



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02125315.3

020460

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1231484C

[22] 申请日 2002.7.24 [21] 申请号 02125315.3

[30] 优先权

[32] 2001.7.25 [33] FR [31] 0109910

[71] 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

E·塞甘 A·奥马里 J·希克曼

A·皮埃尔 B·普法伊费尔

P·勒纳尔

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 林柏楠 刘金辉

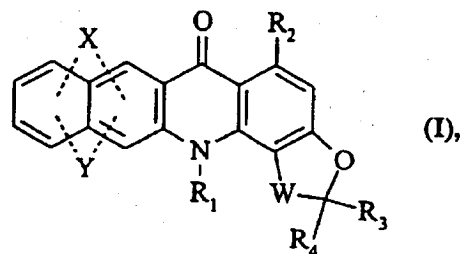
权利要求书 3 页 说明书 32 页

[54] 发明名称 苯并 [b] 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

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的苯并 [b] 吡喃并 [3,2-h] 吡啶-7-酮化合物, 其中 X 和 Y 代表选自氢、卤素、巯基、氰基、硝基、烷基、三卤代烷基、三卤代烷基羰基氨基、-ORa、-NRaRb、-NRa-C(O)-T₁、-O-C(O)-T₁、-O-T₂-NRaRb、-O-T₂-ORa、-NRa-T₂-NRaRb、-NRa-T₂-ORa 和 -NRa-T₂-CO₂Ra 的基团, 其中 Ra、Rb、T₁、T₂ 如说明书所定义, 或者 X 和 Y 一起构成亚甲二氧基或亚乙二氧基; R₁ 代表氢原子或烷基; R₂ 代表选自氢、-ORa、-NRaRb、-NRa-C(O)-T₁、-O-C(O)-T₁、-O-T₂-NRaRb、-O-T₂-ORa、-NRa-T₂-NRaRb、-NRa-T₂-ORa 和 -NRa-T₂-CO₂Ra 的基团, 其中 Ra、Rb、T₁ 和 T₂ 如上所定义; R₃ 和 R₄ 代表氢原子或烷基; W

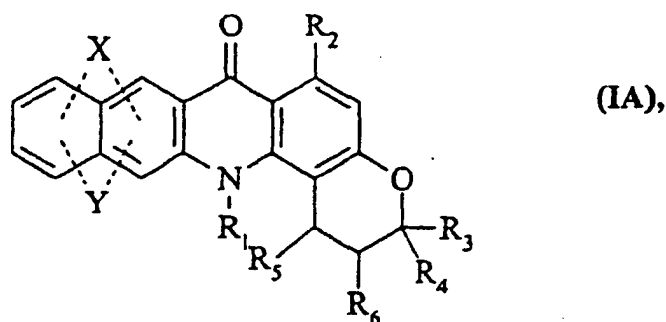
代表式 -CH(R₅)-CH(R₆)-、-CH=C(R₇)-、-C(R₇)=CH- 或 -C(O)-CH(R₈)- 基团, 其中 R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 如说明书所定义, 它们的异构体与 N-氧化物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐。 药物。



(I),

知识产权出版社出版

1、式(IA)化合物:



其中:

- X 和 Y 可以是相同或不同的, 彼此独立地代表选自下述的基团:
 - 氢原子,
 - 直链或支链三卤代-(C₁-C₆)烷基-羰基氨基,
 - 式-NRaRb、-NRa-C(O)-T₁基团, 其中:
 - * Ra 代表选自氢原子和直链或支链(C₁-C₆)烷基的基团,
 - * Rb 代表氢原子,
 - * T₁ 代表选自直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₂-C₆)链烯基、芳基的基团,
 - * T₂ 代表直链或支链(C₁-C₆)亚烷基链,
- 可以理解的是取代基 X 和 Y 可以存在于两个相邻苯环之一,
- R₁ 代表氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基,
- R₂ 代表选自-ORa、-O-T₂-ORa 的基团, 其中 Ra 和 T₂ 是如上所定义的,
- R₃、R₄ 是相同的, 代表直链或支链(C₁-C₆)烷基,
- R₅ 和/或 R₆ 代表-W₁-C(W₂)-W₃-T₁基团, 其中:
 - W₁ 代表氧原子,
 - W₂ 代表氧原子,
 - W₃ 代表被氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基取代的氮原子, 若 T₁ 代表直链或支链(C₂-C₆)链烯基, 则 W₃ 代表一条键,
 - T₁ 是如上所定义的,

在两个基团 R_5 和 R_6 仅有一个代表如上所定义的基团的情况下, 所述基团 R_5 或 R_6 的另一个代表选自氢原子、羟基的基团, 它们的对映异构体、非对映异构体与 N-氧化物或其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,

芳基被理解为表示苯基或萘基, 可选地含有一个或多个相同或不同的取代基, 选自羟基、卤素、羧基、硝基、氨基、直链或支链(C_1 - C_6)烷基氨基、二(C_1 - C_6)烷基氨基、直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基、直链或支链(C_1 - C_6)酰基和直链或支链(C_1 - C_6)烷基-羰基氧基, 其中在二(C_1 - C_6)烷基氨基中的每个烷基部分可以是直链或支链的,

异构体被理解为包含旋光异构体。

2、根据权利要求 1 的式(IA)化合物, 其特征在于它们代表式(IA)化合物, 其中 R_5 和 R_6 是相同的, 每个代表式- W_1 -C(W_2)- W_3 - T_1 基团, 其中 W_1 、 W_2 、 W_3 、 T_1 是如式(IA)所定义的, 它们的对映异构体、非对映异构体与 N-氧化物或其与药学上可接受的酸或碱的加成盐。

3、根据权利要求 1 或 2 的式(IA)化合物, 其特征在于它们代表式(IA)化合物, 其中 R_5 和 R_6 是相同的, 每个代表式- W_1 -C(W_2)- W_3 - T_1 基团, 其中 W_1 代表氧原子, W_2 代表氧原子, W_3 代表被氢原子或直链或支链(C_1 - C_6)烷基取代的氮原子, T_1 是如式(IA)所定义的, 它们的对映异构体、非对映异构体与 N-氧化物或其与药学上可接受的酸或碱的加成盐。

4、根据权利要求 1 或 2 的式(IA)化合物, 其特征在于 R_2 选自直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基、-O- T_2 -ORa, 其中 Ra 和 T_2 是如权利要求 1 所定义的, 它们的对映异构体、非对映异构体与 N-氧化物或其与药学上可接受的酸或碱的加成盐。

5、根据权利要求 1 的式(IA)化合物, 它是:

(1S,2S)-1-[[(二甲氨基)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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基二甲基氨基甲酸酯,

其对映异构体、非对映异构体与 N-氧化物或其与药学上可接受的酸或碱的加成盐。

6、药物组合物, 包含至少一种根据权利要求 1 至 5 任一项的化合物作为活性成分, 单独或者联合一种或多种惰性的、无毒的、药学上可接受的赋形剂或载体。

7、根据权利要求 6 的药物组合物, 包含至少一种根据权利要求 1 至 5 任一项的活性成分, 用作治疗癌症的药物。

苯并[b]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

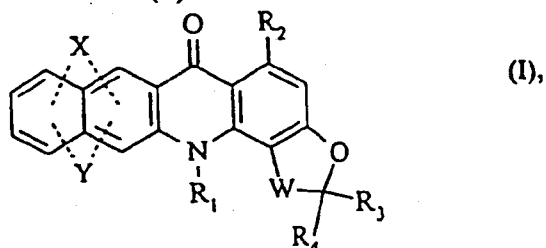
本发明涉及新的苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮化合物、它们的制备方法和含有它们的药物组合物。

本发明化合物是山油柑碱的衍生物，山油柑碱在实验模型中已被证实具有抗肿瘤性质(J. Pharm. Sci. (药物科学杂志), 1966, 55(8), 758-768)。不过，尽管具有相当广泛的活性谱，但山油柑碱的效力低，活性有限。而且，该化合物的溶解度低，这限制了它的生物利用度以及它在通过静脉内途径给药的药物组合物中的用途。

已对该分子已经进行了各种改进，例如 J. Med. Chem. (医药化学杂志), 1996, 39, 4762-4766 或 EP 1 042 326 所述的那些，以便显著提高产物的效力、抗肿瘤功效和溶解度。尽管如此，抗癌治疗要求时常开发新的抗肿瘤剂，目的在于获得同时具有更多活性和更好耐受性的药物。更具体地说，实体肿瘤构成抗癌化学疗法的主要问题，因为它们对现有化合物具有固有的和/或获得的抵抗性。而且，发现对于某些细胞系显示高活性的某些化合物对于其它细胞系是无活性的或者甚至是毒性的。因此首要的是获得最普遍表现强大细胞毒活性的化合物，目的是获得针对全体肿瘤障碍的最有效的治疗，以及具有有限的副作用和最长的可取的作用时间。

除了本发明化合物是新颖的以外，它们还具有惊人的体外与体内活性，超过迄今所观察到的结果。由本申请人所发现的化合物因此具有抗肿瘤性质，这使它们尤其可用于治疗癌症，尤其是实体肿瘤。

更具体地说，本发明涉及式(I)化合物：



其中:

- X 和 Y 可以是相同或不同的, 彼此独立地代表选自下述的基团:
 - 氢和卤原子,
 - 巯基、氰基、硝基、直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)三卤代烷基和直链或支链三卤代-(C₁-C₆)烷基-羰基氨基,
 - 式-ORa、-NRaRb、-NRa-C(O)-T₁、-O-C(O)-T₁、-O-T₂-NRaRb、-O-T₂-ORa、-NRa-T₂-NRaRb、-NRa-T₂-ORa 和-NRa-T₂-CO₂Ra 基团, 其中:
 - * Ra 代表选自氢原子和直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基和芳基-(C₁-C₆)烷基的基团, 其中的烷基部分是直链或支链的,
 - * Rb 代表选自氢原子和直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基和芳基-(C₁-C₆)烷基的基团, 其中的烷基部分是直链或支链的,
 或者
 Ra+Rb 以及携带它们的氮原子一起构成单环的 5-或 6-元杂环, 可选地在环系内含有选自氧和氮的第二杂原子,
 - * T₁ 代表选自直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₂-C₆)链烯基、芳基、芳基-(C₁-C₆)烷基 (其中的烷基部分是直链或支链的)和被选自-ORa和-NRaRb的基团取代的直链或支链(C₁-C₆)亚烷基链的基团, 其中 Ra 和 Rb 是如上所定义的,
 - * T₂ 代表直链或支链(C₁-C₆)亚烷基链,
- 或者当 X 和 Y 处于相邻位置时, 它们一起构成亚甲二氧基或亚乙二氧基,

