苈-6,7-二酮的混合物(51 mg)。ESI-MS: m/z 279(MH⁺)。

c) 6-氯-3-甲氧基-5,11-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮(实施例 14c-1)和 6-氯-3-甲氧基-5,8-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮(实施例 14c-2)的制备

30 将上面得到的 4-甲氧基-5H-5, 8-二氮杂-苯并[c]苈-6,7-二酮和 4-甲氧

基-5H-5,11-二氮杂-苯并[c]苝-6,7-二酮的混合物(54 mg)和 DMF(0.1 ml)悬浮在磷酸氯(2 ml)中, 并且回流 3 小时。在减压下蒸发掉过量的磷酸氯。用水和饱和的碳酸氢钠处理剩余物, 以调节至 pH 约为 7。通过抽吸收集橙色的沉淀物, 并且用水清洗。由二氯甲烷-甲醇(200: 1)和二氯甲烷-甲醇 (200: 2)展开的硅胶柱色谱纯化该沉淀物。此色谱产生两种黄色谱带。收集第一种谱带并且蒸发, 得到更少极性的异构体(11.3 mg), 6-氯-3-甲氧基-5,11-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮(实施例 14c-1), 为黄色粉末。收集第二种谱带并且蒸发, 得到更多极性的异构体(20.3 mg), 6-氯-3-甲氧基-5,8-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮(实施例 14c-2), 为黄色粉末。

10 6-氯-3-甲氧基-5,11-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮(实施例 14c-1): ESI-MS: m/z 297 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$ -MeOH- d_4 = 2: 1): δ 4.04 (3H, s), 约 7.4 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 5.0 Hz), 8.06 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 2.0 Hz), 8.84 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 2.0 Hz), 9.34 (1H, m)。

15 6-氯-3-甲氧基-5, 8-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮(实施例 14c-2): ESI-MS: m/z 297(MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$ -MeOH- d_4 = 2: 1): δ 4.05 (3H, s), 约 7.45 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 5.0 Hz), 8.41 (1H, m), 8.61 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 2.0 Hz), 8.77 (1H, dd, $J=5.0$ Hz, 2.0 Hz)。

d) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5, 11-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮的制备

20 以类似于实施例 1-d 的方法, 由 6-氯-3-甲氧基-5,11-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮(实施例 14c-1)和 N,N-二甲基乙二胺开始, 制备所需要的产品。得到为橙色固体的产品。ESI-MS: m/z 349 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.37 (6H, s), 2.67 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.79 (2H, dt, $J=5.5$ Hz, 6.5 Hz), 3.96 (3H, s), 6.96 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.25 (1H, brt, $J=$ 约 5.5 Hz), 7.28 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.85 (1H, dd, $J=7.5$ Hz, 1.5 Hz), 8.67 (1H, dd, 4.5 Hz, 1.5 Hz), 8.96 (1H, d, $J=9$ Hz)。

实施例 15

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5, 8-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮的制备

30 以类似于实施例 1d 的方法, 由实施例 14c-2 的化合物和 N,N-二甲基

乙二胺开始, 得到 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5, 8-二氮杂-苯并[c] 芴-7-酮。得到所需要的为橙色固体的产品。ESI-MS: m/z 349 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.37 (6H, s), 2.68 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.81 (2H, dt, $J=5.5$ Hz, 6.5 Hz), 3.97 (3H, s), 6.95 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.32 (1H, brt, $J=$ 约 5.5 Hz), 7.37 (1H, dd, $J=5.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.99 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.25 (1H, dd, 8.0 Hz, 1.5 Hz), 8.67 (1H, d, $J=1.5$ Hz)。

实施例 16

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-2-氟-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的
10 制备

a) 6-氯-2-氟-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

以类似于实施例 1a-1c 的方法, 由 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯(Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, 第 1221-1226 页, 1983)和 4-氟-3-甲氧基苯胺开始, 得到 6-氯-2-氟-3-甲氧基-
15 5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮。得到所需要的为褐色粉末的产品。ESI-MS: m/z 315 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 4.11 (3H, s), 7.58 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=11$ Hz), 9.01 (1H, brs), 9.06 (1H, brs)

b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-2-氟-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮
的制备

以类似于实施例 1d 的方法, 由上面得到的 6-氯-2-氟-3-甲氧基-5,9-二
20 氮杂-苯并[c]芴-7-酮和 N,N -二甲基乙二胺制备此化合物。得到所需要的
为微红色粉末的产品。ESI-MS: m/z 375 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.36(6H,
s), 2.65 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.76 (2H, 类似四重峰, $J=$ 约 6 Hz), 4.05 (3H, s), 7.16
(1H, d, $J=8$ Hz), 7.31 (1H, brt, $J=$ 约 5 Hz), 7.74 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 7.80 (1H, dd,
25 $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.86 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=1$ Hz)

实施例 17

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1, 3-二甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]-芴-7-酮的
制备

30 a) 6-氯-1, 3-二甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

以类似于实施例 1a-1c 的方法, 由 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯(Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, 第 1221-1226 页, 1983)和 3,5-二甲氧基苯胺开始, 得到 6-氯-1,3-二甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-7-酮。得到所需要的为褐色粉末的产品。ESI-MS: m/z 327 (MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.01 (3H, s), 4.14 (3H, s), 6.72 (1H, d, J=2 Hz), 7.10 (1H, d, J=2 Hz), 8.54 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.96 (1H, brs), 8.99 (1H, d, J=5.5 Hz)。

b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1,3-二甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-7-酮的制备

以类似于实施例 1d 的方法, 由上面得到的 6-氯-1,3-二甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-7-酮和 N,N-二甲基乙二胺制备此化合物。得到所需要的为微红色粉末的产品。ESI-MS: m/z 379 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.34 (6H, s), 2.63 (2H, t, J=6 Hz), 3.75 (2H, 类似四重峰, J=约 6Hz), 3.94 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.28 (1H, d, J=2 Hz,), 6.71 (1H, d, J=2 Hz), 7.62 (1H, brt, J=约 6 Hz), 8.17 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.77 (1H, d, J=5 Hz), 8.80 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 18

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]茛-7-酮

a) 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-酰胺的制备

将 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯(975 mg)(Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, 第 1221-1226 页, 1983), 3-甲氧基-2-甲基-苯胺(750 mg)和乙酸(0.4ml)悬浮在甲苯(30ml)中。将此混合物在氮气下回流 1 小时。冷却反应混合物至室温, 并且通过抽吸收集沉淀物。用甲苯和二氯甲烷洗涤沉淀物, 并且在减压下干燥, 得到橙色粉末(1.1 g)。ESI-MS: m/z 311 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆ + 三乙胺(1 当量)): δ 2.18 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.60 (1H, d, J=8 Hz), 7.05 (1H, t, J=8 Hz), 7.32 (1H, dd, J=4.5 Hz, J=1 Hz), 7.99 (1H, d, J=8 Hz), 8.50 (1H, d, J=1 Hz), 8.71 (1H, d, J= 4.5 Hz), 10.6 (1H, s)。

b) 3-甲氧基-4-甲基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 3-甲氧基-4-甲基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮混合物的制备

