

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/22



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380101577.1

C07D487/14 A61K 31/437

A61K 31/407 A61P 35/00

/(C07D471/22, 221 : 00,

209 : 00, 209 : 00, 209 : 00)

(C07D487/14, 209 : 00, 209 : 00,

209 : 00) (C07D471/22,

[11] 公开号 CN 1705667A

[43] 公开日 2005 年 12 月 7 日

[22] 申请日 2003. 10. 14

[21] 申请号 200380101577. 1

[30] 优先权

[32] 2002. 10. 16 [33] FR [31] 02/12846

[86] 国际申请 PCT/FR2003/003021 2003. 10. 14

[87] 国际公布 WO2004/035582 法 2004. 4. 29

[85] 进入国家阶段日期 2005. 4. 18

[71] 申请人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 M·普吕多姆 B·于贡

F·阿尼藏 J·希克曼

A·皮埃尔 R·戈尔施泰因

P·勒纳尔 B·普法伊费尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

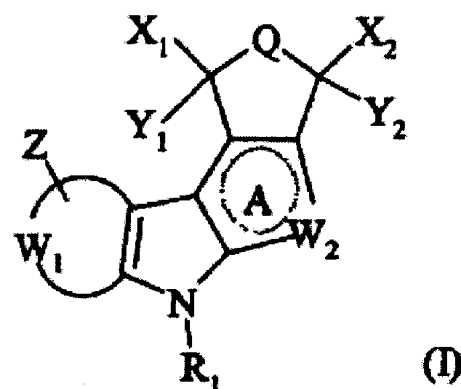
235 : 00, 221 : 00, 221 : 00, 209 : 00, 209 : 00)

权利要求书 24 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 吡咯并 [3,4-c] 咪唑和吡啶并 [2,3-b] 咪唑并 [3,4-e] 咪唑衍生物, 其制备方法和包含它们的药物组合物

[57] 摘要

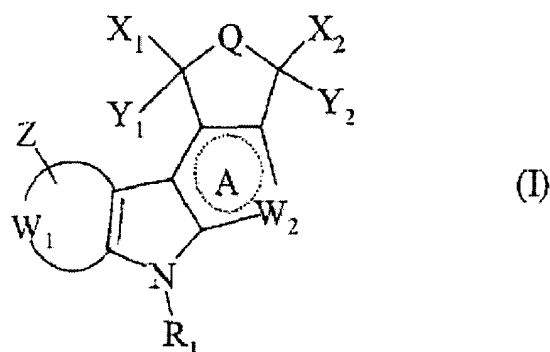
本发明涉及式(I)的化合物, 其中: Z 表示如说明书定义的式 U-V 基团; W₁ 与和其相连的碳原子一起表示苯基或吡啶基; W₂ 如说明书定义; X₁、X₂ 分别表示氢原子或羟基、烷氧基、巯基或烷硫基; Y₁、Y₂ 分别表示氢原子; 或 X₁ 和 Y₁, X₂ 和 Y₂ 分别表示氢原子、羟基、直链或支链(C₁-C₆) 烷氧基、巯基和直链或支链(C₁-C₆) 烷硫基; R₁ 如说明书定义; Q 表示氧原子或如说明书定义的基团 NR₂。



(I)

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

1、式(I)化合物:



其中:

- A 表示 6 元环, 其为饱和或部分或完全不饱和的, 其中, 不饱和现象任选地赋予环芳族特性,

- Z 表示一个或多个相同或不同的式 U-V 的基团, 其中:

* U 表示单键, 或直链或支链(C₁-C₆)亚烷基链, 其任选地被一个或多个相同或不同的选自卤素和羟基的取代基取代和/或其任选地包含一个或多个不饱和键,

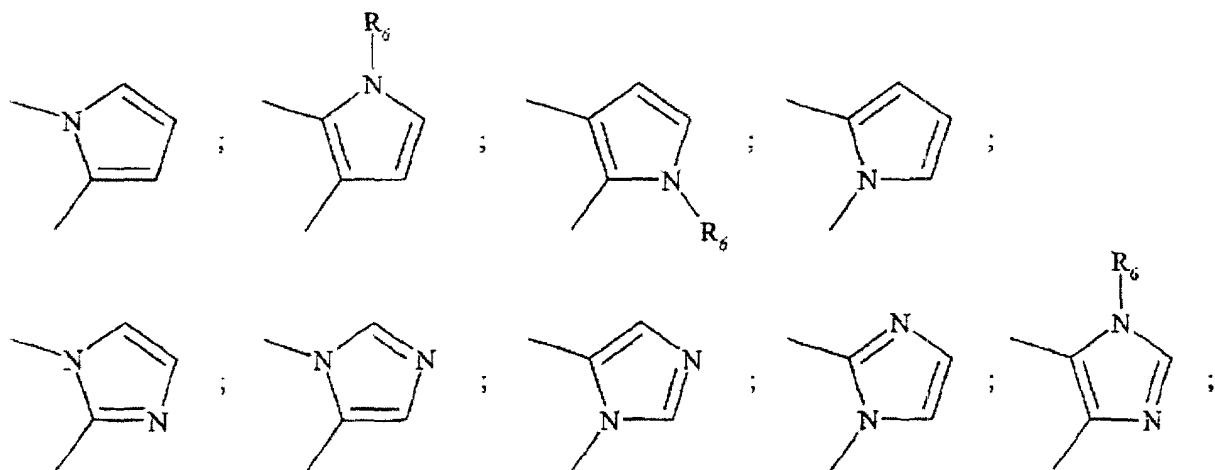
* V 表示选自下述的基团: 氢原子、卤原子和氰基、硝基、叠氨基、直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C₁-C₆)烷基、羟基、直链或支链(C₁-C₆)-烷氧基、芳氧基、其中的烷氧基部分可为直链或支链的芳基(C₁-C₆)烷氧基、甲酰基、羧基、氨基羰基、NR₃R₄、-C(O)-T₁、-C(O)-NR₃-T₁、-NR₃-C(O)-T₁、-O-C(O)-T₁、-C(O)-O-T₁、-O-T₂-NR₃R₄、-O-T₂-OR₃、-O-T₂-CO₂R₃、-NR₃-T₂-NR₃R₄、-NR₃-T₂-OR₃、-NR₃-T₂-CO₂R₃ 和 -S(O)_t-R₃,

其中:

R₃ 和 R₄ 可相同或不同, 分别表示选自下述的基团: 氢原子和直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基和其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C₁-C₆)烷基, 或 R₃+R₄ 与携带它们的氮原子一起形成饱和单环或双环杂环, 其具有 5-10 个环原子并在环体系中任选地包含第二个选自

氧和氮的杂原子，其任选地被选自下述的基团取代：直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C₁-C₆)烷基、羟基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、氨基、直链或支链单(C₁-C₆)烷基氨基和其中的烷基部分可为直链或支链的二(C₁-C₆)烷基氨基，T₁表示选自下述的基团：直链或支链(C₁-C₆)烷基，其任选地被选自下述的基团取代：-OR₃、-NR₃R₄、-CO₂R₃、-C(O)R₃和-C(O)NR₃R₄，其中，R₃和R₄如前所定义，芳基和其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C₁-C₆)-烷基，或T₁表示直链或支链(C₂-C₆)链烯基链，其任选地被选自下述的基团取代：-OR₃、-NR₃R₄、-CO₂R₃、-C(O)R₃和-C(O)NR₃R₄，其中，R₃和R₄如前所定义，T₂表示直链或支链(C₁-C₆)亚烷基链，t表示整数0-2，或Z表示亚甲二氧基或亚乙二氧基，

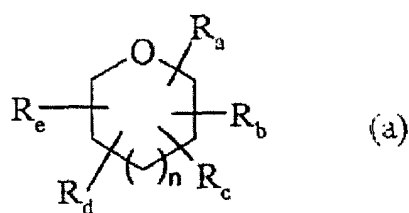
- W₁与和其相连的碳原子一起表示苯基或吡啶基，
- W₂表示选自下述的基团：



其中，R₆表示选自下述的基团：氢原子和直链或支链(C₁-C₆)烷基、芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C₁-C₆)烷基、环烷基、其中的烷基部分可为直链或支链的环烷基(C₁-C₆)烷基、-OR₃、-NR₃R₄、-O-T₂-NR₃R₄、-NR₃-T₂-NR₃R₄、直链或支链(C₁-C₆)-羟基烷基氨基、其中的烷基部分可为直链或支链的二((C₁-C₆)羟基烷基)氨基、-C(O)R₃和-NH-C(O)-R₃，或R₆

表示直链或支链(C_1-C_6)亚烷基链, 其被一个或多个相同或不同的基团取代, 所述基团选自卤原子和氰基、硝基、 $-OR_3$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-C(O)R_3$ 、直链或支链(C_1-C_6)羟基烷基氨基、其中的烷基部分可为直链或支链的二((C_1-C_6)羟基烷基)氨基, 和 $-C(O)-NHR_3$, 基团 R_3 、 R_4 和 T_2 如前所定义,

- X_1 表示选自下述的基团: 氢原子和羟基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、巯基和直链或支链(C_1-C_6)烷硫基,
- Y_1 表示氢原子, 或
- X_1 和 Y_1 与携带它们的碳原子一起形成羰基或硫羰基,
- X_2 表示选自下述的基团: 氢原子和羟基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、巯基和直链或支链(C_1-C_6)烷硫基,
- Y_2 表示氢原子, 或
- X_2 和 Y_2 与携带它们的碳原子一起形成羰基或硫羰基,
- R_1 表示选自下述的基团: 氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基, 其任选地被一个或多个羟基取代、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)羟基烷氧基或 NR_3R_4 , 其中, R_3 和 R_4 如前所定义, 或 R_1 表示式 $C(O)-O-T_3$ 的基团, 其中, T_3 表示选自下述的基团: 直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基和其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基, 或 R_1 表示式(a)的基团:



其中:

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 可以相同或不同, 彼此独立地表示键或选自下述的基团: 氢原子、卤原子和羟基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、芳氧基、其中的烷氧基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)烷基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基、芳基、 $-NR_3R_4$, 其中, R_3 和 R_4 如前所定义、叠氮基、 $-N=NR_3$ (其中,

R_3 如前所定义), 和 $-O-C(O)-R_5$, 其中, R_5 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基(任选地被一个或多个选自下述的基团取代: 卤素、羟基、氨基、直链或支链(C_1-C_6)烷基氨基和其中的烷基部分可为直链或支链的二(C_1-C_6)-烷基氨基), 或 R_5 表示芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基、环烷基或杂环烷基,

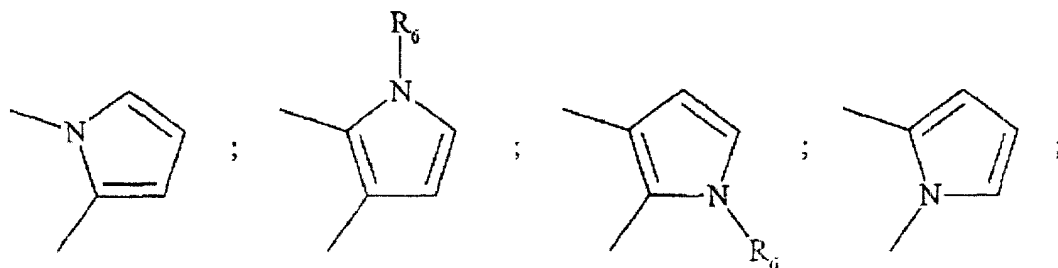
R_e 表示亚甲基($H_2C=$)或式 $-U_1-R_a$ 的基团, 其中, U_1 表示单键或亚甲基且 R_a 如前所定义,

n 为 0 或 1,

可以理解, 式(a)的基团通过 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 或 R_e 与氮原子键合,

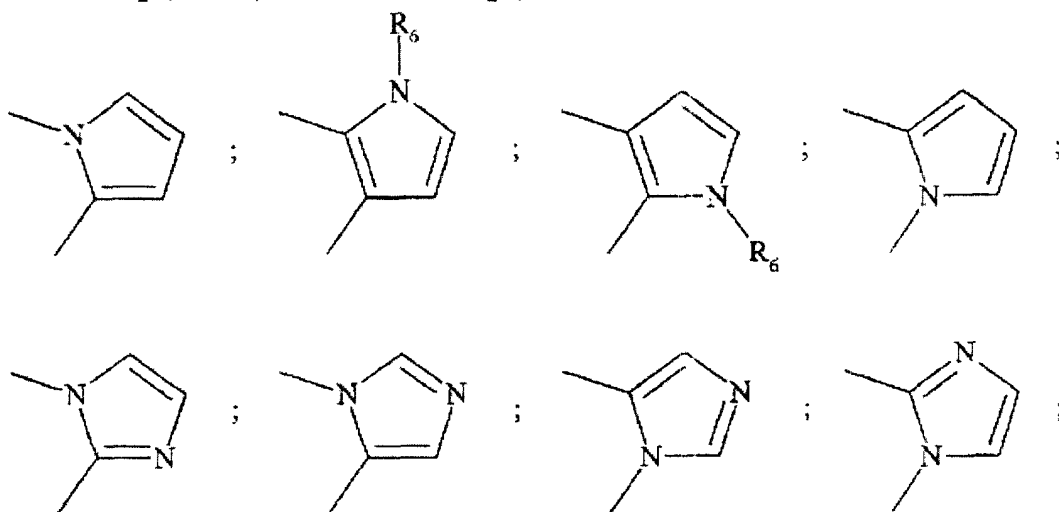
- Q 表示选自下述的基团: 氧原子和基团 NR_2 , 其中, R_2 表示选自下述的基团: 氢原子和直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基、环烷基、其中的烷基部分可为直链或支链的环烷基(C_1-C_6)烷基、 $-OR_3$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-O-T_2-NR_3R_4$ 、 $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ 、直链或支链(C_1-C_6)-羟基-烷基氨基、其中的烷基部分可为直链或支链的二((C_1-C_6)羟基烷基)氨基、 $-C(O)-R_3$ 和 $-NH-C(O)-R_3$, 或 R_2 表示直链或支链(C_1-C_6)亚烷基链, 其被一个或多个相同或不同的选自下述的基团取代: 卤原子和氰基、硝基、 $-OR_3$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-C(O)R_3$ 、直链或支链(C_1-C_6)羟基烷基氨基、其中的烷基部分可为直链或支链的二((C_1-C_6)羟基烷基)氨基, 和 $-C(O)NHR_3$, 基团 R_3 、 R_4 和 T_2 如前所定义,