可以理解的是取代基 X 和 Y 可以存在于两个相邻苯环之一,

- R₁ 代表氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基,
- R₂ 代表选自氢原子和直链或支链(C₁-C₆)烷基、-ORa、-NRaRb、-NRa-C(O)-T₁、-O-C(O)-T₁、-O-T₂-NRaRb、-O-T₂-ORa、-NRa-T₂-NRaRb、-NRa-T₂-ORa 和-NRa-T₂-CO₂Ra 的基团, 其中 Ra、Rb、T₁ 和 T₂ 是如上所定义的,
- R₃、R₄ 可以是相同或不同的, 彼此独立地代表氢原子或直链或支链

(C₁-C₆)烷基,

- W 代表式 -CH(R₅)-CH(R₆)-、-CH=C(R₇)-、-C(R₇)=CH- 或 -C(O)-CH(R₈)-基团, 其中:

* R₅ 和 / 或 R₆ 代表选自 -W₁-C(W₂)-W₃-T₁、-W₄-C(W₂)-T'₁、-W₁-S(O)_n-W₃-T₁ 和 -W₁-S(O)_n-T₁ 的基团, 其中:

- W₁ 代表氧或硫原子或被氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基或芳基-(C₁-C₆)烷基 (其中的烷基部分是直链或支链的) 取代的氮原子,
- W₂ 代表氧原子或硫原子,
- W₃ 代表氧或硫原子或被氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基或芳基-(C₁-C₆)烷基 (其中的烷基部分是直链或支链的) 取代的氮原子, 若 T₁ 代表直链或支链(C₂-C₆)链烯基, 则 W₃ 代表一条键,
- W₄ 代表硫原子或被氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基或芳基-(C₁-C₆)烷基 (其中的烷基部分是直链或支链的) 取代的氮原子,
- T₁ 是如上所定义的,
- T'₁ 是代表选自直链或支链(C₂-C₆)链烯基、芳基、芳基-(C₁-C₆)烷基 (其中的烷基部分是直链或支链的)、被选自 -ORa 和 -NRaRb 的基团取代的直链或支链(C₁-C₆)亚烷基链的基团, 其中 Ra 和 Rb 是如上所定义的,
- n 代表选自 1 和 2 的整数,

在两个基团 R₅ 和 R₆ 仅有一个代表如上所定义的基团的情况下, 所述基团 R₅ 或 R₆ 的另一个代表选自氢原子、羟基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、直链或支链(C₁-C₆)烷基-羰基氧基、芳基羰基氧基、芳基-(C₁-C₆)烷基-羰基氧基 (其中的烷基部分是直链或支链的) 和可选地被一个或两个相同或不同的直链或支链(C₁-C₆)烷基取代的氨基的基团,

* R₇ 代表选自羟基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、-C(W₂)-T₁、-W₁-C(W₂)-W₃-T₁、-W₁-C(W₂)-T₁、-W₁-S(O)_n-W₃-T₁ 和 -W₁-S(O)_n-T₁ 的基团, 其中 W₁、W₂、W₃、T₁ 和 n 是如上所定义

的, 或者若 R_2 代表基团 $-O-T_2-ORa$ 和/或若 X 代表氢原子, 位于五环骨架萘基系统 13-位的 Y 代表可选地被一个或两个相同或不同的基团取代的氨基, 取代基彼此独立地选自直链或支链(C_1-C_6)烷基、直链或支链(C_1-C_6)酰基和直链或支链三卤代- (C_1-C_6) 烷基-羰基, 则 R_7 可以另外具有氢原子的含义,

* R_8 代表直链或支链(C_1-C_6)烷氧基或直链或支链(C_1-C_6)烷基-羰基氧基, 或者若 R_2 代表如上所定义的基团 $-O-T_2-ORa$, 则 R_8 可以另外具有羟基的含义,

它们的对映异构体、非对映异构体与 N-氧化物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐。

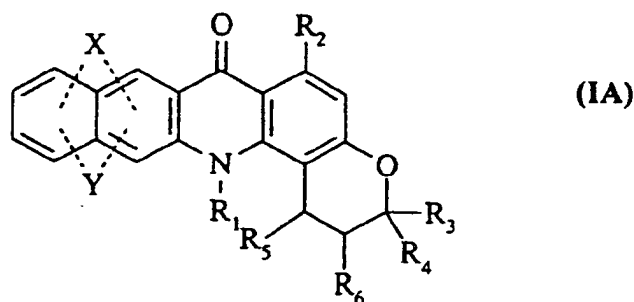
芳基被理解为表示苯基或萘基, 可选地含有一个或多个相同或不同的取代基, 选自羟基、卤素、羰基、硝基、氨基、直链或支链(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基 (其中每个烷基部分可以是直链或支链的)、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)酰基和直链或支链(C_1-C_6)烷基-羰基氧基。

异构体被理解为包含旋光异构体, 也就是说对映异构体和非对映异构体。

在药学上可接受的酸中, 可以不加任何限制地提到盐酸、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、樟脑酸、赖氨酸等。

在药学上可接受的碱中, 可以不加任何限制地提到氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁胺等。

按照有利的发明实施方式, 优选的化合物是式(IA)化合物:



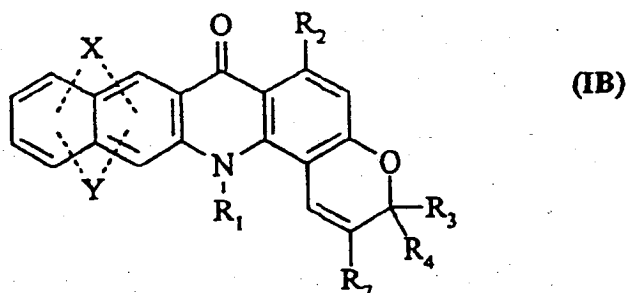
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 是如式(I)所定义的。

优选的式(IA)化合物是这样的化合物，其中 R₅ 和 R₆ 是相同的，每个代表式 -W₁-C(W₂)-W₃-T₁ 或 -W₁-S(O)_n-T₁ 基团，其中 W₁、W₂、W₃、T₁ 和 n 是如式(I)所定义的。

按尤其有益的方式，优选的式(IA)化合物是这样的化合物，其中 R₅ 和 R₆ 是相同的，每个代表式 -W₁-C(W₂)-W₃-T₁ 基团，其中 W₁ 代表氧原子，W₂ 代表氧原子，W₃ 代表被氢原子、直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基或芳基-(C₁-C₆)烷基（其中的烷基部分是直链或支链的）取代的氮原子，T₁ 是如式(I)所定义的。

按另一种尤其有益的方式，优选的式(IA)化合物是这样的化合物，其中 R₅ 和 R₆ 是相同的，每个代表式 -W₁-S(O)_n-T₁ 基团，其中 W₁ 代表氧原子，T₁ 是如式(I)所定义的，n 等于 2。

按照第二种有利的发明实施方式，优选的化合物是式(IB)化合物：

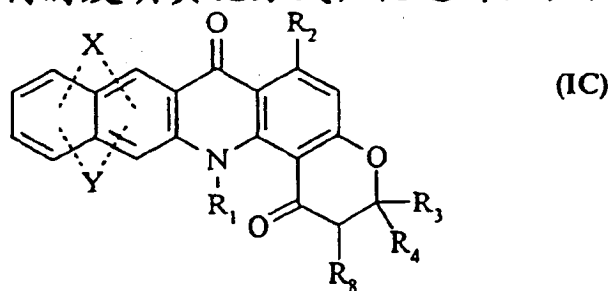


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₇ 是如式(I)所定义的。

优选的式(IB)化合物是这样的化合物，其中 R₇ 代表选自 -C(W₂)-T₁ 和 -W₁-C(W₂)-T₁ 的基团，其中 W₁、W₂ 和 T₁ 是如式(I)所定义的。

按尤其有益的方式，优选的式(IB)化合物是这样的化合物，其中 W₁ 代表氧原子，W₂ 代表氧原子，T₁ 代表直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基或芳基-(C₁-C₆)烷基，其中的烷基部分是直链或支链的。

按照第三种有利的发明实施方式，优选的化合物是式(IC)化合物：

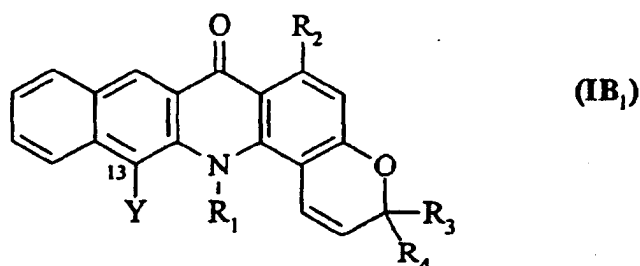


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₈ 是如式(I)所定义的。

按照本发明优选的取代基 R₃ 和 R₄ 是直链或支链(C₁-C₆)烷基。

按照本发明优选的取代基 R₂ 是选自直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、-NRaRb、-O-T₂-NRaRb、-O-T₂-ORa、-NRa-T₂-NRaRb 和 -NRa-T₂-ORa 的基团，其中 Ra、Rb、T₁ 和 T₂ 是如式(I)所定义的。