在多磷酸(Merck: 10 g)中研磨上面得到的 5,7-二氧化-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-酰胺(1 g), 并且在氩气下于 120°C 5 搅拌混合物 2 小时。向冷却的混合物中加入冰(400 g)和氨水以调节至 pH 7。通过抽吸收集茶褐色的沉淀物, 并且用水清洗, 得到: 3-甲氧基-4-甲基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 3-甲氧基-4-甲基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮的混合物(860 mg)。ESI-MS: m/z 293(MH⁺)。

c) 甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯(实施例 18c-1)和甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯(实施例 18c-2)的制备

将上面得到的 3-甲氧基-4-甲基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 3-甲氧基-4-甲基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮的混合物(688 mg)、对甲苯磺酰氯(718 mg)、溴化四丁基铵(1.38 g)、0.025 摩尔的氢氧化钠溶液 15 (140 ml)和二氯甲烷(280 ml)于室温下强力搅拌 22 小时。分离有机层, 并且用二氯甲烷(80 ml)萃取水层。在减压下蒸发合并的有机层。用甲醇(150 ml)研磨剩余物, 得到褐色粉末。由二氯甲烷-甲醇-三氟乙酸(300: 1)展开的硅胶柱色谱纯化该粉末。此色谱产生两种黄色谱带。收集第一种谱带并且蒸发。用甲醇处理剩余物, 得到更少极性的异构体(300 mg), 甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯(实施例 20 18c-1), 为黄色粉末。收集第二种谱带并且蒸发。用甲醇处理剩余物, 得到更多极性的异构体(250 mg), 甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯(实施例 18c-2), 为黄色粉末。

甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯(实施例 25 18c-1): ESI-MS: m/z 447 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.40 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.39 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J=9 Hz), 7.66 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.09 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.32 (1H, d, J=9 Hz), 8.90 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.42 (1H, d, J=1 Hz)。

甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯 30 (实施例 18c-2): ESI-MS: m/z 447 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.43 (3H, s),

2.48 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.98 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.09 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.32 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.93 (1H, d, J=5 Hz), 8.99 (1H, d, J=1 Hz)。

5 d) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

将甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-6-基酯(实施例 18c-1) (25 mg)悬浮在 N,N-二甲基乙二胺(0.5 ml)中, 并且于 80°C 搅拌混合物 1 小时。用二氯甲烷稀释混合物, 并且用饱和氯化铵溶液和水清洗。用无水硫酸钠干燥有机层, 并且蒸发至干燥。由二氯甲烷-
10 甲醇=50: 1 和二氯甲烷-甲醇=10: 1 展开的硅胶柱色谱纯化该剩余物。得到所需要的产品, 为微红色粉末(21 mg)。ESI-MS: m/z 363 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.36 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.66 (2H, t, J= 6.5 Hz), 3.82 (2H, 类似四重峰, J=约 6.5 Hz), 4.02 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9 Hz), 7.18 (1H, brt, J=约 5.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, J=9 Hz), 8.80 (1H, d, J=4.5
15 Hz), 9.27 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 19

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

20 以类似于实施例 18d 的方法, 由实施例 18c-2 的化合物和 N, N-二甲基乙二胺开始, 得到 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 363 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.35 (6H, s), 2.52(3H, s), 2.66 (2H, t, J= 6.5 Hz), 3.81 (2H, 类似四重峰, J=约 6.5 Hz), 4.01 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=9 Hz), 7.20
25 (1H, brt, J=约 6 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, J=9 Hz), 8.84 (1H, d, J=5 Hz), 8.85 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 20

30 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1,2,3-三甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

a) 甲苯-4-磺酸 1,2,3-三甲氧基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-6-基酯的制备

以类似于实施例 18a-18c 的方法, 由 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯(Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust.J. Chem. , Vol. 36, 第 1221-1226 页, 1983)和 3,4,5-三甲氧基苯胺开始, 得到甲苯-4-磺酸 1,2,3-三甲氧基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-6-基酯。得到所需要的产品, 为橙色粉末。ESI-MS: m/z 493 (MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$): δ 2.50 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.27 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.13 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.90 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=1$ Hz)。

b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1,2,3-三甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-7-酮的制备

以类似于实施例 18d 的方法, 由上面得到的甲苯-4-磺酸 1,2,3-三甲氧基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-6-基酯和 N,N -二甲基-乙二胺制备此化合物。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 409 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.36 (6H, s), 2.64 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.76 (2H, 类似四重峰, J 约 6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.55 (1H, brt, J 约 6 Hz), 8.38 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.82 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.83 (1H, s)。

实施例 21

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-茛并[1,2-a]菲-7-酮的制备

a) 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸萘-1-基酰胺的制备

以类似于实施例 1a 的方法, 由 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯和萘-1-基酰胺开始, 得到 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸萘-1-基酰胺。得到所需要的产品, 为浅棕色粉末。ESI-MS: m/z 317 (MH^+); 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ 7.38-7.67 (5H, m), 7.91 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.54 (1H, dd, $J=1.1$ Hz, 7.6 Hz), 8.57 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 8.75 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 11.61 (1H, brs)。

b) 5H-5,9-二氮杂-茛并[1,2-a]菲-6,7-二酮和 5H-5,10-二氮杂-茛并[1,2-a]菲-6,7-二酮混合物的制备

以类似于实施例 1b 的方法, 由实施例 21a 的化合物开始, 得到 5H-5,9-

二氮杂-茛并[1,2-a]菲-6,7-二酮和 5H-5,10-二氮杂-茛并[1,2-a]菲-6,7-二酮混合物，为茶褐色固体。ESI-MS: m/z 299(MH^+)。

c) 甲苯-4-磺酸 7-氧代-7H-5,9-二氮杂-茛并[1,2-a]菲-6-基酯的制备

以类似于实施例 18c 的方法，由实施例 21b 的化合物开始，得到甲苯
5 -4-磺酸 7-氧代-7H-5,9-二氮杂-茛并[1,2-a]菲-6-基酯，为黄色粉末。ESI-MS:
 m/z 453 (MH^+); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.59 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.75-7.93 (2H,
m), 8.06 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.42
(1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.99 (1H, s),
9.04 (1H, d, $J=4.9$ Hz)。在 DMSO- d_6 中，甲基的峰与溶剂的峰重叠。