条件是: 当 W_1 与和其相连的碳原子一起表示未取代的苯基或被溴原子取代的苯基, R_1 表示选自下述的基团: 氢原子和吡喃葡萄糖基或(2,3,4,6-四-O-苄基-吡喃葡萄糖基), R_2 表示氢原子时, 则 W_2 表示选自下述的基团:



其中, R_6 如前所定义,

另外, 条件是, 当 W_1 与和其相连的碳原子一起表示未取代的苯基, R_1 表示氢原子且 R_2 表示甲基时, 则 W_2 表示选自下述的基团:



其中, R_6 如前所定义,

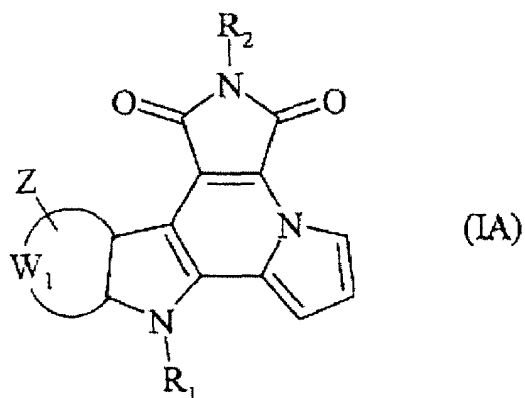
它们的对映体、非对映异构体以及它们与可药用酸或碱的加成盐,

芳基应理解为是指苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、茚基或二氢茚基, 这些基团均任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代, 所述取代基选自卤素、直链或支链(C_1 - C_6)烷基、直链或支链(C_1 - C_6)三卤代烷基、羟基、直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基和 NR_3R_4 , 其中, R_3 和 R_4 如前所定义。

2、根据权利要求 1 的式(I)化合物, 其特征在于, X_1 和 Y_1 与携带它们的碳原子一起形成羰基、 X_2 和 Y_2 与携带它们的碳原子一起形成羰基, 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

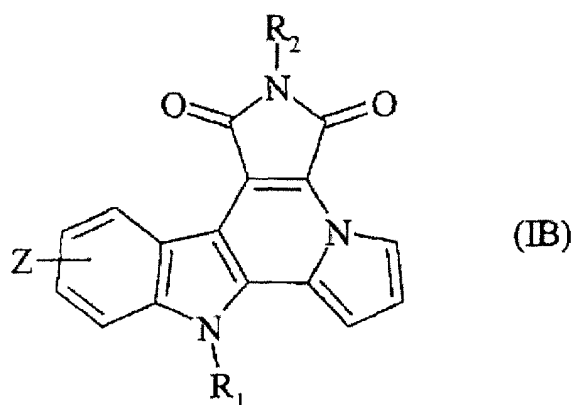
3、根据权利要求 1 或 2 的式(I)化合物, 其特征在于, Q 表示基团- NR_2 , 其中, R_2 如式(I)中所定义, 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

4、根据权利要求 1-3 任一项的式(I)化合物, 其特征在于, 它们表示式(IA)化合物:



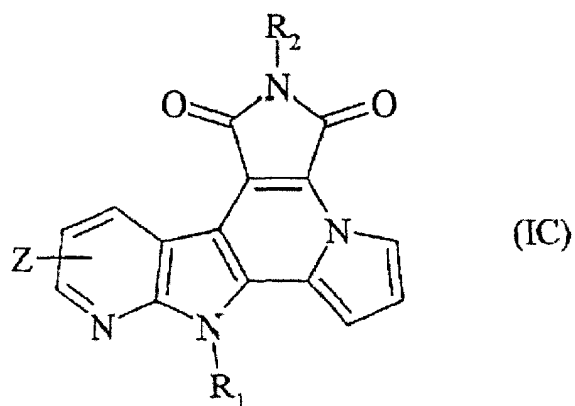
其中, R_1 、 R_2 、 W_1 和 Z 如式(I)中所定义, 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

5、根据权利要求 1-4 任一项的式(I)化合物, 其特征在于它们表示式(II)化合物:



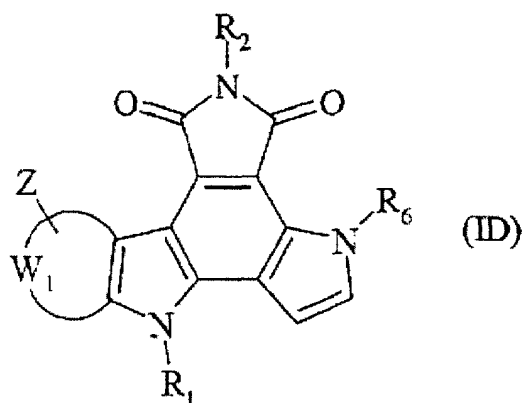
其中, R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义, 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

6、根据权利要求 1-4 任一项的式(I)化合物, 其特征在于, 它们表示式(II)化合物:



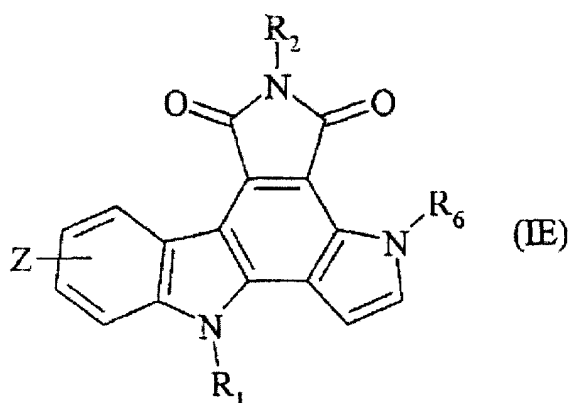
其中， R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义，其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

7、根据权利要求 1-3 任一项的式(I)化合物，其特征在于，它们表示式(ID)化合物：



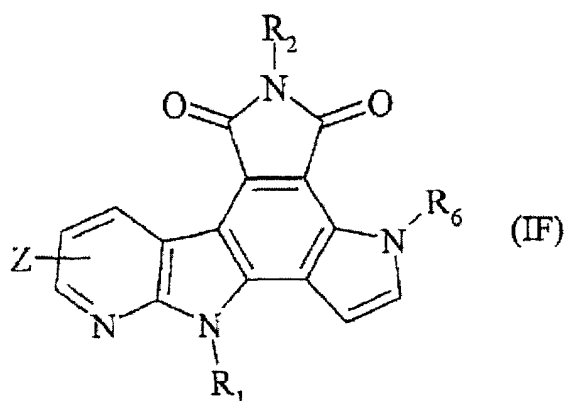
其中， R_1 、 R_2 、 R_6 、 W_1 和 Z 如式(I)中所定义，其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

8、根据权利要求 1-3 和 7 任一项的式(I)化合物，其特征在于，它们表示式(IE)化合物：



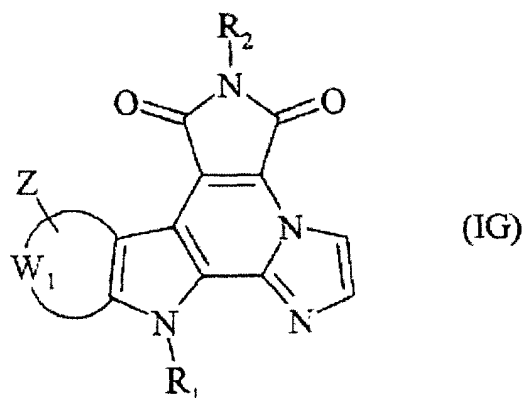
其中， R_1 、 R_2 、 R_6 和 Z 如式(I)中所定义，其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

9、根据权利要求 1-3 和 7 任一项的式(I)化合物，其特征在于，它们表示式(II)化合物：



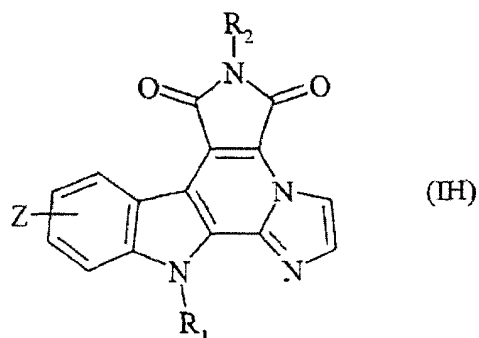
其中, R_1 、 R_2 、 R_6 和 Z 如式(I)中所定义, 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

10、根据权利要求 1-3 任一项的式(I)化合物, 其特征在于, 它们表示式(IG)化合物:



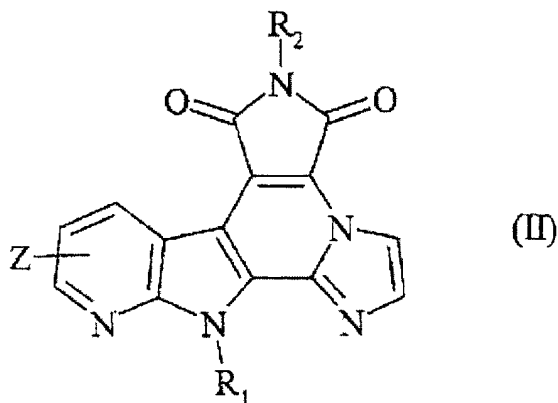
其中, R_1 、 R_2 、 W_1 和 Z 如式(I)中所定义, 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

11、根据权利要求 1-3 和 10 任一项的式(I)化合物, 其特征在于, 它们表示式(IH)化合物:



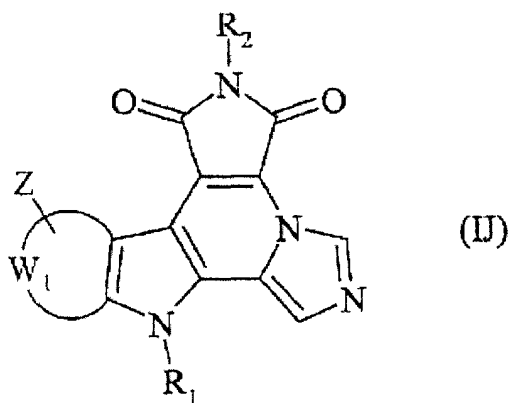
其中, R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义, 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

12、根据权利要求 1-3 和 10 任一项的式(I)化合物, 其特征在于, 它们表示式(II)化合物:



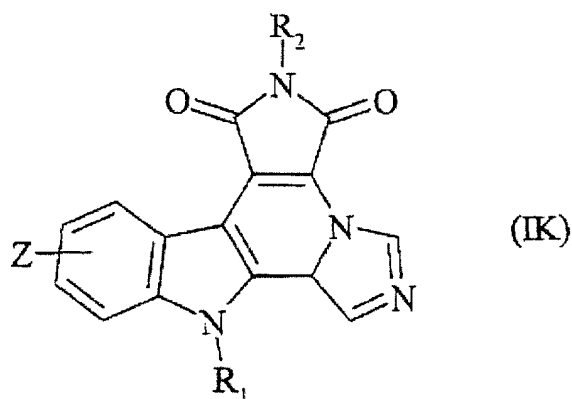
其中, R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义, 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

13、根据权利要求 1-3 任一项的式(I)化合物, 其特征在于, 它们表示式(II)化合物:



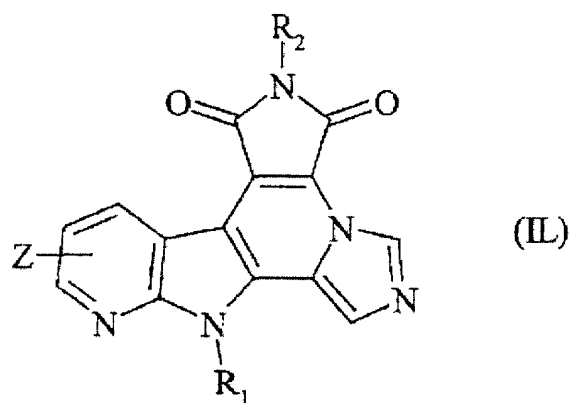
其中, R_1 、 R_2 、 W_1 和 Z 如式(I)中所定义, 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

14、根据权利要求 1-3 和 13 任一项的式(I)化合物, 其特征在于, 它们表示式(IK)化合物:



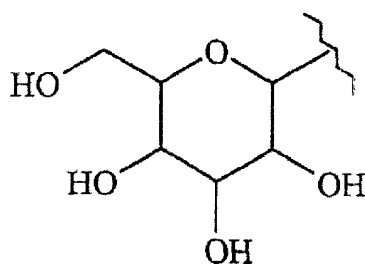
其中， R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义，其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