按照第四种有利的发明实施方式，优选的化合物是式(IB₁)化合物：



其中 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是如式(IB)所定义的，Y 代表可选地被一个或两个相同或不同的基团取代的氨基，取代基彼此独立地选自直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)酰基和直链或支链三卤代-(C₁-C₆)烷基-羰基。

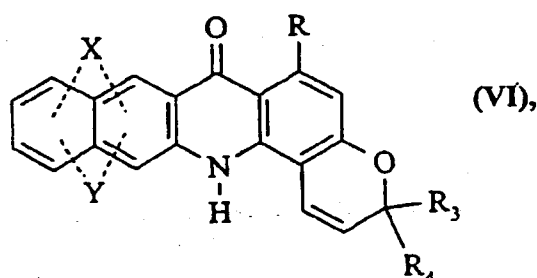
按尤其有利的方式，优选的本发明化合物是：

- (1S,2S)-1-[[[(二甲氨基)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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基二甲基氨基甲酸酯，
- (1S,2S)-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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-1-基 4-甲基苯磺酸酯，
- 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基乙酸酯，
- 2-苯甲酰基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
- 2-丁酰基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
- 2-乙酰基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮，
- 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基丁酸酯，

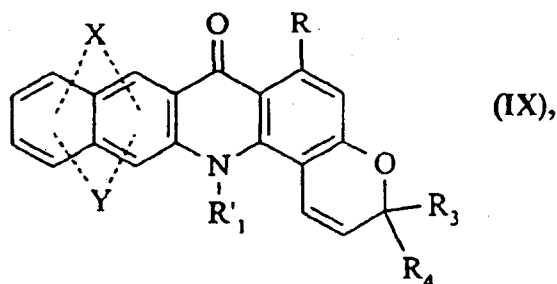
- 6-(2-羟基乙氧基)-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮,
- 13-氨基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮,
- N-(6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-13-基)乙酰胺,
- 6-甲氧基-3,3-二甲基-1,7-二氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基乙酸酯。

优选化合物的对映异构体、非对映异构体、N-氧化物和药学上可接受的酸或碱加成盐构成本发明的整体。

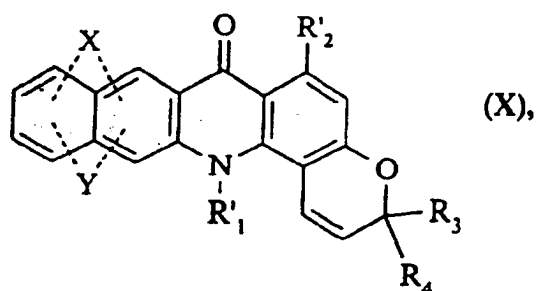
本发明还涉及式(I)化合物的制备方法,该方法的特征在于使用式(VI)化合物作为原料:



其中 X、Y、R、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的,该式(VI)化合物的氮原子是可选被取代的,在去质子化剂的存在下,在质子惰性极性溶剂中,或者在相转移条件下,通过烷基卤化物或硫酸二烷基酯的作用,得到式(IX)化合物:



其中 X、Y、R、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的, R'₁ 代表直链或支链(C₁-C₆)烷基,在有机合成的惯用条件下,使该式(IX)化合物受到烷基化剂或酰化剂的作用,得到式(X)化合物:



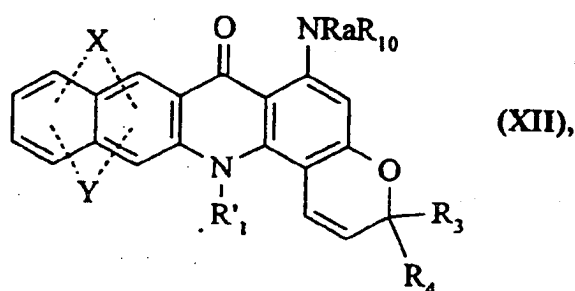
其中 X、Y、R'₁、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的，R'₂ 代表选自 -ORa、-O-C(O)-T₁、-O-T₂-NRaRb 和 -O-T₂-ORa 的基团，其中 Ra、Rb、T₁ 和 T₂ 是如式(I)所定义的，

在其中 R'₂ 代表烷氧基的情况下，将该式(X)化合物用式(XI)化合物处理：

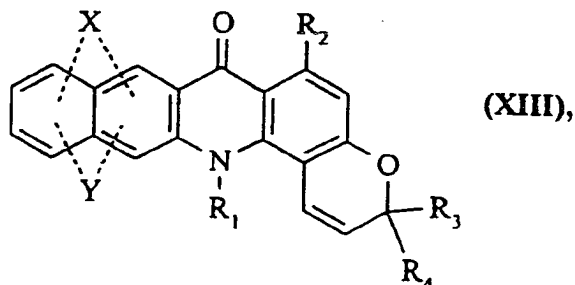


其中 Ra 代表氢原子、直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基或芳基-(C₁-C₆)烷基，其中的烷基部分是直链或支链的，R₁₀ 代表选自 Rb、-C(O)-T₁、-T₂-NRaRb、-T₂-ORa 和 -T₂-CO₂Ra 的基团，其中 Ra、Rb、T₁ 和 T₂ 是如式(I)所定义的，

得到式(XII)化合物：



其中 X、Y、R'₁、R₃、R₄、Ra 和 R₁₀ 是如上所定义的，
全体式(VI)、(IX)、(X)和(XII)化合物构成式(XIII)化合物：

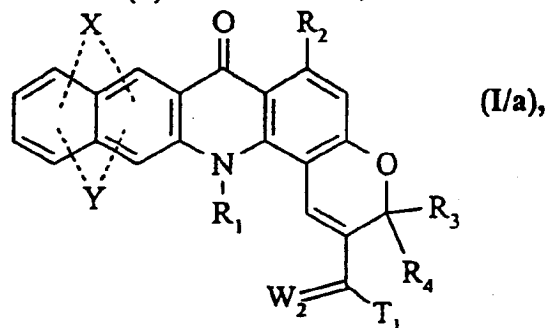


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是如式(I)所定义的，
使该式(XIII)化合物经受以下作用：

a) $\Rightarrow$ 受到式(XIV)化合物的作用:

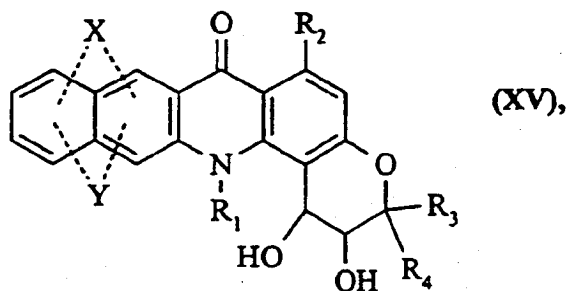


其中 Hal 代表卤原子, W_2 和 T_1 是如式(I)一般定义所定义的, 得到式(I/a)化合物, 为式(I)化合物的特例:



其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W_2 和 T_1 是如上所定义的,

b) $\Rightarrow$ 或者受到用于烯烃官能的氧化剂的作用, 得到式(XV)化合物:



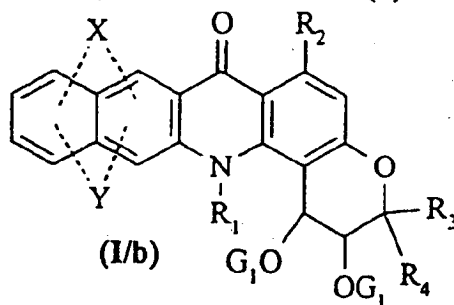
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如上所定义的,

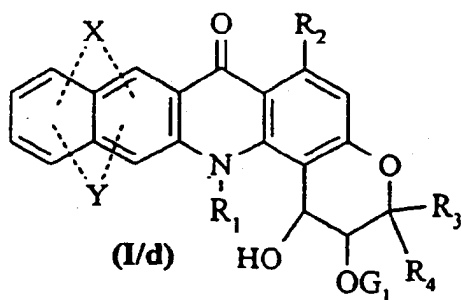
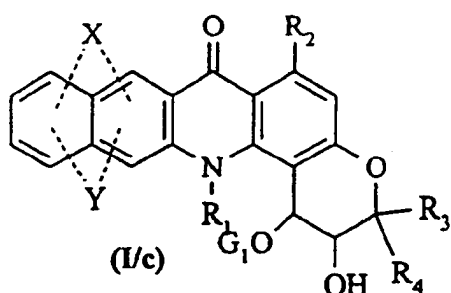
将该式(XV)化合物用式(XVI)化合物处理:



其中 Hal 代表卤原子, G_1 代表选自 $-\text{C(W}_2\text{)-W}_3\text{-T}_1$ 、 $-\text{C(W}_2\text{)-T}_1$ 、 $-\text{S(O)}_n\text{-W}_3\text{-T}_1$ 和 $-\text{S(O)}_n\text{-T}_1$ 的基团, 其中 W_2 、 W_3 、 T_1 和 n 是如式(I)所定义的,

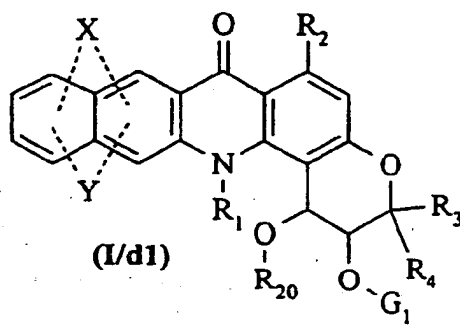
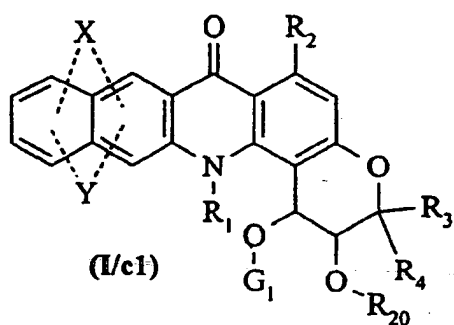
得到式(I/b)、(I/c)和(I/d)化合物, 为式(I)化合物的特例:





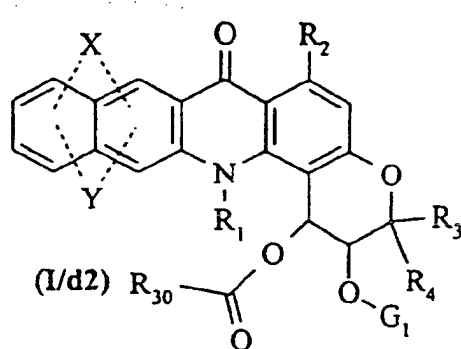
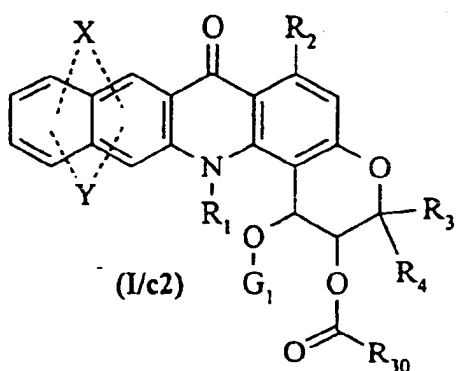
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 G_1 是如上所定义的，
使该式(I/c)和/或(I/d)化合物：

❖ 受到式 $R_{20}-OH$ 的醇的作用，其中 R_{20} 代表直链或支链(C_1-C_6)烷基，
分别得到式(I/c1)和(I/d1)化合物：



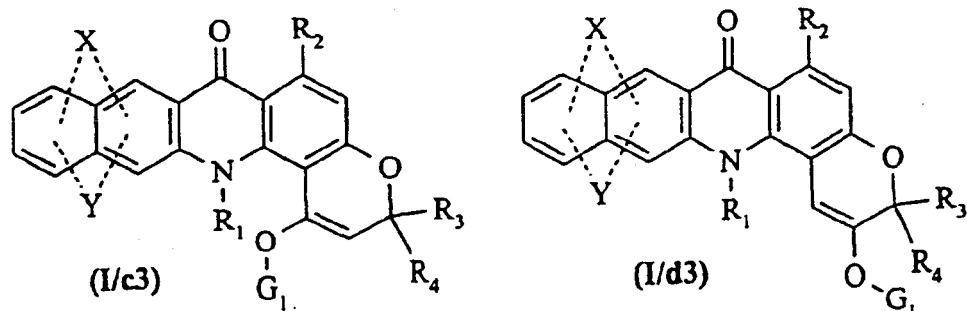
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 G_1 和 R_{20} 是如上所定义的，

❖ 或者受到式 $(R_{30}CO)_2O$ 的酸酐的作用，其中 R_{30} 代表直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基或芳基-(C_1-C_6)烷基，其中的烷基部分是直链或支链的，
分别得到式(I/c2)和(I/d2)化合物：



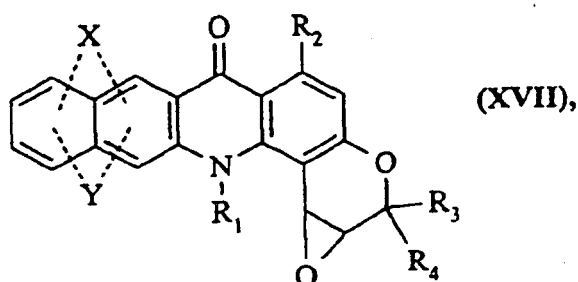
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 G_1 和 R_{30} 是如上所定义的，

❖ 或者在酸性介质中受到脱水条件的作用，分别得到式(I/c3)和(I/d3)化合物，为式(I)化合物的特例：



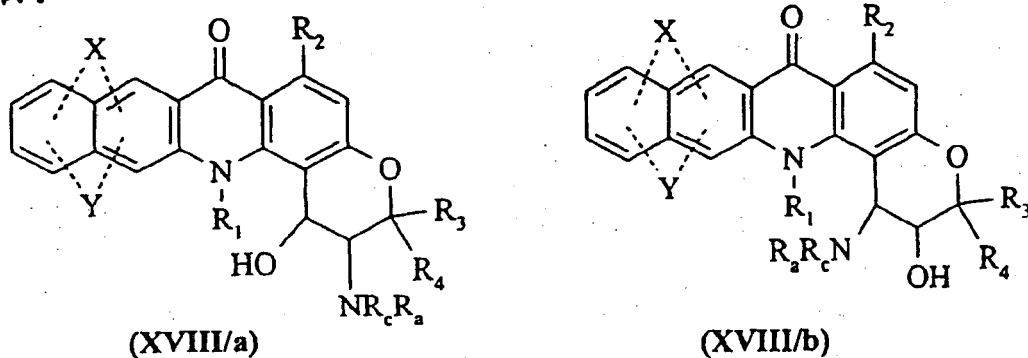
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 G_1 是如上所定义的，

c) $\Rightarrow$ 或者受到过酸或二甲基二环氧乙烷的作用，得到式(XVII)化合物：



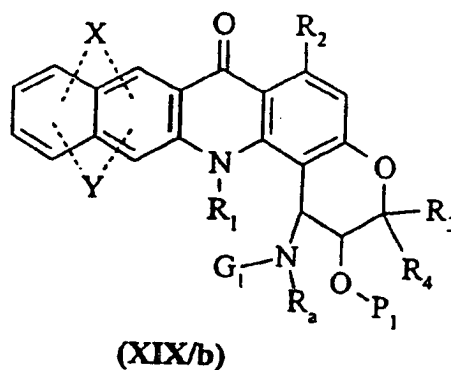
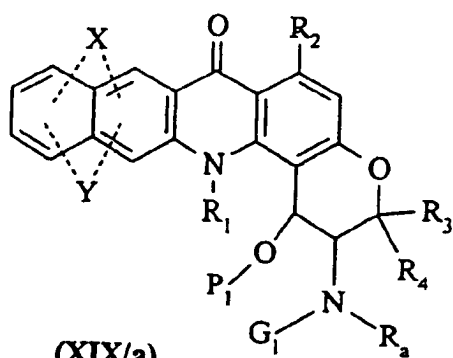
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如上所定义的，

将该式(XVII)化合物用氨或伯胺处理，得到式(XVIII/a)和/或(XVIII/b)化合物：



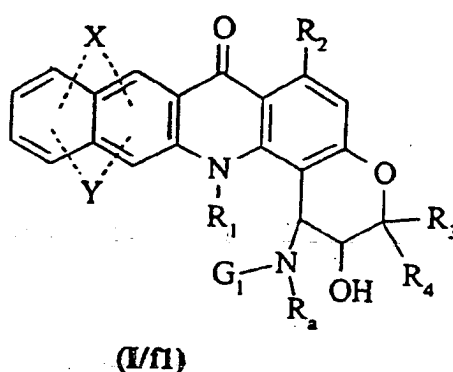
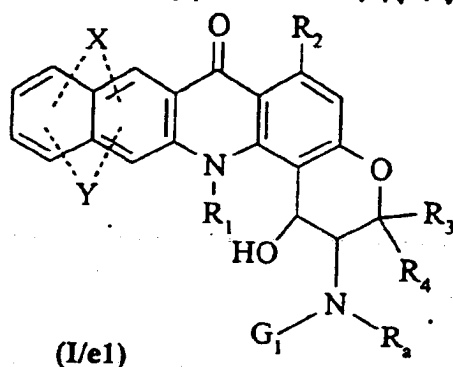
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如上所定义的， R_c 代表氢原子，在所用试剂是氨的情况下， R_a 代表氢原子，或者在所用试剂是伯胺的情况下， R_a 代表选自直链或支链(C_1 - C_6)烷基、芳基和芳基-(C_1 - C_6)烷基（其中的烷基部分是直链或支链的）的基团，

将该式(XVIII/a)和(XVIII/b)化合物的醇官能用羟基保护基团保护，然后使这些化合物受到如上所定义的式 $Hal-G_1$ (XVI) 化合物的作用，分别得到式(XIX/a)和(XIX/b)化合物：



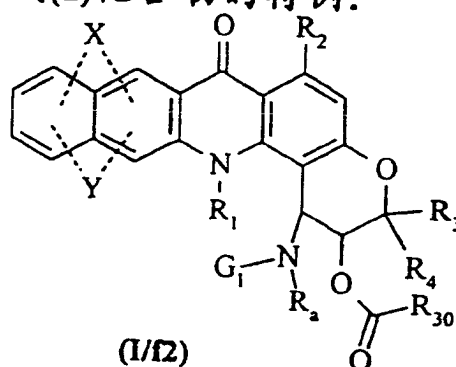
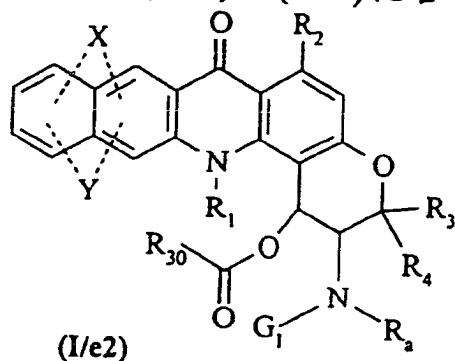
其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_a 和 G_1 是如上所定义的， P_1 代表羟基官能保护基团，

将该式(XIX/a)和(XIX/b)化合物的羟基去保护，分别得到式(I/e1)和(I/f1)化合物，为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_a 和 G_1 是如上所定义的，使该式(I/e1)和(I/f1)化合物：