10 d) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-茛并[1,2-a]菲-7-酮的制备

以类似于实施例 18d 的方法，由实施例 21c 的化合物和 N,N-二甲
基乙二胺开始，得到 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-茛并[1,2-a]菲-7-
酮。得到所需要的产品，为微红色粉末。ESI-MS: m/z 369 (MH^+); 1H -NMR
($CDCl_3$): δ 2.41 (6H, s), 2.74 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.95 (2H, q-like $J=6.3$ Hz), 7.42
15 (1H, brt, $J=6.3$ Hz), 7.58-7.84 (4H, m), 7.95 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.01 (1H, d,
 $J=8.9$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 9.13 (1H, d, $J=7.9$
Hz)。

实施例 22

20 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1,3-二氧杂-5,9-二氮杂-茛并[5,6-c]芬-7-酮的
制备

a) 甲苯-4-磺酸 7-氧代-7H-1,3-二氧杂-5,9-二氮杂-茛并[5,6-c]芬-6-基酯
的制备

以类似于实施例 18a-18c 的方法，由 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮
25 茛-6-羧酸乙酯(Robin D.Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem. , Vol. 36, 第
1221-1226 页, 1983)和 3,4-(亚甲二氧基)苯胺开始，得到甲苯-4-磺酸 7-氧
代-7H-1,3-二氧杂-5,9-二氮杂-茛并[5,6-c]芬-6-基酯。得到所需要的产品，
为黄色粉末。ESI-MS: m/z 447 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.49 (3H, s), 6.26
(2H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.66 (2H, s), 7.92 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.11 (2H, d,
30 $J=8.5$ Hz), 8.93 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.99 (1H, brs)。

b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-1, 3-二氧杂-5,9-二氮杂-茚并[5,6-c]芴-7-酮的制备。

以类似于实施例 18d 的方法, 由上面得到的甲苯-4-磺酸 7-氧代-7H-1,3-二氧杂-5,9-二氮杂-茚并[5,6-c]芴-6-基酯和 N,N-甲基乙二胺制备此化合物。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 363 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.39(6H, s), 2.68 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.78 (2H, 类似四重峰, $J=$ 约 6 Hz), 6.12 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.23 (1H, brt, $J=$ 约 6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.83 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.86 (1H, s)。

10 实施例 23

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲基硫烷基 (sulfanyl) -5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

a) 甲苯-4-磺酸 3-甲基硫烷基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]-芴-6-基酯的制备

以类似于实施例 18a-18c 的方法, 由 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茚-6-羧酸乙酯(Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem. , Vol. 36, 第 1221-1226 页, 1983)和 3-(甲硫基)苯胺开始, 得到甲苯-4-磺酸 3-甲基硫烷基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯。得到所需要的产品, 为黄色粉末。ESI-MS: m/z 449 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.50 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.43 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2 Hz), 7.72 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.14 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.99 (1H, d, $J=1$ Hz)。

b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲基硫烷基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

以类似于实施例 18d 的方法, 由上面得到的甲苯-4-磺酸 3-甲基硫烷基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯和 N,N-二甲基乙二胺制备此化合物。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 365 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.37 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.78 (2H, 类似四重峰, $J=$ 约 6 Hz), 7.16 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2 Hz), 7.35 (1H, brt, $J=$ 约 5 Hz), 7.41 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.00 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.85 (1H, d,

J=5 Hz), 8.87 (1H, d, J=1 Hz)。

实施例 24

3-甲氧基-4-甲基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮的制备

以类似于实施例 18d 的方法, 由甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-6-基酯(实施例 18c-1)和 1-(2-氨基乙基)吡咯烷制备此化合物。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 389 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.86 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.72 (4H, m), 2.90 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.89 (2H, 类似四重峰, J=约 6.5 Hz), 4.02 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9 Hz), 7.18 (1H, brt, J=约 5 Hz), 7.54 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.80 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.27 (1H, brs)。

实施例 25

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮的制备

a) 3-甲基-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯的制备

将 6-甲基-吡啶-3,4-二羧酸 (440 mg)(Emil J. Moriconi and Francis A. Spano, J. Am. Chem. Soc., Vol. 86, 第 38-46 页, 1964)悬浮在乙酸酐 (10 ml)中, 并且将混合物回流 10 分钟。于室温向混合物中滴加乙酰乙酸乙酯(0.325 ml)和三乙胺(0.745 ml), 并且搅拌混合物过夜。将混合物浓缩至干燥, 并且由二氯甲烷和二氯甲烷-甲醇(15: 1)展开的硅胶柱色谱纯化。得到所需要的化合物, 为暗红色油状物, 其含有 1 当量的三乙胺。ESI-MS: m/z 234 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.26-1.38 (15H, m), 2.63 (3H, s), 3.28 (6H, q, J=3.3 Hz), 4.22 (2H, q, J=4.2 Hz), 7.29(1H, s), 8.58 (1H, s)。

b) 3-甲基-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺的制备

以类似于实施例 1a 的方法, 由实施例 25a 的化合物, 得到 3-甲基-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺。得到所需要的产品, 为浅黄红色粉末。ESI-MS: m/z 311 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ

2.54 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.51 (1H, ddd, J=8.3 Hz, 2.3 Hz, 1.0 Hz), 6.99 (1H, ddd, J=7.9 Hz, 1.98 Hz, 1.0 Hz), 7.13 (1H, t-like, J=7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J=1 Hz), 7.41 (1H, t-like, J=2.3 Hz), 8.35 (1H, d, J=1.0 Hz), 10.80(1H, s)。

c) 3-甲氧基-9-甲基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 3-甲氧基-10-甲基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮混合物的制备

以类似于实施例 1b 的方法, 由实施例 25b 的化合物开始, 得到 3-甲氧基-9-甲基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 3-甲氧基-10-甲基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮的混合物, 为暗褐色固体: ESI-MS: m/z 293(MH⁺)。

d) 甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-9-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯的制备

以类似于实施例 18c 的方法, 由实施例 18c 的化合物开始, 得到甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-9-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯。得到所需要的产品, 为黄色粉末。ESI-MS: m/z 447 (MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.48 (3H, s), 2.71 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.35-7.38 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.49 (1H, s), 8.13 (2H, d, J=5.9 Hz), 8.29 (1H, d, J=6.8 Hz), 9.24 (1H, s)。

e) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

以类似于实施例 18d 的方法, 由实施例 25d 的化合物和 N,N-二甲基乙二胺开始, 得到 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 363 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.35 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.68 (3H, s), 3.77 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.9 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.31 (1H, brt, J=约 6 Hz), 7.40 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.9 Hz), 9.10(1H, s)。