15、根据权利要求 1-3 和 13 任一项的式(I)化合物，其特征在于，它们表示式(II)化合物：



其中， R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义，其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

16、根据权利要求 1-15 任一项的式(I)化合物，其特征在于， R_1 表示氢原子、式 $C(O)-O-T_3$ 的基团，其中， T_3 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基或下式的吡喃葡萄糖基：



其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

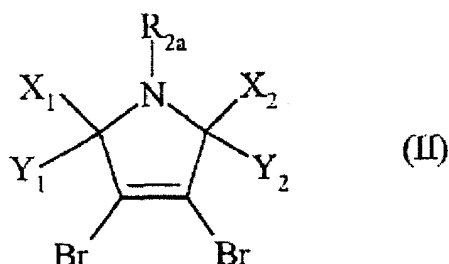
17、根据权利要求 1-16 任一项的式(I)化合物，其特征在于， R_2 表示氢原子或直链或支链(C_1 - C_6)烷基，其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

18、根据权利要求 1-17 任一项的式(I)化合物，其特征在于， R_6 表示氢原子，其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

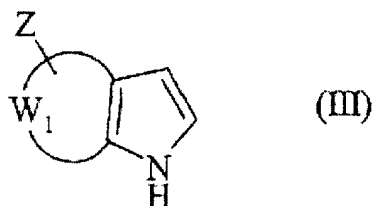
19、式(I)化合物，其为：

- 吡咯并[3',4':5,6]吲哚并[8,7-b]吲哚-1,3[2H,8H]-二酮，
 - 11-溴吡咯并[3',4':5,6]吲哚并[8,7-b]吲哚-1,3[2H,8H]-二酮，
 - 11-氯吡咯并[3',4':5,6]吲哚并[8,7-b]吲哚-1,3[2H,8H]-二酮，
 - 咪唑并[2',1':6,1]吡咯并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-b]吲哚-1,3(2H,8H)-二酮，
- 其对映体、非对映异构体和其与可药用酸或碱的加成盐。

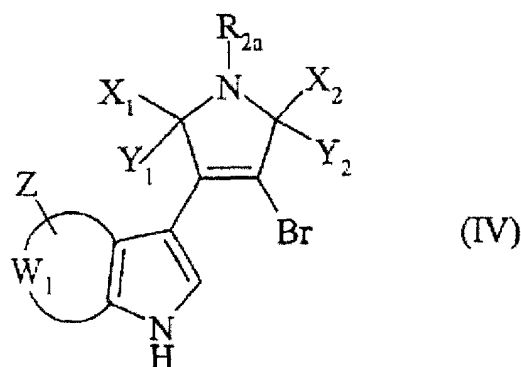
20、权利要求 1 的式(I)化合物的制备方法，其特征在于，采用式(II)化合物为原料：



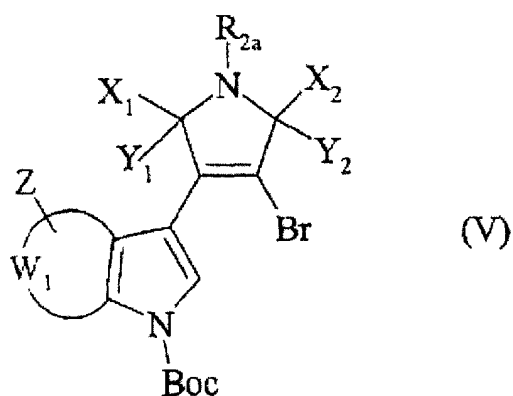
其中， R_{2a} 表示氢原子或甲基并且 X_1 、 Y_1 、 X_2 和 Y_2 如式(I)中所定义，在式(III)化合物存在下，用烷基卤化镁处理式(II)化合物：



其中， W_1 和 Z 如式(I)中所定义，获得式(IV)化合物：



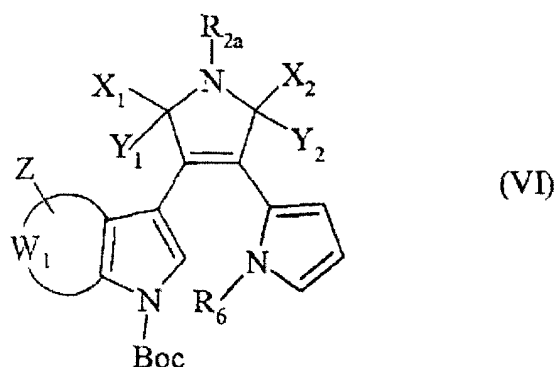
其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
在 4-二甲基氨基吡啶存在下, 使式(IV)化合物与二碳酸二叔丁酯反应, 获得式(V)化合物:



其中, **Boc** 表示叔丁基羧基氧基且 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

将式(V)化合物:

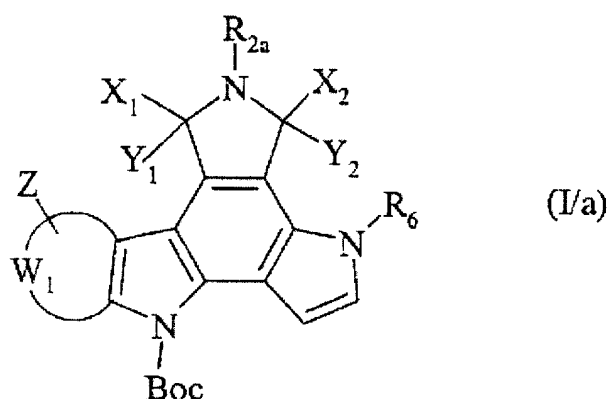
- 或者在吡咯基化合物存在下用烷基镁卤化物处理, 获得式(VI)化合物:



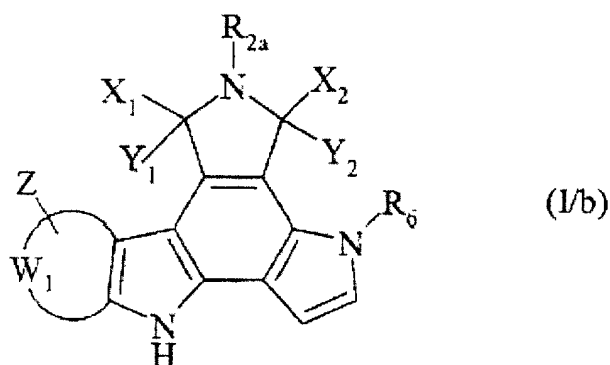
其中, R_6 如式(I)中所定义且 **Boc**、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

将式(VI)化合物:

* 或者 用卤素灯照射，获得式(I/a)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：

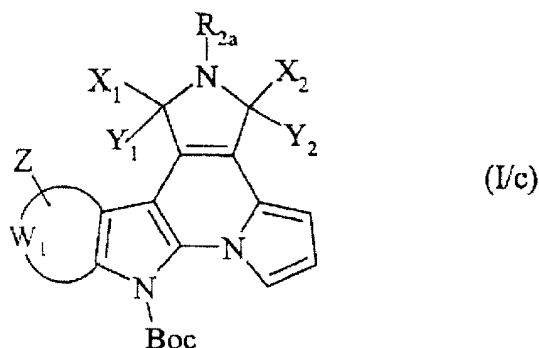


其中， Boc 、 R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，
任选地将式(I/a)化合物用甲酸进行处理，得到式(I/b)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：

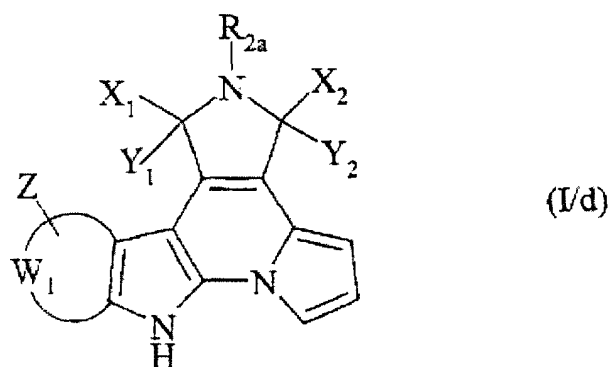


其中， R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，

* 或者 在其中 R_6 表示氢原子的特定情形下用钨黑处理，获得式(I/c)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：

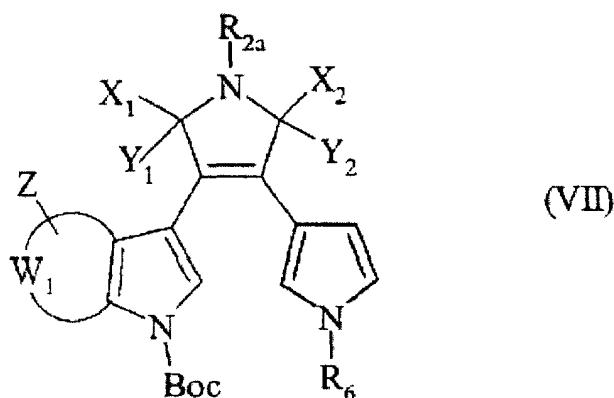


其中， Boc 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，任选地将该式(I/c)化合物置于与式(I/a)化合物相同的反应条件下，获得式(I/d)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：



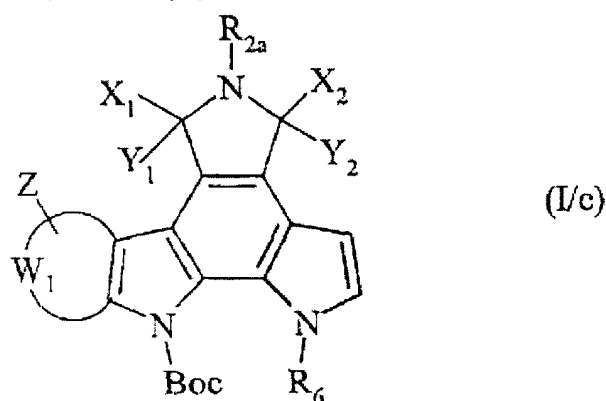
其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

• 或者 在吡咯基化合物的存在下, 用六甲基二硅氮烷基锂处理, 获得式(VII)化合物:



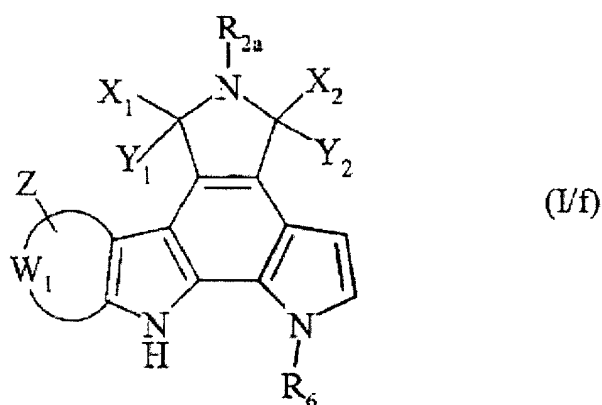
其中, Boc 、 R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

在非极性非质子溶剂中, 用卤素灯照射式(VII)化合物, 获得式(I/e)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



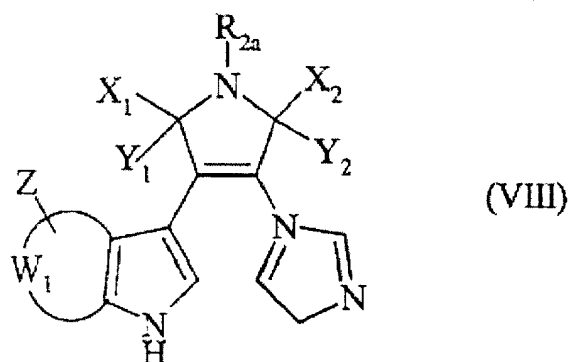
其中, Boc 、 R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

任选地将该式(I/e)化合物置于与式(I/a)化合物相同的反应条件下, 获得式(I/f)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



其中, R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

- 或者 在咪唑存在下用烷基镁卤化物处理, 获得式(VIII)化合物:

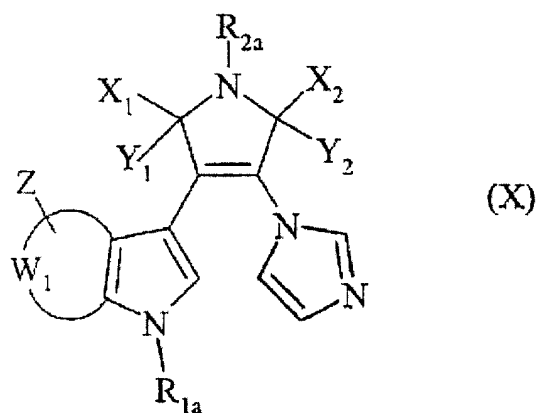


其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

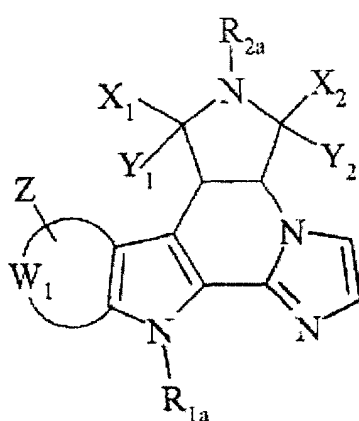
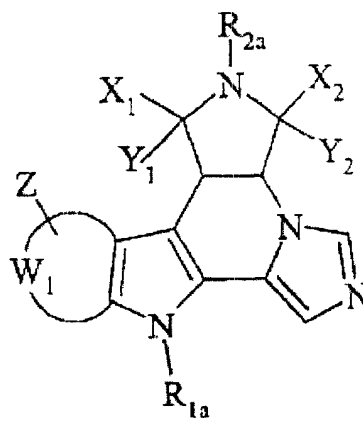
将式(VIII)化合物用式(IX)化合物处理:



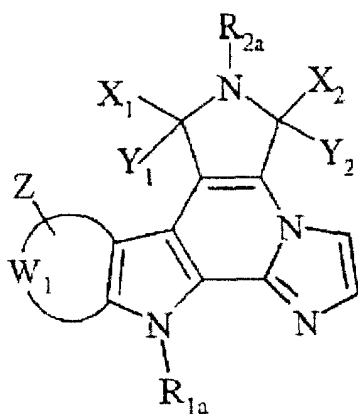
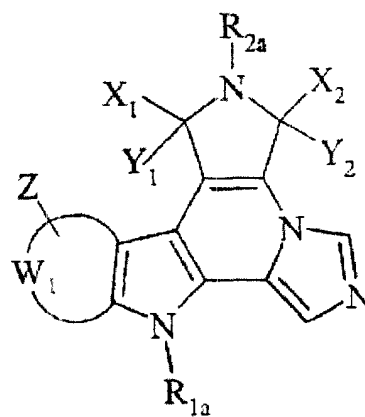
其中, R_{1a} 具有与式(I)中对 R_1 相同的定义但不为氢原子, G 表示羟基或离去基团, 获得式(X)化合物:



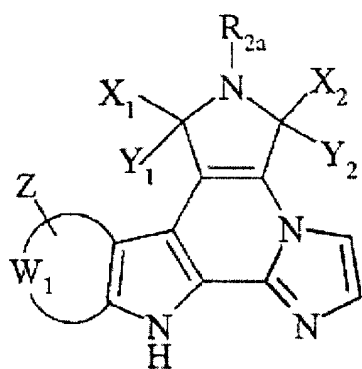
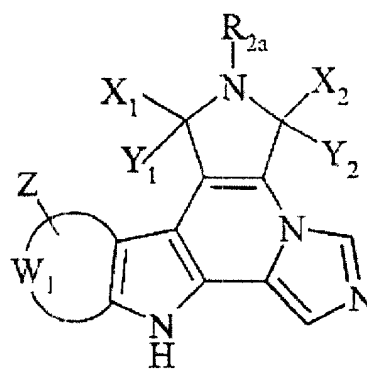
其中 R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义, 将式(X)化合物用卤素灯照射得到式(I/g₁)和(I/g₂)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:

(I/g₁)(I/g₂)

其中， R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，
 任选地将式(I/g₁)和(I/g₂)化合物用二氧化锰处理，得到式(I/h₁)和(I/h₂)化合物，
 其为式(I)化合物的一种具体情形：

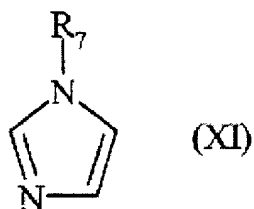
(I/h₁)(I/h₂)

其中， R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，
 在其中 R_{1a} 表示叔丁基羰基氧基的特定情形下，任选地将该式(I/h₁)和(I/h₂)
 化合物置于与式(I/a)化合物相同的反应条件下，得到式(I/i₁)和(I/i₂)化合物，
 其为式(I)化合物的一种具体情形：

(Ii₁)(Ii₂)

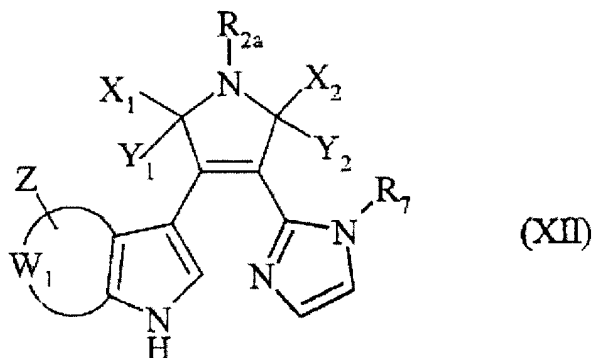
其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

• 或者 在咪唑基化合物(XI)的存在下用烷基镁卤化物处理,



(XI)

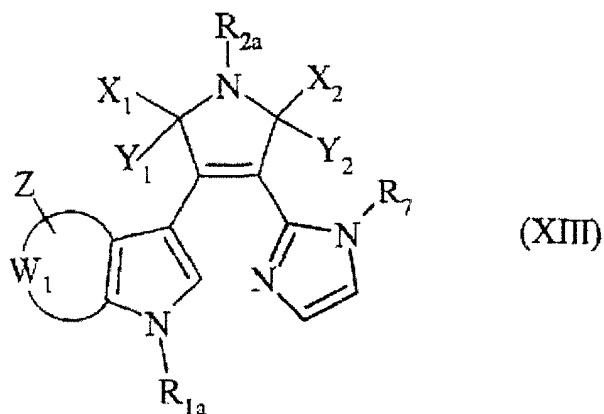
其中, R_7 表示本领域技术人员公知的仲胺保护基团, 获得式(XII)化合物:



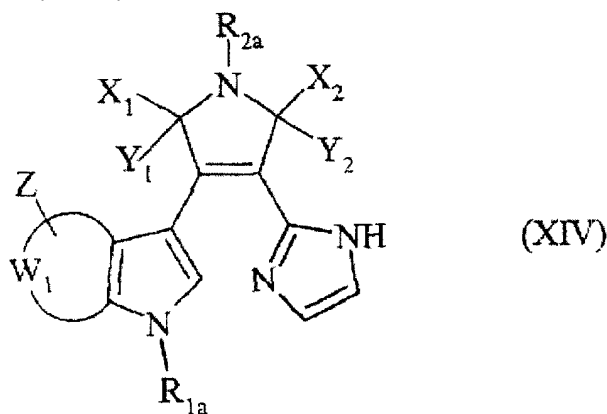
(XII)

其中, R_{2a} 、 R_7 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

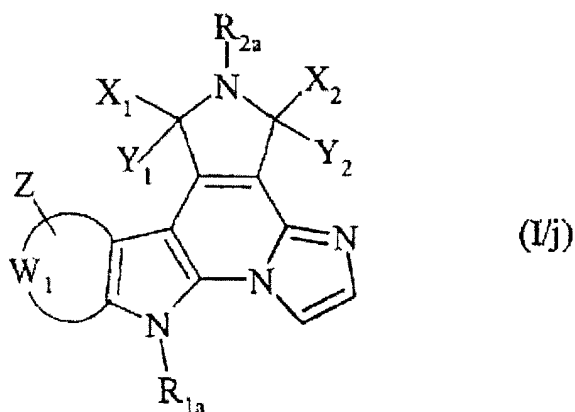
将式(XII)化合物置于与式(VIII)化合物相同的反应条件下, 获得式(XIII)化合物:



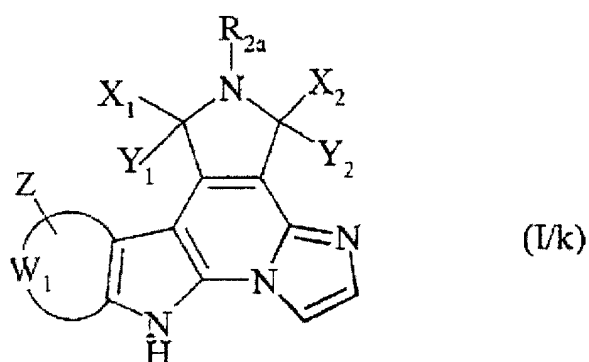
其中， R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_7 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，
将式(XIII)化合物中的咪唑环通过本领域技术人员公知的有机合成常规方法进行脱保护，得到式(XIV)化合物：



其中， R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，
将式(XIV)化合物用钨黑处理，获得式(I/j)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：

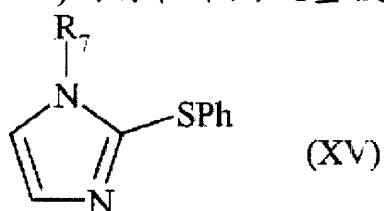


其中， R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，
任选地将式(I/j)化合物置于与式(I/h)化合物相同的反应条件下，获得式(I/k)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：

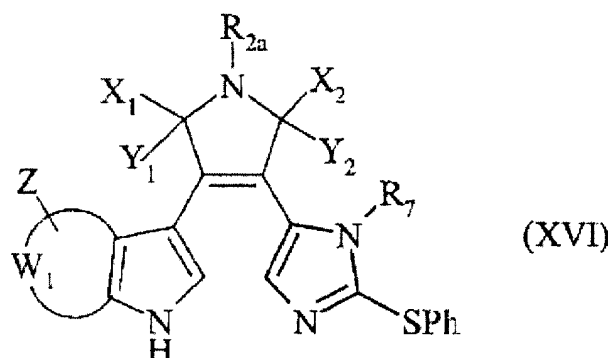


其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

• 或者 在咪唑基化合物(XV)的存在下用烷基镁卤化物处理:

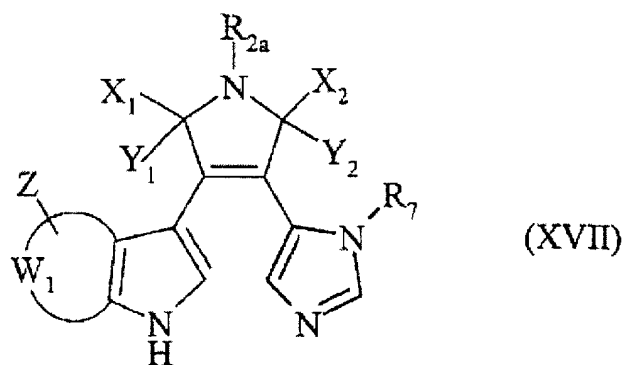


其中, R_7 如前所定义, 获得式(XVI)化合物:



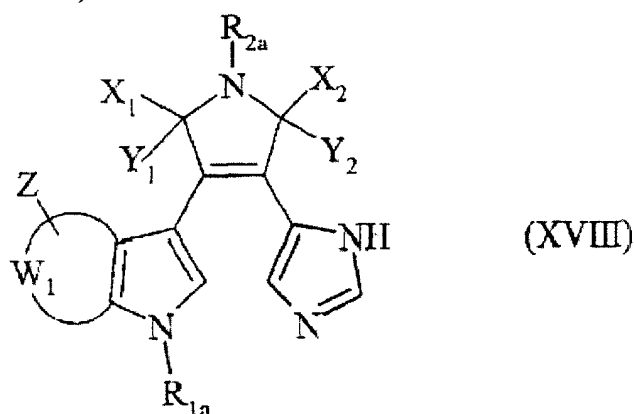
其中, R_{2a} 、 R_7 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

将式(XVI)化合物用阮内镍处理, 获得式(XVII)化合物:



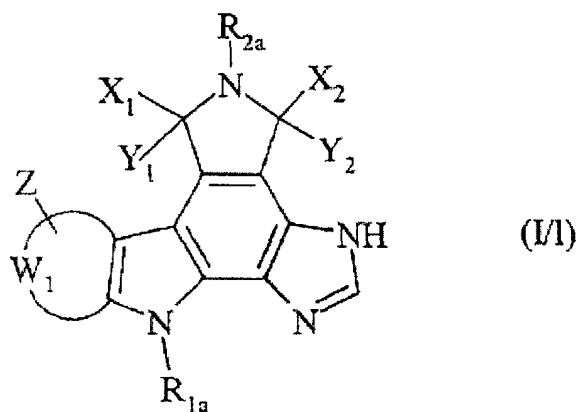
其中, R_{2a} 、 R_7 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

将式(XVII)化合物依次置于与式(XII)化合物和式(XIII)化合物相同的反应条件下, 获得式(XVIII)化合物:

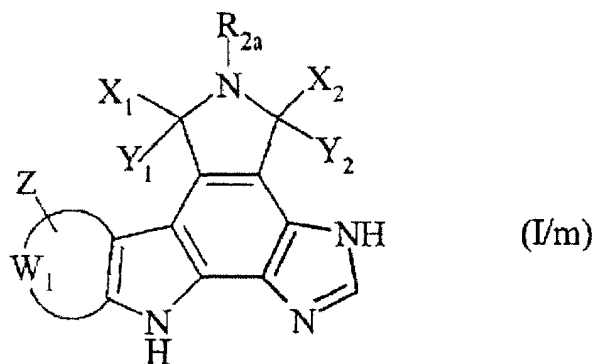


其中, R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
将式(XVIII)化合物:

* 或者在钨/炭存在下用卤素灯照射, 获得式(I/I)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:

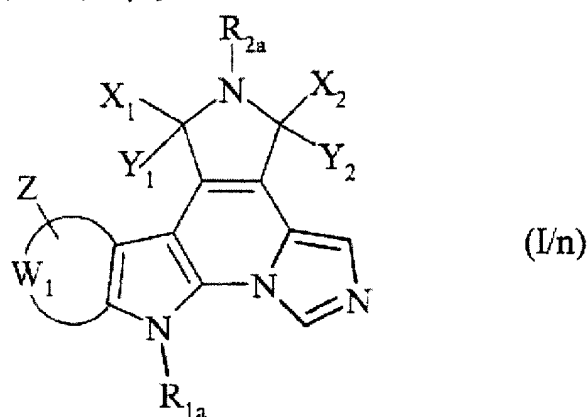


其中, R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
任选地将式(I/I)化合物置于与式(I/h)化合物相同的反应条件下, 得到式(I/m)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:

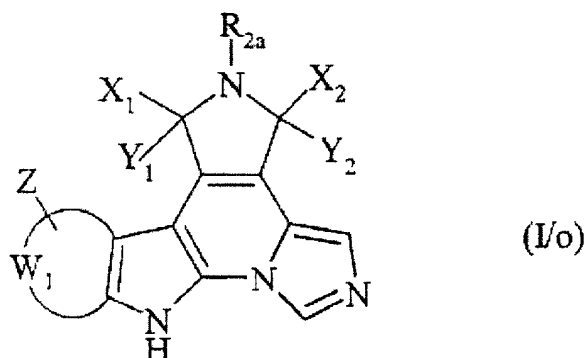


其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

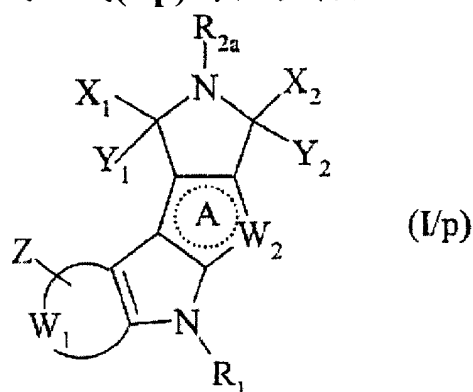
* 或者 置于与式(XIV)化合物相同的反应条件下, 得到式(I/n)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



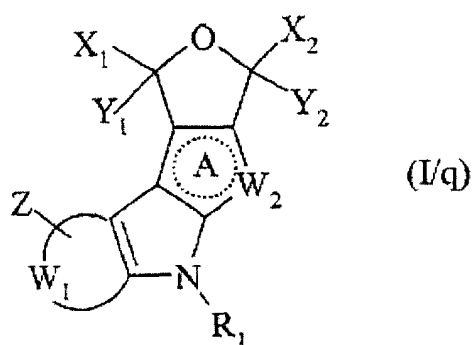
其中, R_{1a}、R_{2a}、X₁、Y₁、X₂、Y₂、W₁和Z如前所定义,
任选地将式(I/n)化合物置于与式(I/l)化合物相同的反应条件下, 得到式(I/o)
化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



其中, R_{2a}、X₁、Y₁、X₂、Y₂、W₁和Z如前所定义,
式(I/a)至(I/o)化合物构成了式(I/p)的化合物:



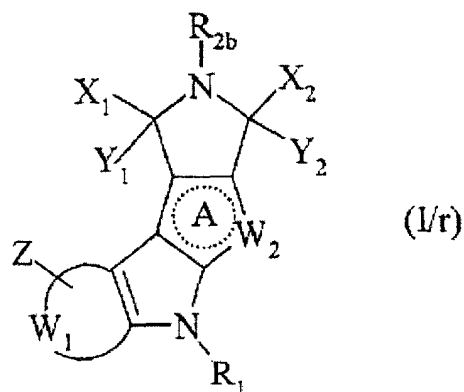
其中, A、R₁、R_{2a}、X₁、Y₁、X₂、Y₂、W₁和Z如前所定义,
任选地将式(I/p)化合物用氢氧化钠水溶液处理然后置于盐酸中, 获得式(I/q)
化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



其中，A、R₁、X₁、Y₁、X₂、Y₂、W₁、W₂和Z如前所定义，
任选地将式(I/q)化合物用式(XIX)化合物处理：

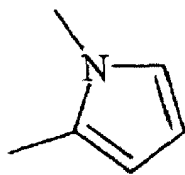


其中，R_{2b}如式(I)中对R₂所定义但不为氢原子和甲基，获得式(I/r)化合物，
其为式(I)化合物的一种具体情形：

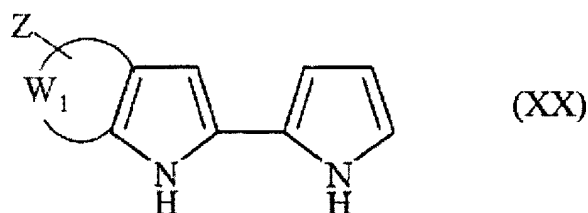


其中，A、R₁、R_{2b}、X₁、Y₁、X₂、Y₂、W₁、W₂和Z如前所定义，
式(I/a)至(I/r)化合物构成式(I)化合物的全体，必要时，按照常规纯化技术
将其纯化，如果需要，按照常规分离技术将其分离成不同的异构体，并且
如果需要，用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

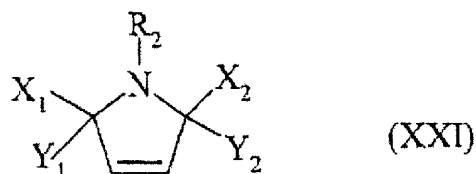
21、权利要求1的式(I)化合物的制备方法，其中，W₂具有如下具体定义：



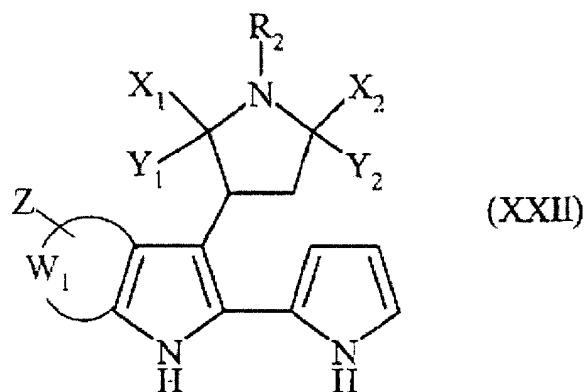
所述化合物采用式(XX)化合物作为原料：



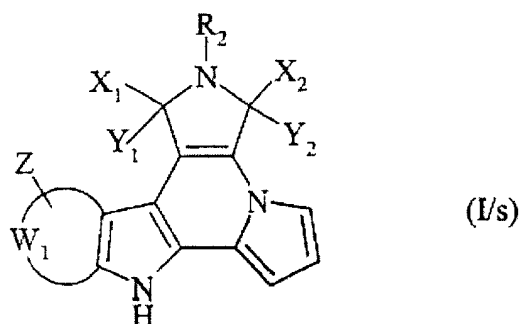
其中, W_1 和 Z 如式(I)中所定义,
将式(XX)化合物与式(XXI)化合物反应:



其中, R_2 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 和 Y_2 如式(I)中所定义, 获得式(XXII)化合物:



其中, R_2 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
将式(XXII)化合物用钨/炭处理, 获得式(I/s)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



其中, R_2 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
必要时, 按照常规纯化技术将式(I/s)化合物纯化, 如果需要, 按照常规分离技术将其分离成不同的异构体, 并且如果需要, 用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

22、药物组合物，其单独包含作为活性成分的至少一种权利要求 1-19 任一项的式(I)化合物，或者，还包含一种或多种惰性、无毒、可药用的赋形剂或载体。

23、用作治疗癌症的药物的权利要求 22 的药物组合物。

吡咯并[3,4-c]呋唑和吡啶并[2,3-b]吡咯并[3,4-e]吡唑生物，
其制备方法和包含它们的药物组合物

本发明涉及新的吡咯并[3,4-c]呋唑和吡啶并[2,3-b]吡咯并[3,4-e]吡唑化合物，其制备方法和包含它们的药物组合物。

抗癌治疗的需求要求我们不断开发新的抗增殖剂，旨在获得更为有效并具有更好耐受性的药物。本发明的化合物具有抗肿瘤性质，因而可将其用于治疗癌症。

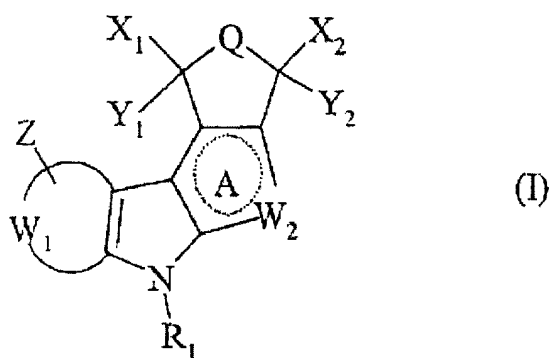
可用本发明的化合物治疗的癌症的类型中，可提及但限于，腺癌和癌、肉瘤、神经胶质瘤和白血病。

根据其性质，本发明的化合物可有利地与目前采用的细胞毒性治疗、不会由此增加其毒性的放疗、以及各种针对癌症(乳腺癌和前列腺癌)的激素疗法结合使用。

专利申请 WO 95/07910 和 WO 96/04906 描述了吡唑化合物并要求保护其抗病毒活性及其用于治疗和预防再狭窄的用途。专利申请 WO 00/47583、WO 97/21677 和 WO 96/11933 描述了环戊二烯并[g]吡咯并[3,4-e]吡唑化合物，其在化合物的吡唑部分和环戊烯部分与任选地包含杂原子的芳族或非芳族环系稠合。这些化合物具有药理学活性，使它们尤其可用于治疗癌症。

专利申请 WO 01/85686 描述了用于治疗神经变性疾病、炎症、局部缺血和癌症的吡咯并[3,4-c]呋唑化合物。

本发明具体涉及式(I)化合物：



其中:

- A 表示 6 元环, 其为饱和或部分或完全不饱和的, 其中, 不饱和现象任选地赋予环芳族特性,
- Z 表示一个或多个相同或不同的式 U-V 的基团, 其中:

* U 表示单键, 或直链或支链(C_1-C_6)亚烷基链, 其任选地被一个或多个相同或不同的选自卤素和羟基的取代基取代和/或其任选地包含一个或多个不饱和键,

* V 表示选自下述的基团: 氢原子、卤原子和氰基、硝基、叠氮基、直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基、羟基、直链或支链(C_1-C_6)-烷氧基、芳氧基、其中的烷氧基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷氧基、甲酰基、羧基、氨基羧基、 NR_3R_4 、 $-C(O)-T_1$ 、 $-C(O)-NR_3-T_1$ 、 $-NR_3-C(O)-T_1$ 、 $-O-C(O)-T_1$ 、 $-C(O)-O-T_1$ 、 $-O-T_2-NR_3R_4$ 、 $-O-T_2-OR_3$ 、 $-O-T_2-CO_2R_3$ 、 $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ 、 $-NR_3-T_2-OR_3$ 、 $-NR_3-T_2-CO_2R_3$ 和 $-S(O)_t-R_3$,

其中:

R_3 和 R_4 可相同或不同, 分别表示选自下述的基团: 氢原子和直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基和其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基, 或 R_3+R_4 与携带它们的氮原子一起形成饱和单环或双环杂环, 其具有 5-10 个环原子并在环体系中任选地包含第二个选自氧和氮的杂原子, 其任选地被选自下述的基团取代: 直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基、羟基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、氨基、直链或支链单(C_1-C_6)烷基氨基和其中的烷基部分可为直链或支链的二(C_1-C_6)烷基氨基,

T_1 表示选自下述的基团: 直链或支链(C_1-C_6)烷基, 其任选地被选自下述的基团取代: $-OR_3$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-C(O)R_3$ 和 $-C(O)NR_3R_4$, 其中, R_3 和 R_4 如前所定义, 芳基和其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)-烷基, 或 T_1 表示直链或支链(C_2-C_6)链烯基链, 其任选地

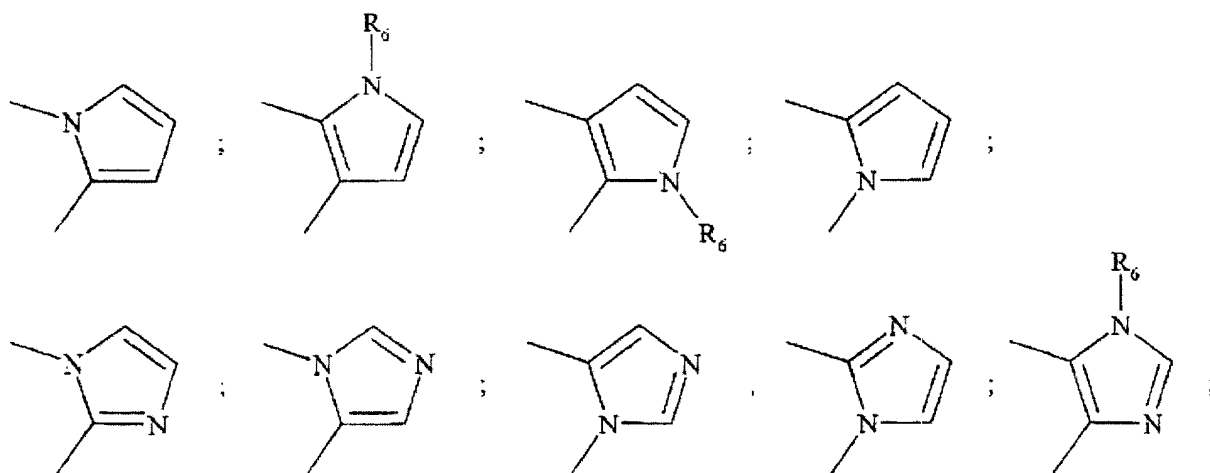
被选自下述的基团取代： $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$ ，其中， R_3 和 R_4 如前所定义，

T_2 表示直链或支链($\text{C}_1\text{-C}_6$)亚烷基链，

t 表示整数 0-2，

或 Z 表示亚甲二氧基或亚乙二氧基，

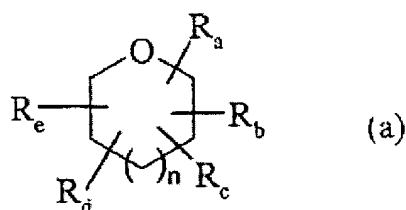
- W_1 与和其相连的碳原子一起表示苯基或吡啶基，
- W_2 表示选自下述的基团：