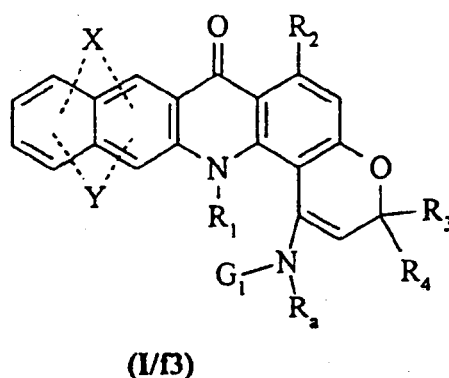
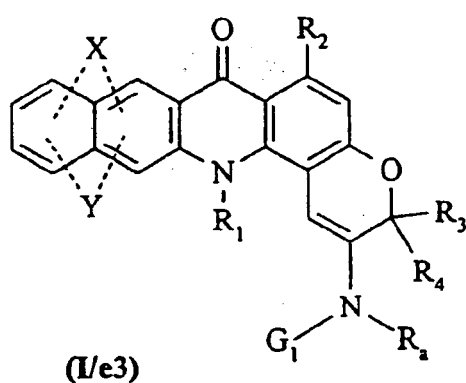
❖ 受到式 $(R_{30}CO)_2O$ 的酸酐的作用，其中 R_{30} 代表直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基或芳基- (C_1-C_6) 烷基，其中的烷基部分是直链或支链的，分别得到式(I/e2)和(I/f2)化合物，为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_a 、 G_1 和 R_{30} 是如上所定义的，

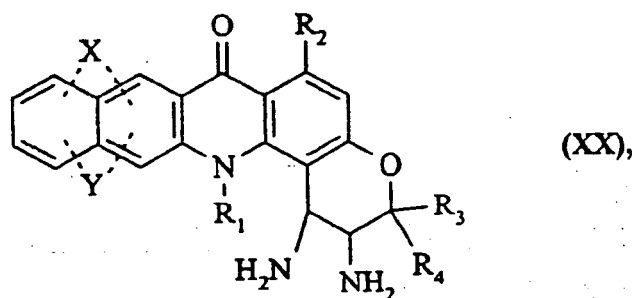
❖ 或者在酸性介质中受到脱水条件的作用，分别得到式(I/e3)和(I/f3)

化合物，为式(I)化合物的特例：



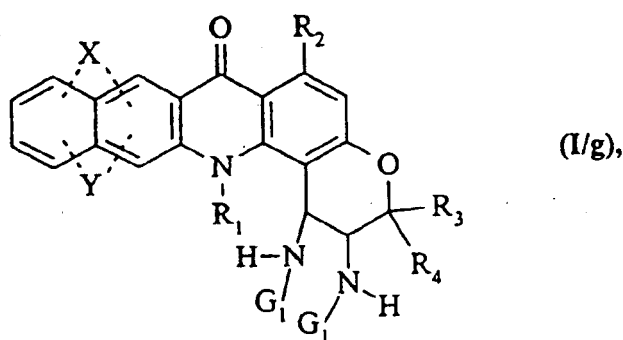
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R_a 和 G₁ 是如上所定义的，

d) ⇨ 或者在过氧化氢的存在下受到 NaN₃ 的作用，然后例如用氯化三正丁基锡还原，得到式(XX)化合物：



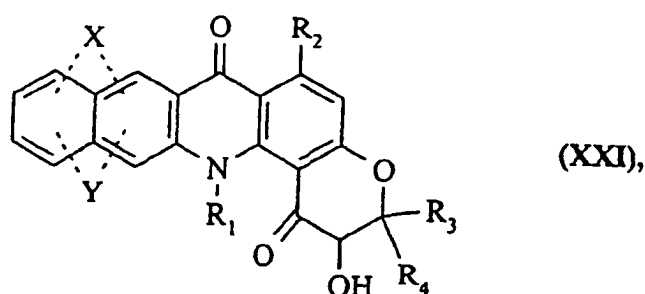
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的，

使该式(XX)化合物受到如上所定义的式 Hal-G₁ (XVI) 化合物的作用，得到式(I/g)化合物，为式(I)化合物的特例：

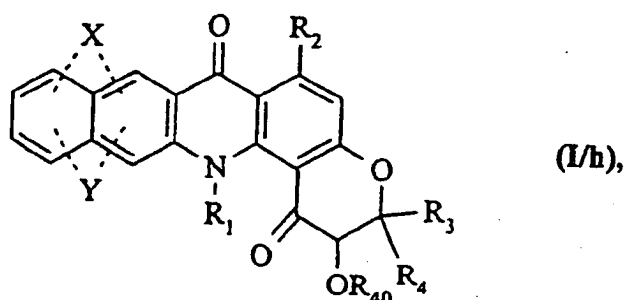


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 G₁ 是如上所定义的，

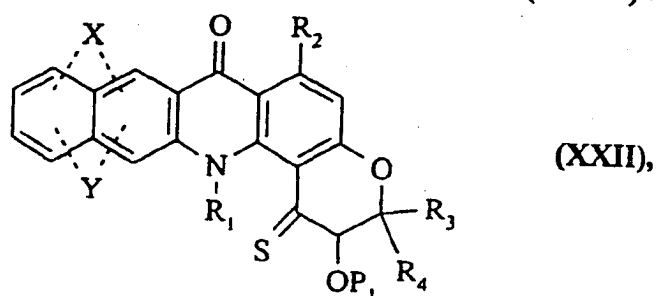
e) ⇨ 或者在极性介质中受到高锰酸钾的作用，得到式(XXI)化合物：



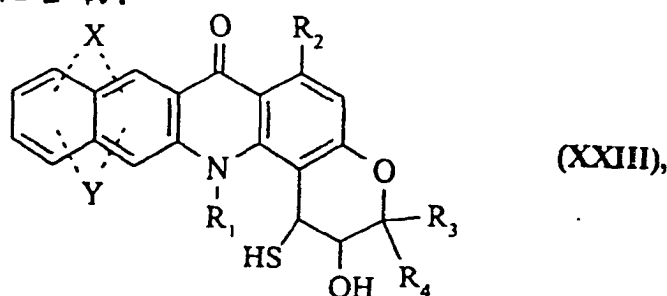
其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的，
使该式(XXI)化合物受到烷基化剂或酰化剂的作用，得到式(I/h)化合物，
为式(I)化合物的特例：



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的，R₄₀ 代表直链或支链(C₁-C₆)
烷基或直链或支链(C₁-C₆)酰基，
或者将该式(XXI)化合物的羟基官能用有机合成常用的保护基团保护，
然后使这些化合物受到 P₂S₅ 的作用，得到式(XXII)化合物：

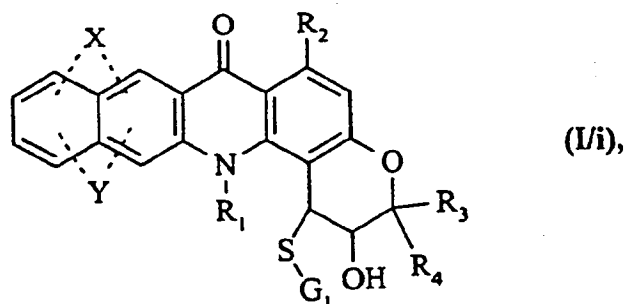


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的，P₁ 代表羟基官能保护基团，
将该式(XXII)化合物用还原剂处理，然后进行羟基官能的去保护反应，
得到式(XXIII)化合物：



其中 X、Y、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的，

将该式(XXIII)化合物用如上所定义的式(XVI)化合物处理，得到式(I/i)化合物，为式(I)化合物的特例：



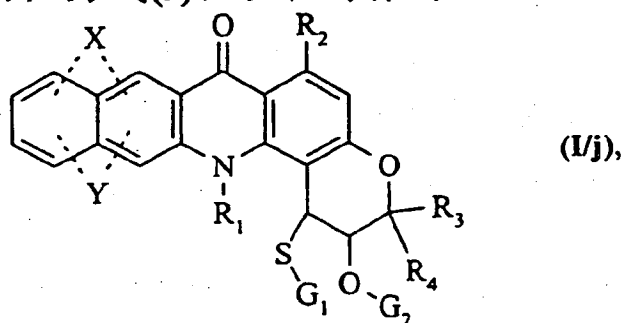
其中 X、Y、G₁、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的，

可以使该式(I/i)化合物受到烷基化剂、酰化剂或式(XVIa)化合物的作用：



其中 Hal 代表卤原子，G'₁ 代表选自 -C(W₂)-W₃-T₁、-C(W₂)-T₁、-S(O)_n-W₃-T₁ 和 -S(O)_n-T₁ 的基团，其中 W₂、W₃、T₁ 和 n 是如式(I)所定义的，

得到式(I/j)化合物，为式(I)化合物的特例：

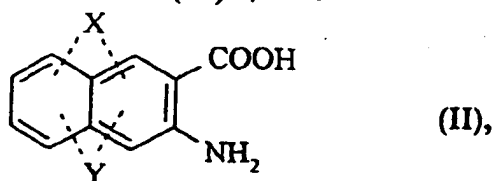


其中 X、Y、G₁、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是如上所定义的，G₂ 代表选自如上所定义的 G'₁、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、直链或支链(C₁-C₆)烷基-羰基氧基、芳基羰基氧基和芳基-(C₁-C₆)烷基-羰基氧基（其中的烷基部分是直链或支链的），

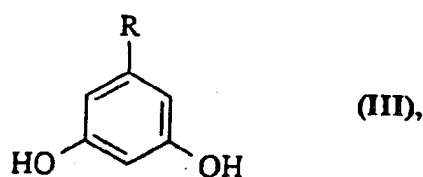
式(I/a)至(I/j)、(I/c1)至(I/c3)、(I/d1)至(I/d3)、(I/e1)至(I/e3)和(I/f1)至(I/f3)化合物构成全体本发明化合物，如果必要的话，按照常规的纯化技术加以纯化，如果需要的话，可以按照常规的分离技术分离为它们不同的异构体，并且如果需要的话，转化为它们的 N-氧化物和适当情况下的药学上可接受的酸或碱加成盐。

式(VI)化合物可以有利地这样获得:

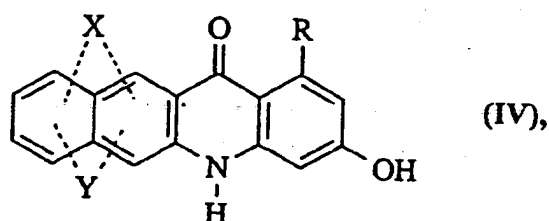
- 从 3-氨基-2-萘甲酸化合物(II)开始:



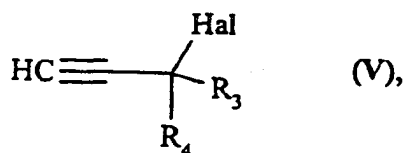
其中 X 和 Y 是如式(I)所定义的,
使其与式(III)的间苯三酚化合物反应:



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

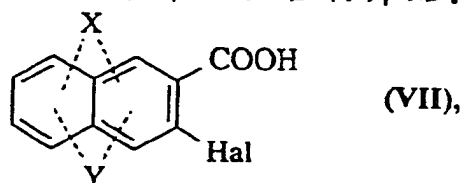


其中 X、Y 和 R 是如上所定义的,
然后在碱性条件下, 在质子惰性溶剂中, 将其用式(V)的炔处理:

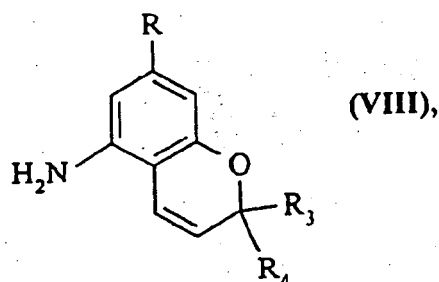


其中 Hal 代表卤原子, R₃ 和 R₄ 是如式(I)所定义的,
得到如上所定义的式(VI)化合物,

- 或者从式(VII)的 3-卤代-2-萘甲酸化合物开始:



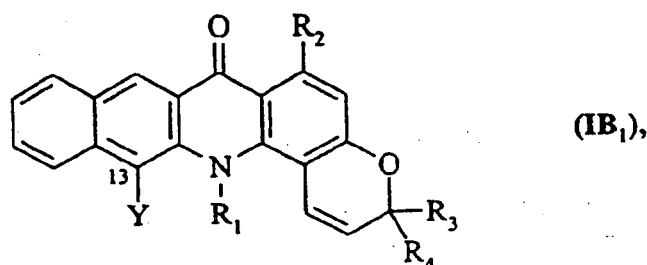
其中 X 和 Y 是如式(I)所定义的, Hal 代表卤原子,
使其与式(VIII)的氨基-苯并吡喃化合物反应:



其中 R_3 和 R_4 是如式(I)所定义的, R 是如上所定义的, 同样得到如上所定义的式(VI)化合物。

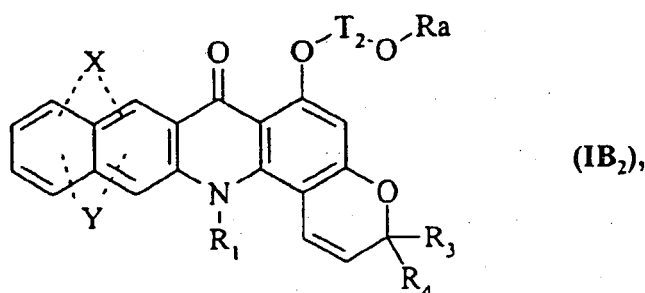
式(XIII)化合物是可用于获得式(I)化合物的合成中间体。在这些式(XIII)化合物中, 可以区别:

➤ 式(IB_1)化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是如式(II)所定义的, Y 代表可选地被一个或两个相同或不同的基团取代的氨基, 取代基彼此独立地选自直链或支链(C_1 - C_6)烷基、直链或支链(C_1 - C_6)酰基和直链或支链三卤代-(C_1 - C_6)烷基-羰基,

➤ 和式(IB_2)化合物:



其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 T_2 、 Ra 、 X 和 Y 是如式(I)所定义的。

这些式(IB_1)和(IB_2)化合物是新颖的, 具有细胞毒活性。它们因此可用于治疗癌症。

式(XXI)化合物同样是可用于获得式(I)化合物、尤其是式(IC)化合物

的合成中间体。这些式(XXI)化合物同样具有细胞毒活性。它们作为活性成分在药物组合物中的用途使后者可用于治疗癌症。

式(II)、(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(XI)、(XIV)和(XVI)化合物是商业上可得到的化合物，或者按照本领域技术人员熟知的常规有机合成方法获得。

式(I)化合物具有尤其可贵的抗肿瘤性质。由于对细胞周期的特异性阻滞作用，它们对于来源于鼠与人肿瘤的细胞系具有优异的体外细胞毒性，并且在小鼠中对于可移植的鼠与人肿瘤具有体内活性。这些化合物的特有性质允许它们在治疗学上用作抗肿瘤剂。

本发明还涉及药物组合物，包含至少一种式(I)化合物、其对映异构体或非对映异构体、其N-氧化物或其药学上可接受的酸或碱加成盐作为活性成分，单独或者联合一种或多种惰性的、无毒的、药学上可接受的赋形剂或载体。

在根据本发明的药物组合物中，尤其可以提到适合口服、肠胃外（静脉内、肌内或皮下）、经皮或透皮、阴道内、直肠、鼻、经舌、颊、眼或呼吸给药的那些。

用于肠胃外注射的根据本发明的药物组合物尤其包括水性与非水性无菌溶液、分散体、悬液或乳剂，以及用于可注射溶液或分散体再生的无菌粉剂。

用于固体口服给药的根据本发明的药物组合物尤其包括片剂或锭剂、舌下片、药囊剂、胶囊剂和颗粒剂，用于液体口服、鼻、颊或眼给药的那些特别包括乳剂、溶液、悬液、滴剂、糖浆剂和气雾剂。

用于直肠或阴道给药的药物组合物优选为栓剂，用于经皮或透皮给药的那些例如包括粉剂、气雾剂、霜剂、软膏剂、凝胶剂和贴剂。

上述药物组合物阐述发明但决不限制之。

在惰性的、无毒的、药学上可接受的赋形剂或载体中，借助非限制性实例可以提到稀释剂、溶剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、粘合剂、膨胀剂、崩解剂、阻滞剂、润滑剂、吸收剂、悬浮剂、着色剂、矫味剂等。

有用的剂量因患者的年龄与体重、给药的途径、所使用的药物组合

物、障碍的性质与严重性和是否采取有关治疗而异。剂量从 0.1mg 至 1000mg 每天，分一次或多次给药。

下列实施例阐述发明但决不限制之。

所用原料是已知产物或者是按照已知操作程序制备的。各种制备例得到可用于制备本发明化合物的合成中间体。

实施例和制备例所述化合物的结构是按照通常的分光光度技术（红外、核磁共振、质谱……）测定的。

熔点是利用 Kofler 热板或热板在显微镜下测定的。若化合物是盐的形式，则所给出的熔点相当于该化合物的盐形式。

制备例 1: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

步骤 A: 1,3-二羟基-5,12-二氢-苯并[b]吡啶-12-酮

向 5g 3-氨基-2-萘甲酸的 50ml 庚-1-醇溶液中加入 3.5g 1,3,5-三羟基苯和 62.5mg 对-甲苯磺酸。利用迪安-斯塔克设备将混合物在回流下搅拌 48 小时，然后在真空中浓缩反应混合物。残余物经过硅胶色谱纯化（洗脱剂：环己烷/丙酮 90/10）。使所分离的产物从环己烷/丙酮混合物中结晶，得到 5.2g 预期产物。

步骤 B: 6-羟基-3,3-二甲基-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

在惰性气氛下，向 2g 步骤 A 产物的 50ml 无水二甲基甲酰胺溶液中加入 2g 无水碳酸钾。在 65°C 下搅拌 15 分钟后，加入 2.4g 无水碘化钾和 4.4g 3-氯-3-甲基-1-丁炔，将反应混合物在 65°C 下保持 24 小时，然后在 130°C 下保持 1 小时。冷却后，将溶液水解，然后用二氯甲烷萃取。合并有机相，用水、然后用 1M 氢氧化钾溶液洗涤，经硫酸钠干燥，然后蒸发。经过硅胶色谱纯化（环己烷/丙酮：90/10）后，分离 1.10g 预期产物。

熔点：225°C

步骤 C: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

在 0°C 和惰性气氛下，向 0.5g 步骤 B 所得产物的 20ml 无水二甲基甲酰胺溶液中缓慢加入 0.16g 氢化钠，然后在 15 分钟后，加入 0.65ml 硫酸二甲酯（6 当量）。1 小时后，将反应混合物用冰水解，然后用乙酸乙酯萃取。将有机相用氢氧化钠水溶液洗涤后，经硫酸钠干燥，然后在真空中蒸发。经过硅胶色谱纯化（环己烷/丙酮：98/2），得到 0.42g 预期产物。

熔点：188°C

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

向 2g 制备例 1 的产物与 0.9g 4-甲基吗啉-N-氧化物一水合物的 40ml 叔丁醇/四氢呋喃/水(10/3/1)溶液中加入 2.5%四氧化锇的 3.8ml 2-甲基-2-丙醇溶液。在环境温度下 2 天后，加入 105ml 饱和 NaHSO₃ 溶液，将混合物搅拌 1 小时，然后用二氯甲烷萃取。合并有机相，经硫酸钠干燥，在真空中浓缩。经过硅胶色谱纯化（二氯甲烷/甲醇：95/5），分离 1.3g 预期产物。

熔点：194°C

制备例 3: 6-(二乙氨基丙氨基)-3,3,14-三甲基-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

向 0.15g 制备例 1 的产物加入 4ml N,N-二乙基丙二胺。在 70°C 和惰性气氛下反应 5 天后，在减压下蒸发反应混合物。所得残余物经过硅胶色谱纯化（环己烷/乙酸乙酯：80/20），分离预期产物。

质谱: (DIC/NH₃): m/z: 470 (M+H)⁺

制备例 4: 6-[(2-吗啉-4-基)乙氨基]-3,3,14-三甲基-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