实施例 26

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-8-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

a) 1-甲基-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯的制备

以类似于实施例 25a 的方法, 由 2-甲基吡啶-3,4-二羧酸(Emil J. Moriconi and Francis A. Spano, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 86, 第 38-46 页, 1964) 开始, 得到 1-甲基-5,7-二氧化-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯。得到所需要的产品, 为红橙色粉末。ESI-MS: m/z 234 (MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$): δ 1.35 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.81 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=4.6$ Hz)。

b) 1-甲基-5, 7-二氧化-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺的制备

以类似于实施例 1a 的方法, 由实施例 26a 的化合物开始, 得到 1-甲基-5,7-二氧化-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺。得到所需要的产品, 为橙色粉末。ESI-MS: m/z 311 (MH^+); 1H -NMR(DMSO- d_6): δ 2.88 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 8.3 Hz), 7.41 (1H, brs), 7.70 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 10.62 (1H, s)。

c) 3-甲氧基-8-甲基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-6,7-二酮和 3-甲氧基-11-甲基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]茛-6,7-二酮混合物的制备

以类似于实施例 1b 的方法, 得到 3-甲氧基-8-甲基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-6,7-二酮和 3-甲氧基-11-甲基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]茛-6,7-二酮的混合物, 为暗褐色固体。ESI-MS: m/z 293(MH^+)。

d) 甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-8-甲基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-6-基酯的制备

以类似于实施例 18c 的方法, 由 26c 的化合物开始, 得到甲苯-4-磺酸 3-甲氧基-8-甲基-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-6-基酯, 为黄色粉末。ESI-MS: m/z 447 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.49 (3H, s), 2.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.00-7.38 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.15 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=4.9$ Hz)。

e) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-8-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]茛-7-酮的制备

以类似于实施例 18d 的方法, 由 26d 的化合物和 N,N -二甲基乙二胺开始, 得到 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-8-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]

芴-7-酮。得到所需要的产品，为微红色粉末。ESI-MS: m/z 363 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.36 (6H, s), 2.64 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.78 (2H, q-like, $J=6.3$ Hz), 3.96 (3H, s), 6.97 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 9.2 Hz), 7.09 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.39 (1H, brt, $J=$ 约 6 Hz), 7.75 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=4.9$ Hz)。

实施例 27

11-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

10 a) 1-氯-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯的制备

以类似于实施例 25a 的方法，由 2-氯-吡啶-3,4-二羧酸(Florence Mongin, Francois Trecourt and Guy Queguiner, Tetra-hedron Lett., Vol. 40, 第 5483-5486 页, 1999)开始，得到 1-氯-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯。得到所需要的产品，为黄色粉末。ESI-MS: m/z 254 (MH^+); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.18 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 4.02 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=4.3$ Hz)。

b) 1-氯-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺的制备

以类似于实施例 1a 方法，由实施例 27a 的化合物开始，得到 1-氯-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺。得到所需要的产品，为黄橙色粉末。ESI-MS: m/z 331 (MH^+); 1H -NMR(DMSO- d_6): δ 3.74 (3H, s), 6.52 (1H, dd, $J=1.7$ Hz, 7.9 Hz), 7.03 (1H, brd, $J=8.9$ Hz), 7.15 (1H, t-like, $J=7.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 7.41 (1H, t-like, $J=1.7$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 10.70 (1H, s)。

25 c) 11-氯-3-甲氧基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 8-氯-3-甲氧基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮混合物的制备

以类似于实施例 1b 的方法，由实施例 27b 的化合物开始，得到 11-氯-3-甲氧基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 8-氯-3-甲氧基-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮的混合物，为暗褐色固体。ESI-MS: m/z 313(MH^+)。

d) 甲苯-4-磺酸 11-氯-3-甲氧基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯的制备

以类似于实施例 18c 的方法, 由实施例 27c 的化合物开始, 得到甲苯-4-磺酸 11-氯-3-甲氧基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯, 为黄色粉末。ESI-MS: m/z 467 (MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$): δ 2.49 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.32 (1H, dd, $J=2.3$ Hz, 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 8.12 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 9.20 (1H, d, $J=9.2$ Hz)。

e) 11-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

向在二氯甲烷(4 ml)中的 N,N -二甲基乙二胺(1 ml)溶液中加入 11-氯-3-甲氧基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯(实施例 27d)(100 mg), 并且在 N_2 下搅拌混合物过夜。用饱和氯化铵水溶液清洗该溶液, 并且用无水硫酸钠干燥, 并且蒸发至干燥。通过由二氯甲烷-甲醇=50: 1 和二氯甲烷-甲醇=9: 1 展开的硅胶柱色谱纯化剩余物。得到所需要的产品, 为暗红色粉末。ESI-MS: m/z 383 (MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$): δ 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.78 (2H, q-like, $J=6.3$ Hz), 3.97 (3H, s), 6.93 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 9.6 Hz), 7.05 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=4.3$ Hz), 8.60 (2H, d, $J=4.3$ Hz), 8.98 (1H, d, $J=9.6$ Hz)。

实施例 28

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-11-甲氨基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

向在二氯甲烷(1 ml)中的甲胺(1 ml, 40%于甲醇中)溶液中加入 11-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(实施例 27e)(5.7 mg), 并且在密封管中于 $50^\circ C$ 搅拌混合物两天。用二氯甲烷稀释溶液, 用饱和氯化铵水溶液清洗, 用无水硫酸钠干燥, 并且蒸发至干燥。由二氯甲烷-甲醇=4: 1 展开的硅胶薄层色谱纯化剩余物。得到所需要的产品, 为暗红色粉末(1.8 mg)。ESI-MS: m/z 378 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.44 (6H, s), 2.77 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.14 (3H, d, $J=4.9$ Hz), 3.82 (2H, q-like, $J=6.3$

Hz), 3.96 (3H, s), 4.85 (1H, brq, J=约 5 Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.30 (1H, brt, J=约 6 Hz), 8.34 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.41 (1H, d, J=4.3 Hz)。

5 实施例 29

6,11-二-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

将 11-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮(实施例 27e)(23 mg)悬浮在 N,N-二甲基乙二胺(2.0 ml)中, 并且在氮气气氛下, 于 60°C 搅拌混合物过夜。用二氯甲烷稀释溶液, 用饱和氯化铵水溶液清洗, 用无水硫酸钠干燥, 并且蒸发至干燥。由二氯甲烷-甲醇-25%氨水溶液=100: 5:1 展开的硅胶薄层色谱纯化剩余物。得到所需要的产品, 为暗红色粉末(17 mg)。ESI-MS: m/z 435 (MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.27 (6H, s), 2.34 (6H, s), 2.60-2.66 (4H, m), 3.60 (2H, q-like, J=6.6 Hz), 3.75 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.96(3H, s), 5.76 (1H, brt, J=约 6 Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.6 Hz, 9.6 Hz), 6.92 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.36(1H, brt, J=约 6 Hz), 8.37 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.49 (1H, d, 9.6 Hz)。