其中， R_6 表示选自下述的基团：氢原子和直链或支链($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基、芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基、环烷基、其中的烷基部分可为直链或支链的环烷基($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{O-T}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_3\text{-T}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ 、直链或支链($\text{C}_1\text{-C}_6$)-羟基烷基氨基、其中的烷基部分可为直链或支链的二(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-羟基烷基)氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 和 $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-R}_3$ ，或 R_6 表示直链或支链($\text{C}_1\text{-C}_6$)亚烷基链，其被一个或多个相同或不同的基团取代，所述基团选自卤原子和氰基、硝基、 $-\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、直链或支链($\text{C}_1\text{-C}_6$)-羟基烷基氨基、其中的烷基部分可为直链或支链的二(($\text{C}_1\text{-C}_6$)-羟基烷基)氨基，和 $-\text{C}(\text{O})\text{-NHR}_3$ ，基团 R_3 、 R_4 和 T_2 如前所定义，

- X_1 表示选自下述的基团：氢原子和羟基、直链或支链($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷氧基、巯基和直链或支链($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷硫基，
- Y_1 表示氢原子，或
- X_1 和 Y_1 与携带它们的碳原子一起形成羰基或硫羰基，

- X_2 表示选自下述的基团：氢原子和羟基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、巯基和直链或支链(C_1-C_6)烷硫基，
- Y_2 表示氢原子，或
- X_2 和 Y_2 与携带它们的碳原子一起形成羰基或硫羰基，
- R_1 表示选自下述的基团：氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基，其任选地被一个或多个羟基取代、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)羟基烷氧基或 NR_3R_4 ，其中， R_3 和 R_4 如前所定义，或 R_1 表示式 $C(O)-O-T_3$ 的基团，其中， T_3 表示选自下述的基团：直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基和其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基，或 R_1 表示式(a)的基团：



其中：

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 可以相同或不同，彼此独立地表示键或选自下述的基团：氢原子、卤原子和羟基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、芳氧基、其中的烷氧基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷氧基、直链或支链(C_1-C_6)烷基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基、芳基、 $-NR_3R_4$ ，其中， R_3 和 R_4 如前所定义、叠氮基、 $-N=NR_3$ (其中， R_3 如前所定义)，和 $-O-C(O)-R_5$ ，其中， R_5 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基(任选地被一个或多个选自下述的基团取代：卤素、羟基、氨基、直链或支链(C_1-C_6)烷基氨基和其中的烷基部分可为直链或支链的二(C_1-C_6)-烷基氨基)，或 R_5 表示芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1-C_6)烷基、环烷基或杂环烷基，

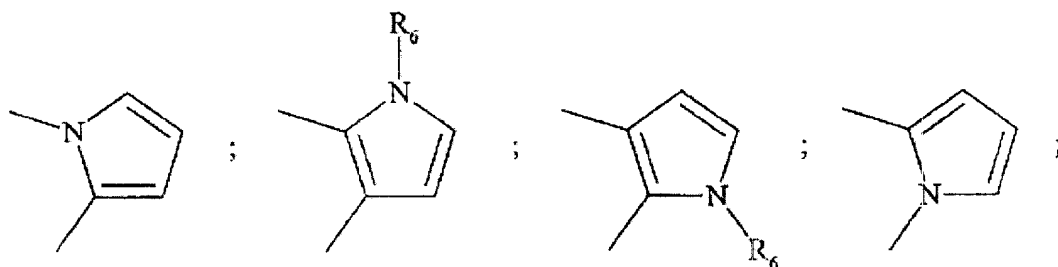
R_e 表示亚甲基($H_2C=$)或式 $-U_1-R_a$ 的基团，其中， U_1 表示单键或亚甲基且 R_a 如前所定义，

n 为 0 或 1，

可以理解, 式(a)的基团通过 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 或 R_e 与氮原子键合,

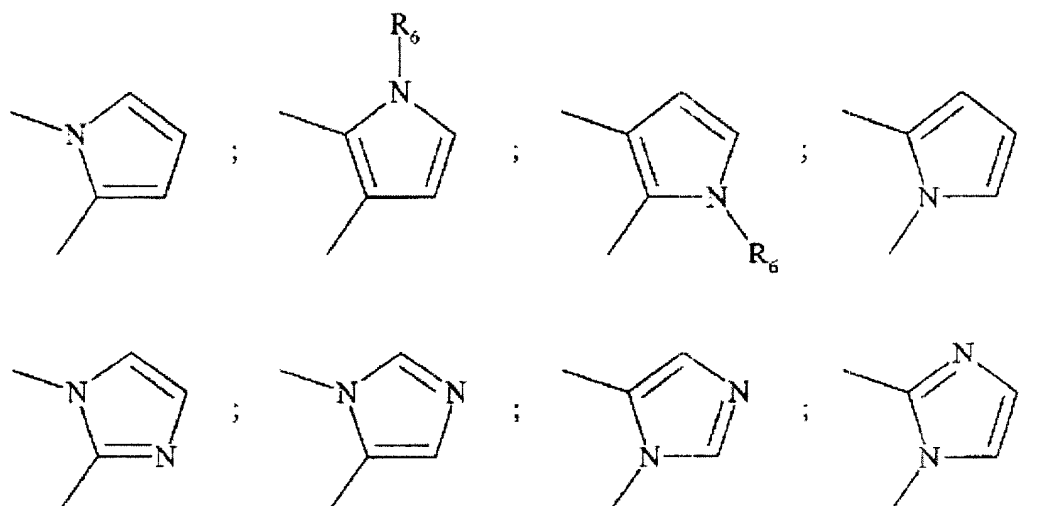
- Q 表示选自下述的基团: 氧原子和基团 NR_2 , 其中, R_2 表示选自下述的基团: 氢原子和直链或支链(C_1 - C_6)烷基、芳基、其中的烷基部分可为直链或支链的芳基(C_1 - C_6)烷基、环烷基、其中的烷基部分可为直链或支链的环烷基(C_1 - C_6)烷基、 $-OR_3$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-O-T_2-NR_3R_4$ 、 $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ 、直链或支链(C_1 - C_6)-羟基-烷基氨基、其中的烷基部分可为直链或支链的二((C_1 - C_6)羟基烷基)氨基、 $-C(O)-R_3$ 和 $-NH-C(O)-R_3$, 或 R_2 表示直链或支链(C_1 - C_6)亚烷基链, 其被一个或多个相同或不同的选自下述的基团取代: 卤原子和氰基、硝基、 $-OR_3$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-C(O)R_3$ 、直链或支链(C_1 - C_6)羟基烷基氨基、其中的烷基部分可为直链或支链的二((C_1 - C_6)羟基烷基)氨基, 和 $-C(O)NHR_3$, 基团 R_3 、 R_4 和 T_2 如前所定义,

条件是: 当 W_1 与和其相连的碳原子一起表示未取代的苯基或被溴原子取代的苯基, R_1 表示选自下述的基团: 氢原子和吡喃葡萄糖基或(2,3,4,6-四-O-苄基-吡喃葡萄糖基), R_2 表示氢原子时, 则 W_2 表示选自下述的基团:



其中, R_6 如前所定义,

另外, 条件是, 当 W_1 与和其相连的碳原子一起表示未取代的苯基, R_1 表示氢原子且 R_2 表示甲基时, 则 W_2 表示选自下述的基团:



其中, R_6 如前所定义,

它们的对映体、非对映异构体以及它们与可药用酸或碱的加成盐, 芳基应理解为是指苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、茚基或二氢茚基, 这些基团均任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代, 所述取代基选自卤素、直链或支链(C_1-C_6)烷基、直链或支链(C_1-C_6)三卤代烷基、羟基、直链或支链(C_1-C_6)烷氧基和 NR_3R_4 , 其中, R_3 和 R_4 如前所定义。

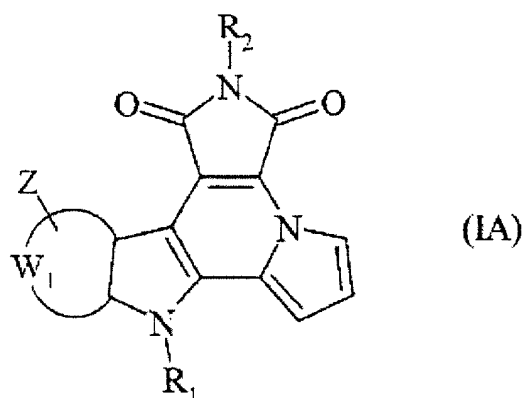
在可药用酸中, 不受任何限制, 可提及盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、樟脑酸等。

在可药用碱中, 不受任何限制, 可提及氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁基胺等。

本发明的优选化合物为, 其中, X_1 和 Y_1 与携带它们的碳原子一起形成羰基、 X_2 和 Y_2 与携带它们的碳原子一起形成羰基。

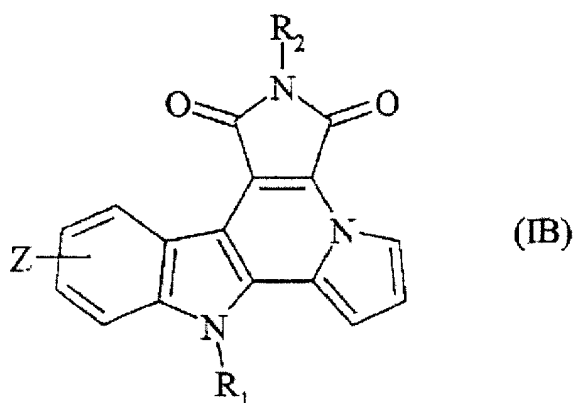
在感兴趣的实施方案中, 优选的基团 Q 表示基团 NR_2 , 其中, R_2 如式 (I) 中所定义。

按照优选的实施方案, 本发明的优选化合物为相应于更具体的式 (IA) 的式 (I) 化合物:



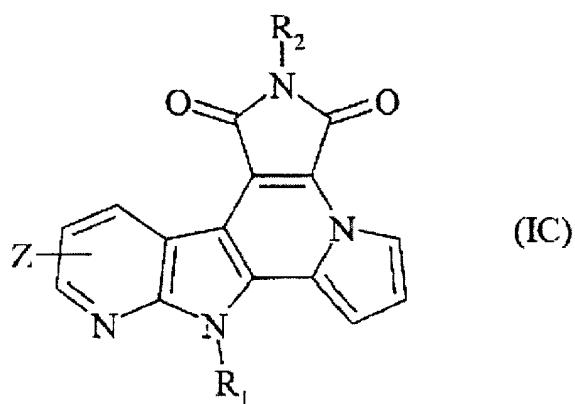
其中， R_1 、 R_2 、 W_1 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第二个优选的实施方案，本发明的优选化合物为相应于更具体的式(IB)的式(I)化合物：



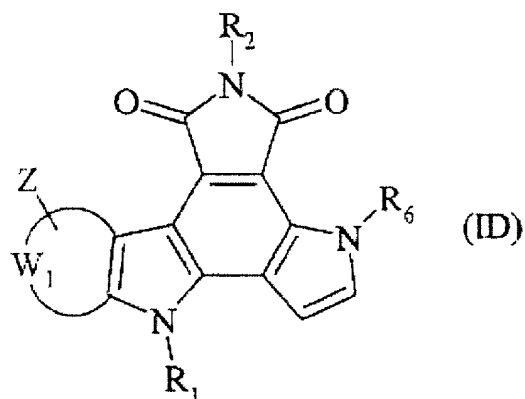
其中， R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第三个优选的实施方案，本发明的优选化合物为相应于更具体的式(IC)的式(I)化合物：



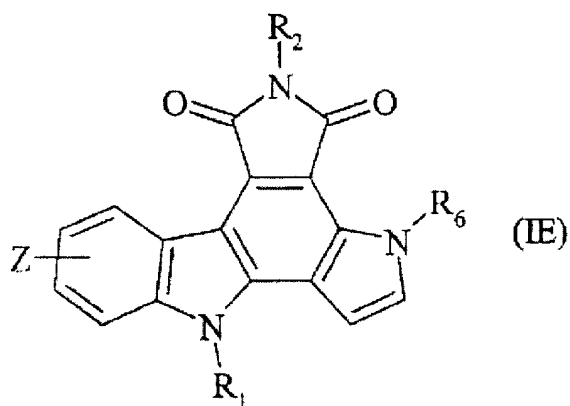
其中， R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第四个优选的实施方案，本发明的优选化合物为相应于更具体的式(ID)的式(I)化合物：



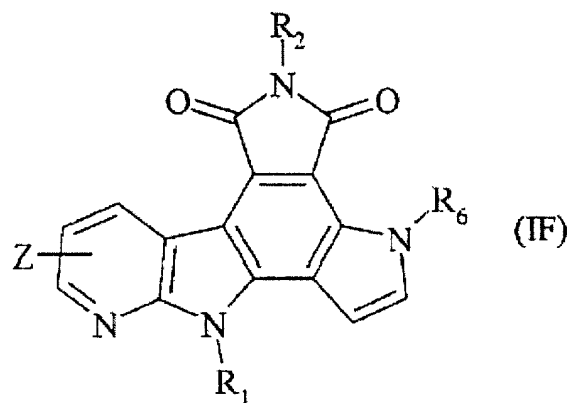
其中， R_1 、 R_2 、 R_6 、 W_1 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第五个优选的实施方案，本发明的优选化合物为相应于更具体的式(IE)的式(I)化合物：