程序同制备例 3，使用 4-(2-氨基乙基)-吗啉作为试剂。

质谱: (DIC/NH₃): m/z: 470 (M+H)⁺

制备例 5: (±)-顺式-1,2-二羟基-6-(二乙氨基丙氨基)-3,3,14-三甲基-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

程序同制备例 2, 使用制备例 3 的化合物作为反应物。

制备例 6: (±)-1-氨基-2-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

步骤 A: (±)-1-叠氮基-2-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

在环境温度下, 向 0.15g 制备例 2 的化合物与 0.5g NaN₃ 的 6ml 氯仿溶液中缓慢加入 3ml 三氟乙酸。搅拌 12 小时后, 加入 1 当量 NaN₃, 使反应混合物保持在环境温度下达另外 12 小时。然后将反应混合物用水、再用饱和 NaCl 溶液洗涤, 经硫酸钠干燥。经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇: 95/5), 分离预期产物。

步骤 B: (±)-1-氨基-2-羟基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 0.2g 步骤 A 所得化合物与 0.09g Pd/C 的 5ml 乙醇溶液在环境温度和 H₂ 气氛下搅拌 48 小时。然后滤出催化剂, 在真空中浓缩滤液。残余物经过二氧化硅色谱纯化(二氯甲烷/甲醇: 95/5), 分离所需产物。

制备例 7: 6-(二甲氨基乙氧基)-3,3,14-三甲基-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

步骤 A: 6-羟基-3,3,14-三甲基-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

仅使用 1.5 当量氢化钠和 2 当量硫酸二甲酯, 按照制备例 1 程序得到该产物。

熔点: 138°C

步骤 B: 6-(二甲氨基乙氧基)-3,3,14-三甲基-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

在氮下, 向 0.2g 步骤 A 所得化合物的 20ml 二甲基甲酰胺溶液中加入

入 1 当量氯化钠和 1 当量 2-二甲氨基乙基氯盐酸盐。在 70°C 下 48 小时后，将反应混合物冷却，然后倒在 80ml 冰冷的水上，用二氯甲烷萃取。洗涤和经 MgSO_4 干燥后，在减压下蒸发溶液。经过硅胶色谱纯化（乙酸乙酯/环己烷：80/20），分离预期产物。

质谱: (DIC/ NH_3): m/z : 429 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

制备例 8: 1,2-二氨基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

经过硅胶色谱纯化分离这种在制备例 6 化合物合成期间生成的共同产物。

实施例 1: 6-(2-羟基乙氧基)-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

在 36mg AlCl_3 的存在下，将 500mg 制备例 1 化合物的 5ml 二氯乙烷溶液在 70°C 下加热 3 小时。然后将反应混合物倒在 10% HCl 溶液上，用二氯甲烷萃取。有机相的常规处理及其在减压下的蒸发后，残余物经过硅胶色谱纯化（二氯甲烷/甲醇：从 0.2 至 10% 梯度），分离预期产物。

熔点: 230°C

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

在 0°C 下，将 0.81mmol 丁酰氯与 0.673mmol AlCl_3 在 2ml 无水二氯甲烷中的混合物分小部分加入到 0.135mmol 制备例 1 产物的 2ml 二氯甲烷溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌 4 小时，然后倒在 10% HCl 溶液上。有机相的常规处理及其在减压下的蒸发后，残余物经过硅胶色谱纯化（二氯甲烷/甲醇：从 0.1 至 6% 梯度），分离预期产物。

熔点: 302°C

实施例 3: 2-苯甲酰基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]

吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

使用苯甲酰氯作为试剂，按照实施例 2 的程序得到该产物。

熔点：319°C

实施例 4: 2-乙酰基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

使用乙酰氯作为试剂，按照实施例 2 的程序得到该产物。

熔点：277°C

实施例 5: 2-丁酰基-6-(二乙氨基丙氨基)-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

使用制备例 3 的化合物作为反应物，按照实施例 2 的程序得到该产物。

实施例 6: 2-丁酰基-6-[(2-吗啉-4-基)乙氨基]-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

使用制备例 4 的化合物作为反应物，按照实施例 2 的程序得到该产物。

实施例 7: (±)-顺式-1,2-二戊烯酰氧基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 1.48mmol 制备例 2 化合物的 15ml 无水吡啶溶液加入到 14.8mmol 戊烯酰氯中。将反应混合物在环境温度下搅拌 6 小时，然后用二氯甲烷萃取。合并有机相，经硫酸镁干燥，过滤，然后在减压下蒸发。残余物经过硅胶色谱纯化（二氯甲烷/甲醇：从 0.2 至 2% 梯度），分离预期产物。

熔点：152°C

实施例 8: (±)-顺式-1-羟基-6-甲氧基-2-戊烯酰氧基-3,3,14-三甲基-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

在实施例 7 化合物的硅胶色谱纯化期间分离该共同产物。

熔点：194°C

实施例 9: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基丁酸酯

步骤 1: (±)-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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基丁酸酯

在 4-二甲氨基吡啶的存在下, 向 0.74mmol 制备例 2 化合物的 7ml 无水吡啶溶液中加入 2 当量丁酰氯。将反应混合物在环境温度下搅拌。72 小时后, 加入 5 当量丁酰氯, 将混合物搅拌 72 小时, 然后蒸发至干。经过硅胶色谱纯化, 分离预期产物。

熔点: 197°C

步骤 2: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基丁酸酯

向 0.29mmol 步骤 1 所得化合物的 6ml 二氯甲烷溶液中加入 4 滴 10% HCl 溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌 3 天, 然后干燥, 在减压下蒸发。残余物经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇: 从 0.2 至 5% 梯度), 分离预期产物。

熔点: 180°C

实施例 10: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基乙酸酯

步骤 1: (±)-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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基乙酸酯

使用乙酰氯作为试剂, 按照实施例 9 步骤 1 的程序得到该产物。

步骤 2: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基乙酸酯

使用上步 1 所得化合物作为反应物, 按照实施例 9 步骤 2 的程序得到该产物。

熔点: 165°C

实施例 11: (1S,2S)-1-[(二甲氨基)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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基二甲基氨基甲酸酯

在烧瓶内,将 0.698mmol 氯化钾用己烷洗涤三次,然后冷却至-10°C,加入 0.123mmol 制备例 2 化合物的 4ml 无水四氢呋喃溶液。在-10°C 下滴加 0.327mmol N,N-二甲基氨基甲酰氯后,在环境温度下搅拌 3 小时 30 分钟。加入 50ml 乙酸乙酯终止反应,加入 10ml 饱和 NaHCO₃ 溶液,得到 pH 为 8。有机相用水洗涤,经硫酸镁干燥。在减压下蒸发和从乙酸乙酯中结晶后,分离预期产物。

熔点: 173°C

实施例 12: (1S,2S)-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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-1-基 4-甲基苯磺酸酯

使用甲苯磺酰氯作为试剂,按照实施例 11 的程序得到该产物。

实施例 13: (1S,2S)-6-[[3-(二乙氨基)丙基]氨基]-1-[[二甲基氨基]羰基]氧基}-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基二甲基氨基甲酸酯

使用制备例 5 的产物作为反应物,按照实施例 11 步骤 1 至 2 的程序得到该产物。

实施例 14: (1S,2S)-1-[[二甲基氨基]羰基]氨基}-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基二甲基氨基甲酸酯

使用制备例 6 的产物作为反应物,按照实施例 11 步骤 1 至 2 的程序得到该产物。

实施例 15: N'-((1S,2S)-1-[[二甲基氨基]甲硫基(carbothioyl)]氨基}-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基)-N,N-二甲基硫脲

使用制备例 8 的产物作为反应物,使用二甲基硫代氨基甲酰氯作为试剂,按照实施例 11 步骤 1 至 2 的程序得到该产物。

实施例 16: 6-[2-(二甲氨基)乙氧基]-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基丁酸酯

使用制备例 7 的化合物作为步骤 1 反应物, 按照实施例 9 步骤 1 至 2 的程序得到该产物。

实施例 17: 13-氨基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

步骤 1: 3-乙酰氨基-4-硝基-2-萘甲酸

将 5g 3-氨基-2-萘甲酸的 40ml 乙酸酐溶液在环境温度下搅拌 30 分钟, 然后滴加 5ml 硝酸。然后将反应混合物在冰浴中搅拌 7 天, 然后倒在冰上。滤出所生成的沉淀, 用水洗涤, 然后干燥, 用 40ml 甲醇清洗, 干燥后分离预期产物。

熔点: 235°C

步骤 2: 3-氨基-4-硝基-2-萘甲酸

将 1g 步骤 1 所得化合物的 18ml 盐酸溶液回流 4 小时, 然后倒在冰上。滤出所生成的沉淀, 用水洗涤, 直至 pH 为 5-6, 然后干燥, 分离预期产物。

熔点: 238°C

步骤 3: 3-氯-4-硝基-2-萘甲酸

将 1.2g 亚硝酸钠缓慢加入到 13ml 浓硫酸中; 使温度升至 70°C, 直至亚硝酸钠完全溶解; 然后将该溶液冷却至 20°C。

将 3g 上步 2 所得化合物的 27ml 乙酸溶液小心地加入反应混合物中。然后将溶液在 40°C 下加热 30 分钟, 然后在冰浴中冷却。

将氯化亚铜(3.3g)的 30ml 浓盐酸溶液在冰浴中冷却, 缓慢加入预先得到的重氮化合物溶液。然后使反应混合物的温度升至 80°C, 将反应混合物搅拌, 直至气体放出停止。