实施例 30

20 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

以类似于实施例 29 的方法, 由实施例 27e 的化合物开始, 得到 11-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-5,10-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮, 为暗红色粉末。ESI-MS: m/z 477 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.10 (6H, s), 1.85 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.42 (2H, d, J=4.0 Hz), 3.77 (2H, q-like, J=5.6 Hz), 3.95 (3H, s), 6.85-6.89 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.32 (1H, brt, J=5.6 Hz), 7.99 (1H, brt, J=4.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.61 (1H, d, J=9.2 Hz)。

30 实施例 31

11-(3-二甲氨基-2, 2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

a) 甲苯-4-磺酸 11-氯-3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯的制备

5 以类似于实施 18a-18c 的方法, 由 1-氯-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯(27a)和 3-甲氧基-2-甲基-苯胺开始, 得到甲苯-4-磺酸 11-氯-3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯。得到所需要的产品, 为橙色粉末。ESI-MS: m/z 481 (MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$): δ 2.40 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.39 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=10$ Hz),
10 7.64 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 8.07 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 9.17 (1H, d, $J=10$ Hz)。

b) 11-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

以类似于实施例 27e 的方法, 由上面得到的甲苯-4-磺酸 11-氯-3-甲氧基-4-甲基-7-氧代-7H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯和 N,N -二甲基乙二胺
15 制备此化合物。得到所需要的产品, 为褐色粉末。ESI-MS: m/z 397 (MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$): δ 2.36 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.82 (2H, 类似四重峰, $J=$ 约 6 Hz), 4.02 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.37 (1H, brt, $J=$ 约 5 Hz), 7.52 (1H, d, $J=4.5$ Hz),
20 8.58 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 8.95 (1H, d, $J=9.5$ Hz)。

c) 11-(3-二甲氨基-2, 2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲基-氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

以类似于实施例 29 的方法, 由上面得到的 11-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-甲氧基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮和 N,N -2,2-四甲基-1,3-
25 丙二胺制备此化合物。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 491 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.12 (6H, s), 1.85 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.37 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.42 (2H, d, $J=4$ Hz), 3.82 (2H, 类似四重峰, $J=$ 约 6 Hz), 3.98 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.15 (1H, brt, $J=$ 约 5.5 Hz), 7.86 (1H, brt, $J=$ 约 4 Hz), 8.37 (1H, d, $J=4.5$ Hz),
30 8.59 (1H, d, $J=9.5$ Hz)。

实施例 32

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

a) 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸苯基-酰胺的制备

5 以类似于实施例 1a 的方法, 由 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯和苯胺开始, 得到 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸苯胺。得到所需要的产品, 为淡褐橙色粉末。ESI-MS: m/z 267 (MH^+); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 6.93 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.26 (2H, t-like, 7.3 Hz), 7.33 (1H, dd, $J=1.4$ Hz, 4.6 Hz), 7.59 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 10.78(1H, brs)。

b) 5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 3-甲氧基-11-甲基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮混合物的制备

15 将上面得到的 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸苯胺(1.33 g)溶解在三氟甲烷磺酸(7 ml)中。于 100°C 搅拌混合物两天。向冷却的混合物中加入冰(40 g)。通过抽吸收集暗褐色沉淀物, 并且相继用碳酸氢钠溶液和水清洗, 得到 5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 3-甲氧基-11-甲基-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮的混合物(1.2g)。ESI-MS: m/z 249 (MH^+)。

c) 甲苯-4-磺酸 7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯的制备

20 以类似于实施例 18c 的方法, 由实施例 32b 的化合物开始, 得到甲苯-4-磺酸 7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯, 为黄色粉末。ESI-MS: m/z 403 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.49 (3H, s), 7.43 (2H, d, 8.4 Hz), 7.76 (1H, ddd, $J=1.4$ Hz, 7.0 Hz, 8.6 Hz), 7.92 (1H, ddd, $J=1.4$ Hz, 7.0 Hz, 8.1 Hz), 8.04-8.09(2H, m), 8.14 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 1.4 Hz), 8.96 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 9.01 (1H, d, $J=0.5$ Hz)。

d) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

30 以类似于实施例 1d 的方法, 由实施例 32c 的化合物和 N,N-二甲基乙二胺的化合物开始, 得到 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 319 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.38(6H, s), 2.68 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.81 (2H, q-like $J=6.3$ Hz),

7.27-7.37 (2H, m), 7.65-7.77(2H, m), 7.95 (1H, dd, J=1.0 Hz, 5.0 Hz), 8.18 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.86-8.88(2H, m)。

实施例 33

5 3-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

a) 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-氯-苯基)-酰胺的制备

以类似于实施例 1a 的方法, 由 5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸乙酯和 3-氯-苯胺开始, 得到 5, 7-二氧代-6,7-二氢-5H-[2]4-氮茛-6-羧酸(3-氯-苯基)-酰胺。得到所需要的产品, 为淡褐橙色粉末。ESI-MS: m/z 301 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6.96-7.00 (1H, m), 7.27-7.29 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.3 Hz, 4.6 Hz), 7.98-7.99 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.74 (1H, d, J=4.6 Hz), 10.92 (1H, brs)。

b) 3-氯-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 3-氯-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮混合物的制备

15 以类似于实施例 32b 的方法, 由实施例 33a 的化合物开始, 得到 3-氯-5H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮和 3-氯-5H-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-6,7-二酮的混合物, 为暗褐色固体。ESI-MS: m/z 283 (MH⁺)。

c) 甲苯-4-磺酸 3-氯-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]-芴-6-基酯的制备

以类似于实施例 18c 的方法, 由实施例 33b 的化合物开始, 得到甲苯-4-磺酸 3-氯-7-氧代-7H-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-6-基酯。ESI-MS: m/z 437 (MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.50 (3H, s), 7.44 (2H, d, 8.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 8.13 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.35 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.96 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.99(1H, s)。

d) 3-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

25 以类似于实施例 1d 的方法, 由实施例 33c 的化合物和 N,N-二甲基乙二胺开始, 得到 3-氯-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 353 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.43(6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.75 (2H, q-like J=6.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.9 Hz), 7.35 (1H, brt, J=6.3 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J=1.1 Hz, 4.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.86-8.87 (2H, m)。