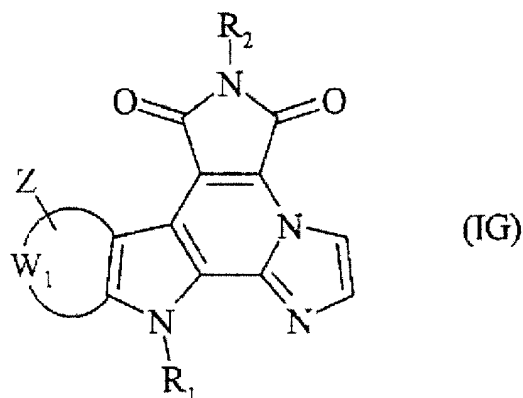
其中， R_1 、 R_2 、 R_6 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第六个优选的实施方案，本发明的优选化合物为相应于更具体的式(IF)的式(I)化合物：



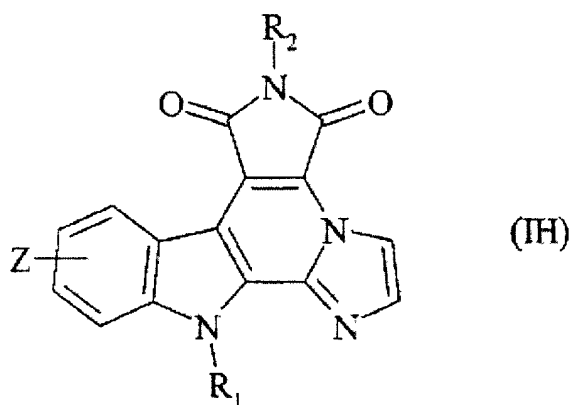
其中， R_1 、 R_2 、 R_6 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第七个优选的实施方案，本发明的优选化合物为相应于更具体的式(IG)的式(I)化合物：



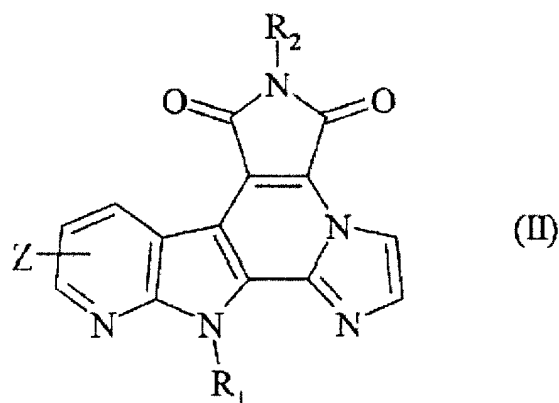
其中, R_1 、 R_2 、 W_1 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第八个优选的实施方案, 本发明的优选化合物为相应于更具体的式(IH)的式(I)化合物:



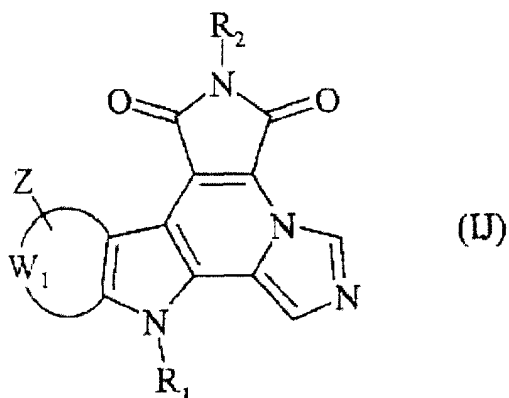
其中, R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第九个优选的实施方案, 本发明的优选化合物为相应于更具体的式(II)的式(I)化合物:



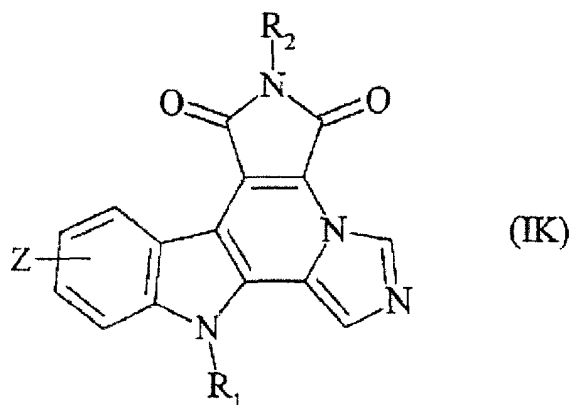
其中, R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第十个优选的实施方案, 本发明的优选化合物为相应于更具体的式(IJ)的式(I)化合物:



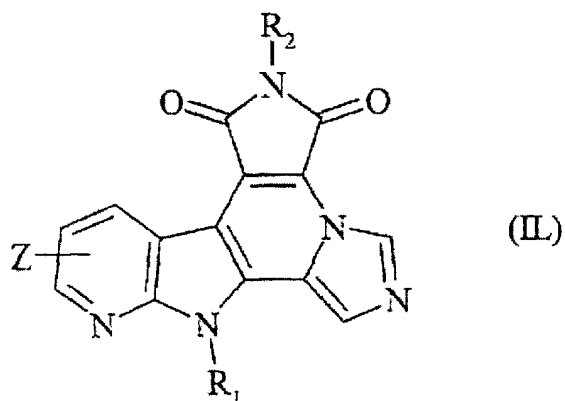
其中, R_1 、 R_2 、 W_1 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第十一个优选的实施方案, 本发明的优选化合物为相应于更具体的式(IK)的式(I)化合物:



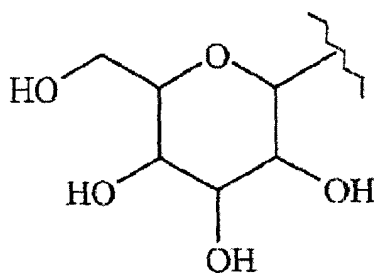
其中, R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义。

按照第十二个优选的实施方案, 本发明的优选化合物为相应于更具体的式(II)的式(I)化合物:



其中, R_1 、 R_2 和 Z 如式(I)中所定义。

有利地, 本发明优选的基团 R_1 为氢原子、式 $C(O)-O-T_3$ 的基团, 其中, T_3 表示直链或支链(C_1-C_6)烷基或下式的吡喃葡萄糖基:



在感兴趣的实施方案中，本发明优选的 R_2 为氢原子或直链或支链 (C_1 - C_6) 烷基。

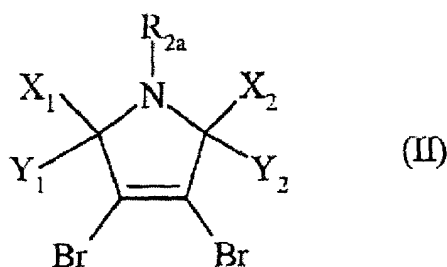
有利地，本发明优选的 R_6 为氢原子。

本发明的优选化合物为：

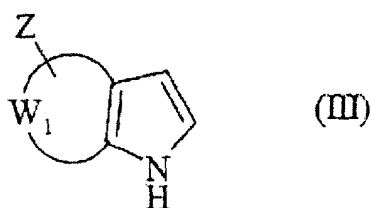
- 吡咯并[3',4':5,6]喹啉并[8,7-b]吲哚-1,3[2H,8H]-二酮，
- 11-溴吡咯并[3',4':5,6]喹啉并[8,7-b]吲哚-1,3[2H,8H]-二酮，
- 11-氯吡咯并[3',4':5,6]喹啉并[8,7-b]吲哚-1,3[2H,8H]-二酮，
- 咪唑并[2',1':6,1]吡咯并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-b]吲哚-1,3(2H,8H)-二酮。

优选化合物的对映体、非对映异构体和与可药用酸或碱的加成盐构成了本发明的整体。

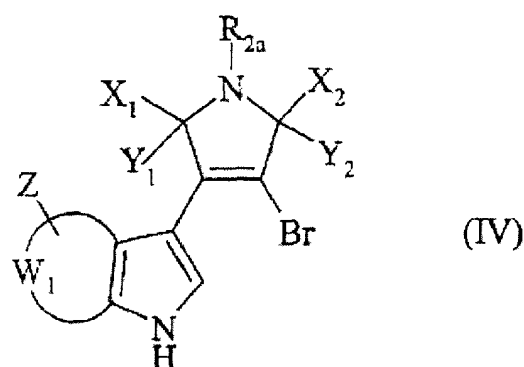
本发明还涉及式(I)化合物的制备方法，其特征在于，采用式(II)化合物为原料：



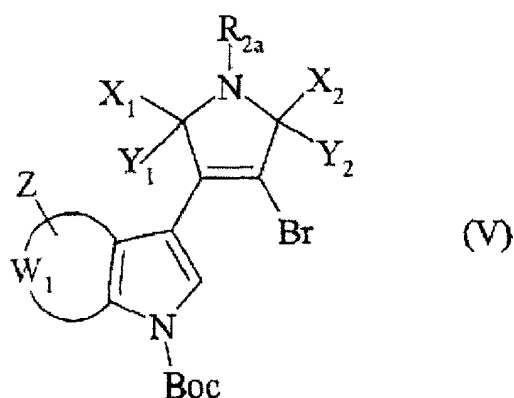
其中， R_{2a} 表示氢原子或甲基并且 X_1 、 Y_1 、 X_2 和 Y_2 如式(I)中所定义，在式(III)化合物存在下，用烷基卤化镁处理式(II)化合物：



其中， W_1 和 Z 如式(I)中所定义，获得式(IV)化合物：



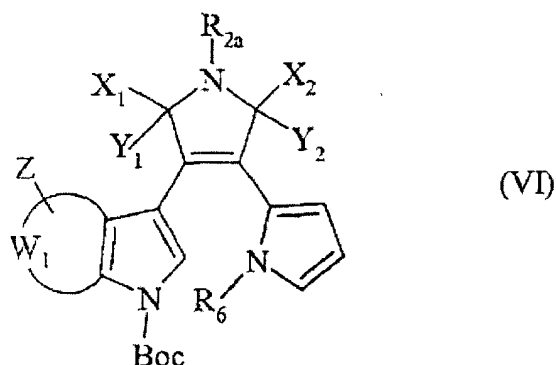
其中， R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，
在 4-二甲基氨基吡啶存在下，使式(IV)化合物与二碳酸二叔丁酯反应，获得式(V)化合物：



其中，Boc表示叔丁基羧基氧基且 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，

将式(V)化合物：

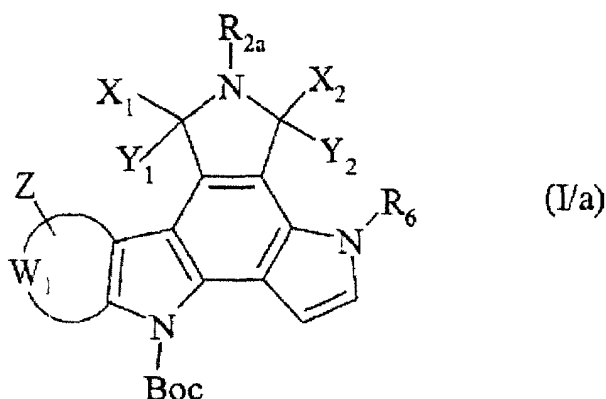
- 或者在吡咯基化合物存在下用烷基镁卤化物处理，获得式(VI)化合物：



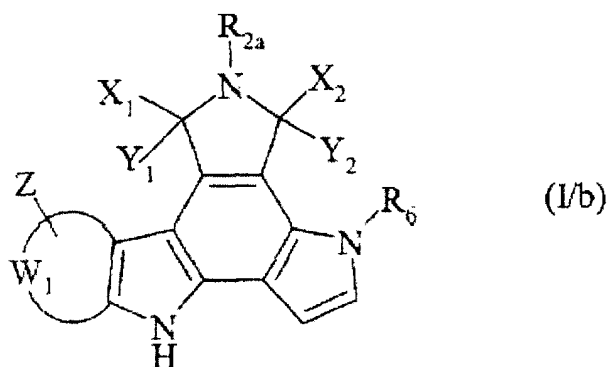
其中， R_6 如式(I)中所定义且Boc、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，

将式(VI)化合物：

* 或者 用卤素灯照射，获得式(I/a)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：

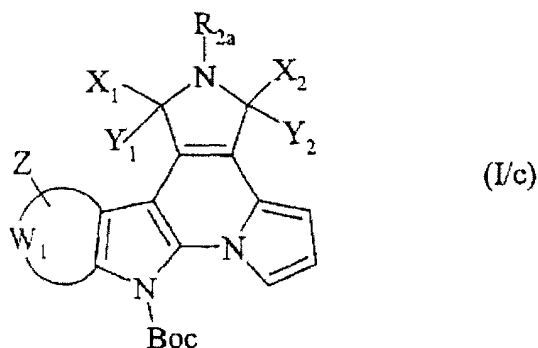


其中，Boc、 R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，
任选地将式(I/a)化合物用甲酸进行处理，得到式(I/b)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：

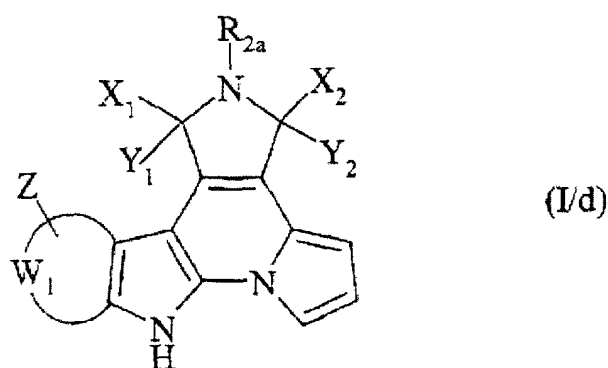


其中， R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，

* 或者 在其中 R_6 表示氢原子的特定情形下用钨黑处理，获得式(I/c)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：