向反应混合物中加入水, 同时在冰浴中冷却。滤出所生成的沉淀, 小心地用水清洗, 干燥。从二氯甲烷中结晶, 得到预期产物。

熔点: 246°C

步骤 4: 3-[(2,2-二甲基-7-甲氧基-2H-苯并吡喃-5-基)氨基]-4-硝基-2-萘甲酸

向 3.3g 5-氨基-7-甲氧基-2,2-二甲基苯并吡喃加入 3g 上步 3 所得化合物、3.4g 乙酸钾、375mg $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和含有 3.8ml 三乙胺的 120ml 2-丙醇。将溶液回流 5 天, 然后在减压下蒸发。将残余物溶于二氯甲烷与 1N HCl 水溶液的 1/1 混合物。萃取含水相后, 合并有机相, 按惯用方式处理。经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇: 从 0.1 至 1% 梯度), 分离预期产物。

熔点: 165°C

步骤 5: 6-甲氧基-3,3-二甲基-13-硝基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

将 772mg 步骤 4 所得化合物溶于 45ml 无水二氯甲烷, 加入 3ml 三氟乙酸酐。在环境温度下搅拌 5 分钟后, 蒸发反应混合物。将残余物溶于二氯甲烷与饱和 NaHCO_3 溶液的混合物。用二氯甲烷萃取含水相后, 合并有机相, 按常规方式处理, 然后蒸馏, 分离预期产物。

熔点: >350°C

步骤 6: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-13-硝基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

向 300mg 步骤 5 所得化合物的 30ml 二甲基甲酰胺溶液中加入 1.48g 氢氧化钠, 然后加入 1.8ml 碘代甲烷。将反应混合物在氩下回流 3 天, 然后加入冰进行缓慢水解。滤出所生成的沉淀, 然后干燥, 经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇: 从 0.1 至 0.5% 梯度), 分离预期产物。

熔点: 283°C

步骤 7: 13-氨基-6-甲氧基-3,3,14-三甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

向 178mg 上步 6 所得化合物的 10ml 乙酸与 1ml 水溶液中加入 621mg 锌线。将反应混合物在环境温度下搅拌 2.5 小时, 然后过滤。用 10% 氢氧化铵水溶液使滤液呈碱性; 然后过滤分离所生成的沉淀。粗的残余物经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇: 从 0.1 至 0.5% 梯度), 分离预期产物。

熔点: 157°C

实施例 18: 2,2,2-三氟-N-(6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-13-基)乙酰胺

在氩下, 将 0.039mmol 实施例 17 所得化合物的 7ml 无水吡啶溶液在-20°C 下搅拌, 加入 0.15mmol 三氟乙酸酐。将反应混合物在-20°C 下搅拌 6 小时, 然后用 15ml 甲醇稀释, 在减压下浓缩。残余物经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇: 99.9/0.1), 分离预期产物。

实施例 19: N-(6-甲氧基-3,3,14-三甲基-7-氧代-7,14-二氢-3H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-13-基)乙酰胺

使用乙酸酐作为试剂, 按照实施例 18 的程序得到该产物。

实施例 20: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,7-二氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基乙酸酯

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

将 1.28g KMnO_4 的 15ml 水悬液历经 30 分钟滴加到 0.5g 制备例 1 产物的 25ml 丙酮溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌 8 小时, 然后用 2-丁酮萃取。按常规方式处理有机相, 残余物经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇: 98/2), 分离预期产物。

熔点: 272°C

步骤 2: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,7-二氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基乙酸酯

使用乙酸酐作为试剂, 按照实施例 9 步骤 1 的程序得到该产物。

熔点: 206°C

实施例 21: 6-甲氧基-3,3,14-三甲基-1,7-二氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基丙酸酯

使用丙酸酐作为步骤2中的试剂,按照实施例20的程序得到该产物。

熔点: 218°C

实施例 22: 6-甲氧基-3,3-二甲基-1,7-二氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基乙酸酯

步骤 1: 3-[(8-甲氧基-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-5-基)氨基]-2-萘甲酸将含有 1.2mmol 3-溴萘-2-甲酸、1.19mmol 7-甲氧基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-5-基胺、2.38mmol 乙酸钾、10mg $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和 1.19mmol 三乙胺的 17ml 2-丙醇溶液回流 24 小时,然后在减压下浓缩。将所得残余物溶于二氯甲烷/1N HCl 的 2/1 混合物。含水相用二氯甲烷萃取,合并有机相,然后按常规方式处理。残余物经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷),分离预期产物。

步骤 2: 6-甲氧基-3,3-二甲基-3,14-二氢-7H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-7-酮

向保持在 0°C 和氩下的含有 1.94mmol 步骤 1 所得化合物的 20ml 无水二氯甲烷溶液中加入 9.71mmol 三氟乙酸酐。在环境温度下反应 3 天后,在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶于二氯甲烷与 NaHCO_3 水溶液的混合物。用二氯甲烷萃取后,合并有机相,按常规方式处理。残余物经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷),分离预期产物,随后使后者从乙醚中重结晶。

熔点: 278°C

步骤 3: 2-羟基-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-1,7(14H)-二酮

向 1.33mmol 步骤 2 所得化合物的 30ml 叔丁醇/四氢呋喃/水的 10/3/1 混合物溶液中加入 2.5% 四氧化锇的 0.67ml 2-甲基-2-丙醇溶液和 1.35mmol 4-甲基吗啉-N-氧化物一水合物。在环境温度下搅拌两天后,加入 NaHSO_3 溶液。搅拌一小时后,反应混合物用二氯甲烷萃取。将有机相干燥,过滤,然后在减压下蒸发。残余物经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇: 98/2),分离预期产物。

熔点: 230°C

步骤 4: 6-甲氧基-3,3-二甲基-1,7-二氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基乙酸酯

使用过量的乙酸酐, 按照实施例 20 步骤 2 的程序得到该产物。

熔点: 206°C

实施例 23: (±)-顺式-1-{[(二乙氨基)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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基二乙基氨基甲酸酯

使用 N,N-二乙基氨基甲酰氯作为试剂, 按照实施例 11 的程序得到该产物。

熔点: 193°C

实施例 24: (±)-顺式-1-{[(二异丙氨基)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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基二异丙基氨基甲酸酯

使用 N,N-二异丙基氨基甲酰氯作为试剂, 按照实施例 11 的程序得到该产物。

熔点: 149.5°C

实施例 25: (±)-顺式-1-{[(二丁氨基)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[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基二丁基氨基甲酸酯

使用 N,N-二丁基氨基甲酰氯作为试剂, 按照实施例 11 的程序得到该产物。

熔点: 138°C

实施例 26: 6-甲氧基-3,3-二甲基-1,7-二氧代-2,3,7,14-四氢-1H-苯并[b]吡喃并[3,2-h]吡啶-2-基丙酸酯

向预先冷却的无水吡啶(1.5ml)与过量丙酸酐的溶液中加入 0.26mmol 实施例 22 步骤 3 所得化合物。将反应混合物在环境温度下避

光搅拌 24 小时, 然后倒在冰冷的水(10ml)上。滤出所得沉淀, 用水洗涤, 在磷真空下干燥。残余物经过硅胶色谱纯化(二氯甲烷)分离预期产物。

熔点: 231°C

本发明化合物的药理学研究

实施例 27: 体外活性

体外使用鼠白血病 L1210。将细胞培养在 RPMI 1640 完全培养基中, 其中含有 10% 胎牛血清、2mM 谷氨酰胺、50 单位/ml 青霉素、50 μ g/ml 链霉素和 10mM Hepes, pH 7.4。使细胞分布在微量平板上, 暴露于细胞毒性化合物达 4 个加倍周期或 48 小时。然后借助一种比色测定法、即微量培养物四唑鎓测定法(J. Carmichael 等, Cancer Res. (癌症研究), 47, 936-942, (1987))量化存活细胞数。结果以 IC₅₀ 表示, 也就是细胞毒性剂抑制 50% 的受治疗细胞的增殖。

例如, 实施例 11 和 7 化合物分别表现 0.78 μ M 和 0.52 μ M 的 IC₅₀, 从而证明它们比参照化合物(山油柑碱)具有更高的活性。

实施例 28: 体外活性

1、对于 P388 白血病的抗肿瘤活性

P388 系(鼠白血病)是由国立癌症研究院(Frederick, USA)提供的。在第 0 天将肿瘤细胞(10⁶ 细胞)接种到雌性 B6D2F1 小鼠(Iffa Credo, France)的腹腔内。每试验组使用六只体重 18 至 20g 的小鼠。在第 1 天将产物通过静脉内途径给药。抗肿瘤活性以 %T/C 表示:

$$\%T/C (\text{小鼠}) = \frac{\text{受治疗动物的中位存活时间}}{\text{对照动物的中位存活时间}} \times 100$$

本发明化合物在这种模型中是非常有活性的, T/C > 150%, 而山油柑碱勉强有活性。

2、关于结肠 C38 腺癌的抗肿瘤活性

在第 0 天将重约 30mg 的结肠 C38 腺癌的肿瘤片段植入 B6D2F1 小鼠(Iffa Credo, France)皮下。肿瘤生长后, 将小鼠分为对照组(18 只动

物) 和治疗组 (6 或 7 只动物), 肿瘤大小都是均匀的。每周一次将产物通过 i.v. 途径给药 3 周 (第 10、17 和 24 天), 剂量为最大耐受剂量 (MTD)、MTD/2 和 MTD/4。

每周测量两次肿瘤, 按照下式计算肿瘤体积: 体积(mm^3) = 长度(mm) X 宽度(mm^2)/2。抗肿瘤活性以 %T/C 表示:

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

V_0 和 V_t 分别是最初的肿瘤体积和测量时间 t 时的肿瘤体积。

最佳剂量是产生最低 T/C 值而没有毒性 (早期死亡或减重 20% 以上) 的剂量。

例如, 实施例 7 和 11 化合物分别就 12.5mg/kg 的最佳剂量表现 30% 的抗肿瘤活性, 和就 25mg/kg 的最佳剂量表现 41% 的抗肿瘤活性, 而山油柑碱就 100mg/kg 的最佳剂量表现 27% 的抗肿瘤活性, 从而证明它们的强大治疗潜力。

实施例 29: 药物组合物: 可注射溶液

实施例 11 化合物 10mg
可注射制剂用蒸馏水 25ml