实施例 34

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-乙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

a) 6-氯-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

5 将 6-氯-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(实施例 1c-2)(100 mg)和浓硫酸的混合物于 160°C 搅拌 6 小时。将反应混合物倒入至冰水(50 ml)中, 并且用氨水(28%)中和。通过抽吸收集橙色沉淀物, 并且用水清洗。通过由二氯甲烷-甲醇(50: 1)展开的硅胶柱色谱纯化沉淀物, 得到 6-氯-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(76 mg), 为橙色粉末。ESI-MS: m/z 283
10 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.26 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.38 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.64 (1H, d, J=9 Hz), 8.88 (1H, s), 8.96 (1H, d, J=5.5 Hz), 11.30(1H, brs)。

b) 6-氯-3-乙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

向在 N,N-二甲基甲酰胺(0.5 ml)中的 6-氯-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(实施例 34a)(30 mg)和碳酸钾(60 mg)的悬浮液中加入碘乙烷(25
15 mg), 并且于 90°C 搅拌混合物 1.5 小时。用二氯甲烷稀释反应混合物, 并且用水和盐水清洗。用无水硫酸钠干燥有机溶剂, 并且蒸发至干燥。通过由二氯甲烷-甲醇(100: 1)展开的硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 6-氯-3-乙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(18 mg), 为黄色粉末。ESI-MS: m/z 311
20 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.54 (3H, t, J=7 Hz), 4.25 (2H, q, J=7 Hz), 7.39 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.35 (1H, d, J=9 Hz), 8.95 (1H, d, J=5.5 Hz), 9.04 (1H, s)。

c) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-乙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

25 将 6-氯-3-乙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(实施例 34b)(14 mg)悬浮在 N,N-二甲基乙二胺(0.3 ml)中, 于 70°C 搅拌混合物 30 分钟。用二氯甲烷稀释反应混合物, 并且用饱和氯化铵溶液和盐水清洗。用无水硫酸钠干燥有机层, 并且蒸发至干燥。通过由二氯甲烷-甲醇-氨水溶液(28%)=15: 1: 0.1 展开的制备薄层色谱纯化剩余物。得到所需要的产品, 为微红色粉
30 末(16 mg)。ESI-MS: m/z 363 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.50 (3H, t, J=7 Hz),

2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.78 (2H, 类似四重峰, J= 约 6 Hz), 4.20 (2H, q, J=7 Hz), 6.97 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.34 (1H, brt, J=约 5 Hz), 7.87 (1H, dd, J=5 Hz, 1Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.83 (1H, d, J=5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1Hz)。

5

实施例 35

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-异丙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]-苈-7-酮的制备

a) 6-氯-3-异丙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

10 以类似于实施例 34b 的方法, 由 6-氯-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮(实施例 34a)和 2-溴丙烷制备此化合物。得到所需要的产品, 为黄色粉末。ESI-MS:m/z 325 (MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.47 (6H, d, J=6 Hz), 4.80 (1H, 类似五重峰, J=约 6 Hz), 7.36 (1H, dd, J=9Hz, 2.5 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.01 (1H, dd, J=5.5 Hz, J=1 Hz), 8.34 (1H, d, J=9 Hz), 8.95 (1H, d, J=5.5 Hz),
15 9.03 (1H, d, J=1 Hz)。

b) 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-异丙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]-苈-7-酮的制备

以类似于实施例 34c 的方法, 由上面得到的 6-氯-3-异丙氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮 和 N,N-二甲基乙二胺制备此化合物。得到所需要的
20 产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 377 (MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.44 (6H, d, J=6 Hz), 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.78 (2H, 类似四重峰, J=约 6 Hz), 4.78 (1H, 类似五重峰, J=约 6 Hz), 6.94 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 (1H, brt, J=约 5 Hz), 7.87 (1H, dd, J=5 Hz, 1Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.83 (1H, d, J=5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1Hz)。

25

实施例 36

3-烯丙氧基-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

a)3-烯丙氧基-6-氯-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮的制备

30 以类似于实施例 34b 的方法, 由 6-氯-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]-苈-7-

酮(实施例 34a)和烯丙基溴制备此化合物。得到所需要的产品, 为黄色粉末。ESI-MS: m/z 323 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 4.75 (2H, dt, $J=5$ Hz, 1 Hz), 5.41 (1H, dq, $J=11$ Hz, 1Hz), 5.52 (1H, dq, $J=17$ Hz, 1 Hz), 6.12 (1H, ddt, $J=17$ Hz, 11 Hz, 5 Hz), 7.43 (1H, dd, $J=8$ Hz, 1.5 Hz), 7.45 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.36 (1H, dd, $J=8$ Hz, 1.5 Hz), 8.96 (1H, d, $J=5$ Hz), 9.04(1H, d, $J=1$ Hz)。

b) 3-烯丙氧基-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]-苈-7-酮的制备

以类似于实施例 34c 的方法, 由上面得到的 3-烯丙氧基-6-氯-5,9-二氮杂-苯并[c]-苈-7-酮和 N,N-二甲基乙二胺制备此化合物。得到所需要的产品, 为微红色粉末。ESI-MS: m/z 375 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.37 (6H, s), 2.66 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.78 (2H, 类似四重峰, $J=$ 约 6 Hz), 4.70 (2H, dt, $J=5$ Hz, 1 Hz), 5.37 (1H, dq, $J=10$ Hz, 1Hz), 5.50 (1H, dq, $J=17$ Hz, 1 Hz), 6.13 (1H, ddt, $J=17$ Hz, 10 Hz, 5 Hz), 7.01 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.09 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.34 (1H, brt, $J=$ 约 5 Hz), 7.88 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1Hz), 8.06 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=1$ Hz)。

实施例 37

6-(2-二甲氨基-乙基硫烷基)-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]-苈-7-酮的制备

将 6-氯-3-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]苈-7-酮(实施例 1c-2)(20 mg)溶解于 DMF(2 ml)中。向溶液中加入 2-二甲氨基-乙硫醇盐酸盐(21 mg), 三乙胺(0.04 ml)和在液体石蜡中的 60% NaH (Kanto Chemical Co. Inc.: 15 mg)。于室温搅拌混合物 5 小时。将反应混合物溶解于二氯甲烷中, 并且用水清洗混合物。用无水硫酸钠干燥有机层, 并且蒸发至干燥。由二氯甲烷-MeOH-氨水(25%)= 100: 10: 1 展开的硅胶 TLC 纯化剩余物。得到所需要的产品(19 mg), 为黄色固体。ESI-MS: m/z 366 (MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$): δ 2.41 (6H, s), 2.75 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.99 (3H, s), 7.20 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.25 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.13 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.85 (1H, d, 5 Hz), 8.90 (1H, d, $J=1$ Hz)。

实施例 38

6-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

a) 3-苄氧基-6-氯-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

5 将 6-氯-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮(实施例 34a)(27 mg)溶解于 DMF(2 ml)中。向溶液中加入苄基氯(0.016 ml)和碳酸钾(29 mg)。于 90°C 搅拌混合物 2 小时。用二氯甲烷溶解反应混合物,并且用水清洗混合物。用无水硫酸钠干燥有机层,并且蒸发至干燥。通过由二氯甲烷和二氯甲烷-MeOH=50:1 展开的硅胶柱色谱纯化剩余物。得到所需要的产品(12
10 mg),为浅黄色固体。EI-MS: m/z 372 (M⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 5.25 (2H, s), 7.30-7.55 (7H, m), 8.00 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.36 (1H, d, J=9 Hz), 8.95 (1H, d, 5 Hz), 9.03 (1H, d, J=1 Hz)。

b) 3-苄氧基-6-(2-二甲氨基-乙氧基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

15 将实施例 38a 的化合物(30 mg)溶解于 DMF(2 ml)中。向溶液中加入 2-二甲氨基乙醇(0.041 ml)和在液体石蜡中的 60% NaH (Kanto Chemical Co. Inc.: 4.9 mg)。于室温搅拌混合物 10 分钟。将反应混合物溶解于二氯甲烷中,并且用水清洗混合物。用无水硫酸钠干燥有机层,并且蒸发至干燥。由二氯甲烷和二氯甲烷-MeOH=20:1 和二氯甲烷和二氯甲烷-MeOH=15:1 展开的硅胶柱色谱纯化剩余物。得到所需要的产品(17 mg),为黄色固体。
20 ESI-MS: m/z 426 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.44 (6H, s), 2.91 (2H, t, J=6 Hz), 4.75 (2H, t, J=6 Hz), 5.24 (2H, s), 7.20-7.55 (7H, m), 7.93 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.24(1H, d, J=9 Hz), 8.88 (1H, d, 5 Hz), 8.93(1H, d, J=1 Hz)。

c) 6-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

25 实施例 38b 的化合物(12 mg)溶解于 95%硫酸(2 ml)中,并且于室温搅拌溶液 30 分钟。用水稀释反应混合物,并且使其通过 Mega Bond Elut SCX(Varian)。用水和甲醇清洗该柱,并且用氨水(25%, Wako Pure Chemical Industries Ltd.)-甲醇 = 2: 98 洗提产品。通过由二氯甲烷-MeOH-氨水(25%)= 50: 10: 1 展开的硅胶 TLC 纯化洗脱液。得到所需要的产品,为微红色固体。ESI-MS: m/z 336 (MH⁺); ¹H-NMR(MeOH-d₄): δ 2.71 (6H, s), 3.21 (2H, t,
30 J=5.5 Hz), 4.69 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J=9 Hz,

2.5 Hz), 8.02 (1H, d, J=5 Hz), 8.14 (1H, d, J=9 Hz), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5 Hz)。

实施例 39

5 3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]-茚-7-酮的制备

将实施例 3(11.8 mg)的化合物溶解于乙酸(0.5 ml)(Wako Pure Chemical Industries Ltd.)和 47 %氢溴酸(0.5 ml)(Wako Pure Chemical Industries Ltd.)的混合物中, 并且回流 23 小时。用甲醇稀释反应混合物, 并且使其通过
10 Mega Bond Elut SCX(Varian)。用甲醇清洗该柱, 并且用氨水(25%, Wako Pure Chemical Industries Ltd.)-甲醇 = 3: 97 洗提产品。通过由二氯甲烷-MeOH-氨水(25%)= 100: 10: 1 展开的硅胶 TLC 纯化洗脱液。得到所需要的产品, 为微红色固体。EI-MS : m/z 360 (M⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 2.08 (4H, m), 3.26 (6H, m), 3.78 (2H, t, 5.5 Hz), 6.57 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.78 (1H, dd,
15 J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.42 (1H, dd, J=4.5 Hz, 0.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=9 Hz), 8.65 (1H, d, 4.5 Hz), 8.99 (1H, brs)。

以类似于实施例 39 的方法, 制备下面的实施例 40 至实施例 50 的化合物

实施例 40

20 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,10-二氮杂-苯并[c]-茚-7-酮的制备
由实施例 1d 的化合物开始, 得到此化合物, 为红色固体。EI-MS : m/z 334 (M⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 2.52 (6H, s), 2.84 (2H, t, 6 Hz), 3.78 (2H, t, J=6 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.92 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.59 (1H, brd, J=4.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=9 Hz), 8.75 (1H, d, 4.5 Hz), 9.27 (1H, brs)。

25

实施例 41

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]茚-7-酮的制备
由实施例 2 的化合物开始, 得到此化合物, 为红色固体。EI-MS: m/z 334 (M⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 2.49 (6H, s), 2.82 (2H, t, 6.5 Hz), 3.78 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.92 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.12 (1H, brd,
30

J=5 Hz), 8.15 (1H, d, J=9 Hz), 8.70 (1H, brs), 8.77 (1H, d, J=5 Hz)。

实施例 42

3-羟基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备
5 由实施例 6 的化合物开始, 得到此化合物, 为红色固体。ESI-MS: m/z
361 (MH⁺); ¹H-NMR(MeOH-d₄): δ 1.99 (4H, m), 约 3.25 (6H, m), 3.82 (2H, t,
J=5.5 Hz), 6.76 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.03 (1H, dd,
J=5 Hz, 0.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=9 Hz), 8.62 (1H, d, 0.5 Hz), 8.69 (1H, d, J=5
Hz)。

10

实施例 43

3-羟基-6-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备
由实施例 7 的化合物开始, 得到此化合物, 为红色固体。EI-MS : m/z
376 (M⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 2.59(4H, m), 2.71 (2H, t, J=6 Hz), 3.75 (6H,
15 m), 6.95 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 6.98 (1H, brs), 8.19 (1H, brd, J=5 Hz), 8.23
(1H, d, J=9 Hz), 8.73 (1H, brs), 8.80 (1H, d, J=5 Hz)。

实施例 44

6-[(2-二甲氨基-乙基)-甲基-氨基]-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的
20 制备

由实施例 8 的化合物开始, 得到此化合物, 为红色固体。EI-MS : m/z
348(M⁺); ¹H-NMR(MeOH-d₄): δ 2.60 (6H, s), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.18 (3H,
s), 3.77 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.89 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz)),
8.01 (1H, brd, J=5 Hz), 8.09 (1H, d, J=9 Hz), 8.63 (1H, brs), 8.69 (1H, d, J=5
25 Hz)。

实施例 45

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮
的制备

30 由实施例 18 的化合物制备此化合物。得到所需要的产品, 为微红色

粉末。ESI-MS: m/z 349 (MH^+); 1H -NMR (MeOH- d_4 : $CDCl_3=1:1$): δ 2.44 (6H, s), 2.48 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.89 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 9.24 (1H, brs)。

5

实施例 46

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮的制备

由实施例 19 的化合物制备此化合物。得到所需要的产品，为微红色粉末。ESI-MS: m/z 349 (MH^+); 1H -NMR (MeOH- d_4 : $CDCl_3 = 1:1$): δ 2.41 (6H, s), 2.47 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.86 (2H, t, $J=7$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1Hz), 8.74 (1H, d, $J=1$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=5$ Hz)。

15 实施例 47

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮的制备

由实施例 25e 的化合物开始，得到 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-9-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮。得到所需要的产品，为微红色粉末。ESI-MS: m/z 349 (MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$ - CD_3OD 5: 2): δ 2.44 (6H, s), 2.70 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.77 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 2.3 Hz), 7.45 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.07 (1H, s)。

25 实施例 48

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-8-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮的制备

由实施例 26e 的化合物开始，得到 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-8-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮。得到所需要的产品，为微红色固体。ESI-MS: m/z 349 (MH^+); 1H -NMR($CDCl_3$ - CD_3OD 2: 1): δ 2.42(6H, s), 2.74

(2H, t, J=6.3 Hz), 2.86 (3H, s), 3.77 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.95-6.99 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.09 (1H, d, J=9.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=5.3 Hz)。

实施例 49

5 3-羟基-4-甲基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

由实施例 24 的化合物制备此化合物。得到所需要的产品，为微红色粉末。ESI-MS: m/z 375 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄: CDCl₃ = 1: 1): δ 1.88 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.77 (4H, m), 2.95 (2H, t, J=7 Hz), 3.90 (2H, t, J=7 Hz), 7.01
10 (1H, d, J=9 Hz), 7.61 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.93 (1H, d, J=9 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.20(1H, s)。

实施例 50

15 11-(3-二甲氨基-2, 2-二甲基-丙基氨基)-6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,10-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

由实施例 31 的化合物制备此化合物。得到所需要的产品，为微红色粉末。ESI-MS: m/z 477 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.07 (6H, s), 1.86(6H, s), 2.21 (2H, s), 2.41 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=6 Hz), 3.36 (2H, d, J=4 Hz), 3.76 (2H, 类似四重峰, J=约 6Hz), 6.72 (1H, d, J=9 Hz), 6.85 (1H, d, J=4.5 Hz),
20 7.84 (1H, brs), 8.30 (1H, d, J=9 Hz), 8.34 (1H, d, J=4.5 Hz)。

实施例 51

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮的制备

将实施例 41(18.0 mg)的化合物和盐酸羟铵(20.0 mg)(Tokyo Kasei
25 Ltd.)溶解于吡啶(0.5 ml)(Wako Pure Chemical Industries Ltd.)中, 并且于 80°C 搅拌溶液 10 小时。用二氯甲烷稀释反应混合物, 并且用玻璃过滤器过滤。将得到的固体溶解于甲醇中, 并且使其通过 Mega Bond Elut SCX(Varian)。用甲醇清洗该柱, 并且用氨水(25%, Wako Pure Chemical Industries Ltd.)-甲醇 = 5: 95 洗提产品。蒸发溶剂至干燥。得到所需要的产品, 为橙色固体。
30 体。ESI-MS: m/z 350(MH⁺); ¹H-NMR(MeOH-d₄): δ 2.45 (6H, s), 2.74 (2H, t,

J=6.3 Hz), 3.63 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J=6.6 Hz, 2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.83 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.3 Hz), 9.16(1H, s)。

由实施例 41 的化合物和适宜的羟胺衍生物, 以类似于实施例 51 的方法,
5 制备下面的实施例 52 和 53 中所述的化合物。

实施例 52

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮 O-甲基-
肟的制备

10 将盐酸 O-甲基羟胺用作氯化羟胺。得到此化合物, 为橙色固体。
ESI-MS: m/z 364(MH⁺); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.35 (6H, s), 2.63 (2H, m), 3.67
(2H, m), 4.34 (3H, s), 6.74 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.26-7.49 (3H, m), 8.41 (1H, d,
J=5.0 Hz), 9.28 (1H, s)。

15 实施例 53

6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮 O-烯丙
基-肟的制备。

将盐酸 O-烯丙基羟胺用作氯化羟胺。得到此化合物, 为橙色固体。
ESI-MS: m/z 390 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 2.44(6H, s), 2.74(2H, t, J=6.3
20 Hz), 3.72 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.96 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.37-5.54(2H, m), 6.17-6.31
(1H, m), 6.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.00 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.3 Hz),
8.08 (1H, brs), 8.61 (1H, d, J=5.3 Hz), 9.23 (1H, s)。

实施例 54

25 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮
O-甲基-肟的制备

以类似于实施例 52 的方法, 由 6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3-羟基-4-
甲基-5,9-二氮杂-苯并[c]苝-7-酮(实施例 46)的化合物和 O-甲基羟胺制备此
化合物。得到所需要的产品, 为橙色粉末。ESI-MS: m/z 378 (MH⁺); ¹H-NMR
30 (CDCl₃): δ 2.45(6H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, t, J= 6 Hz), 3.86 (2H, 类似四

重峰, J=约 6 Hz), 4.31 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=9 Hz), 7.10 (1H, brt, J=约 6 Hz), 7.72 (1H, d, J=9 Hz), 7.76 (1H, d, J=5 Hz), 8.66 (1H, d, J=5 Hz), 9.41 (1H, s)。

实施例 A

5 以本身是常规的方法制备每颗含有下面组分的硬明胶胶囊:

	6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3	
	-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮	100 mg
	乳糖	56 mg
10	结晶纤维素	30 mg
	硅酸, 轻微无水	10 mg
	滑石	3 mg
	硬脂酸镁	1 mg
	总计	200 mg

15

实施例 B

以本身是常规的方法制备每片含有下面组分的片剂:

	6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3	
20	-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮	100 mg
	乳糖	60 mg
	玉米淀粉	20 mg
	羟基乙酸淀粉钠	10 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	6 mg
25	滑石	3 mg
	硬脂酸镁	1 mg
	总计	200 mg

实施例 C

30 以本身是常规的方法制备分别含有下面组分的注射液/乳液:

	6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-3	
	-甲氧基-5,9-二氮杂-苯并[c]芴-7-酮	50 mg
	PEG400	50-250 mg
5	卵磷脂	100-250 mg
	豆油	7.5 mg
	甘油	40-60 mg
	水	适量 5 ml