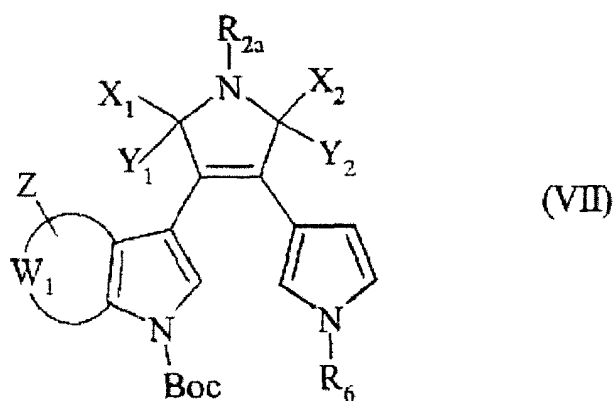


其中，Boc、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义，任选地将该式(I/c)化合物置于与式(I/a)化合物相同的反应条件下，获得式(I/d)化合物，其为式(I)化合物的一种具体情形：



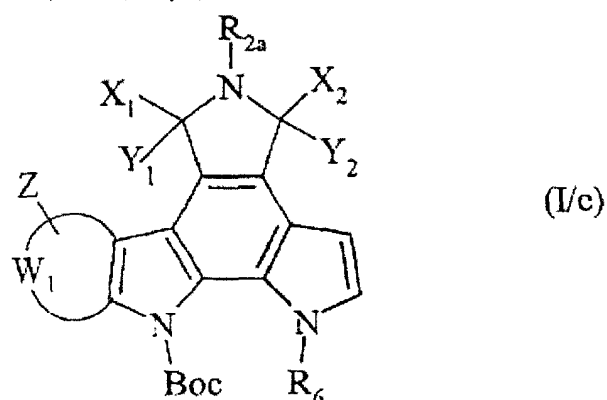
其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

• 或者 在吡咯基化合物的存在下, 用六甲基二硅氮烷基锂处理, 获得式 (VII) 化合物:



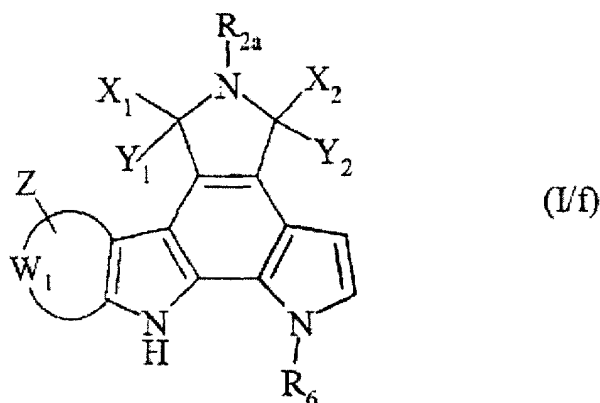
其中, Boc 、 R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

在非极性非质子溶剂中, 用卤素灯照射式 (VII) 化合物, 获得式 (I/e) 化合物, 其为式 (I) 化合物的一种具体情形:



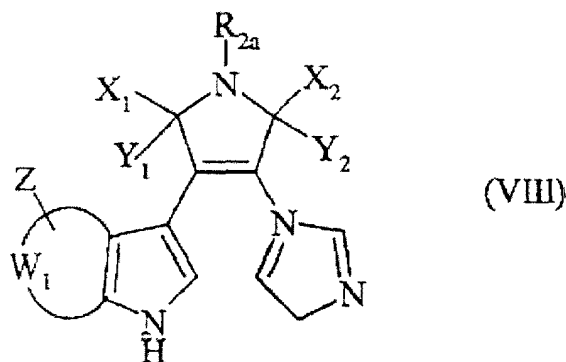
其中, Boc 、 R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

任选地将该式 (I/e) 化合物置于与式 (I/a) 化合物相同的反应条件下, 获得式 (I/f) 化合物, 其为式 (I) 化合物的一种具体情形:



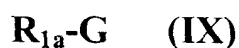
其中, R_6 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

- 或者 在咪唑存在下用烷基镁卤化物处理, 获得式(VIII)化合物:

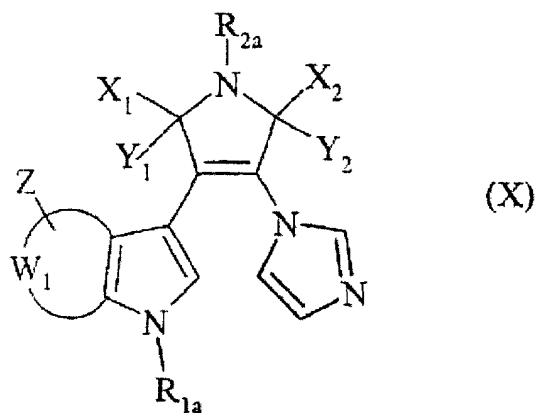


其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

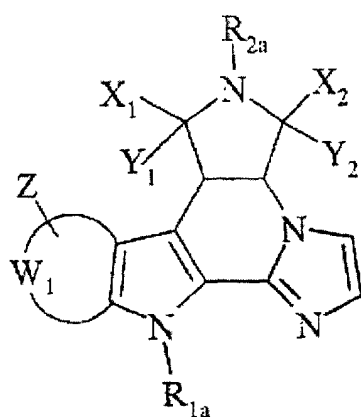
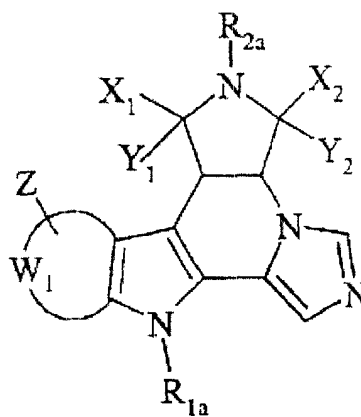
将式(VIII)化合物用式(IX)化合物处理:



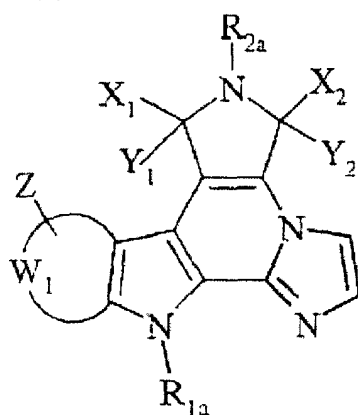
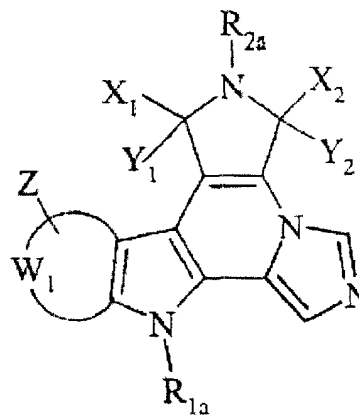
其中, R_{1a} 具有与式(I)中对 R_1 相同的定义但不为氢原子, G 表示羟基或离去基团, 获得式(X)化合物:



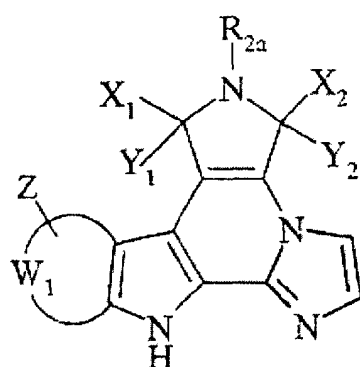
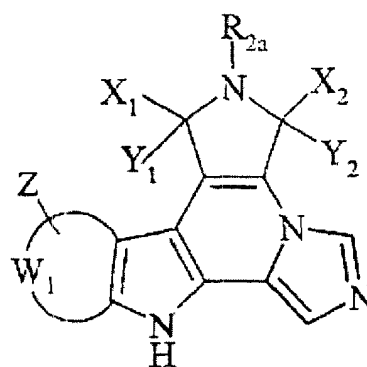
其中 R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义, 将式(X)化合物用卤素灯照射得到式(I/g₁)和(I/g₂)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:

(I/g₁)(I/g₂)

其中, R_{1a}、R_{2a}、X₁、Y₁、X₂、Y₂、W₁和Z如前所定义,
任选地将式(I/g₁)和(I/g₂)化合物用二氧化锰处理,得到式(I/h₁)和(I/h₂)化合物,
其为式(I)化合物的一种具体情形:

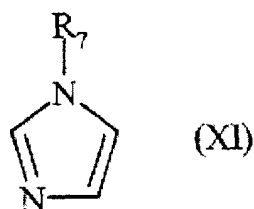
(I/h₁)(I/h₂)

其中, R_{1a}、R_{2a}、X₁、Y₁、X₂、Y₂、W₁和Z如前所定义,
在其中 R_{1a}表示叔丁基羰基氧基的特定情形下,任选地将该式(I/h₁)和(I/h₂)
化合物置于与式(I/a)化合物相同的反应条件下,得到式(I/i₁)和(I/i₂)化合物,
其为式(I)化合物的一种具体情形:

(I/i₁)(I/i₂)

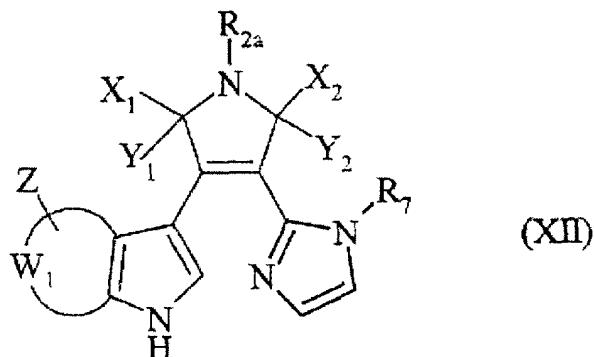
其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

• 或者 在咪唑基化合物(XI)的存在下用烷基镁卤化物处理,



(XI)

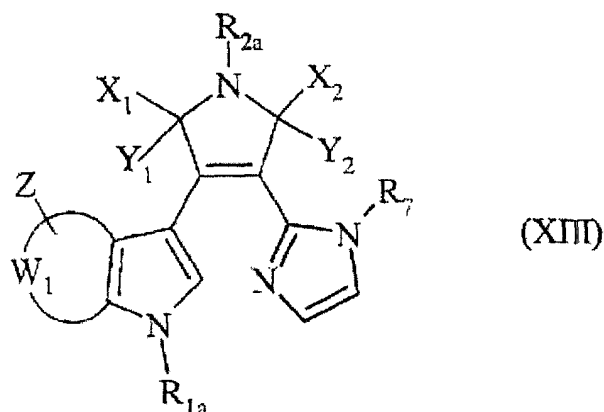
其中, R_7 表示本领域技术人员公知的仲胺保护基团, 获得式(XII)化合物:



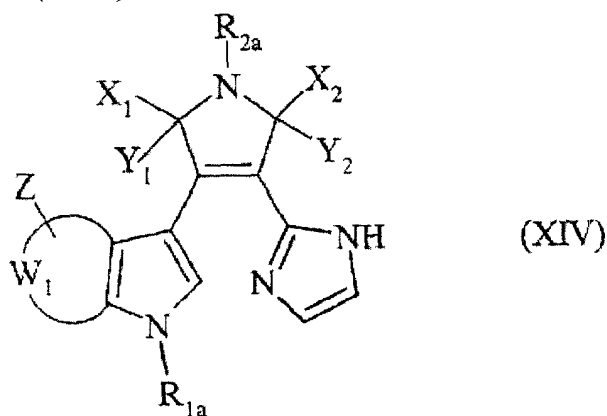
(XII)

其中, R_{2a} 、 R_7 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

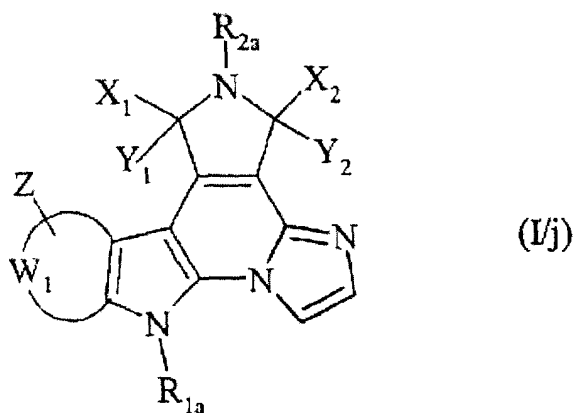
将式(XII)化合物置于与式(VIII)化合物相同的反应条件下, 获得式(XIII)化合物:



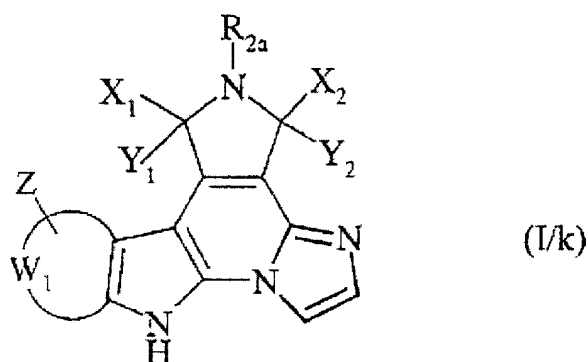
其中, R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_7 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
将式(XIII)化合物中的咪唑环通过本领域技术人员公知的有机合成常规方法进行脱保护, 得到式(XIV)化合物:



其中, R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
将式(XIV)化合物用钨黑处理, 获得式(I/j)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:

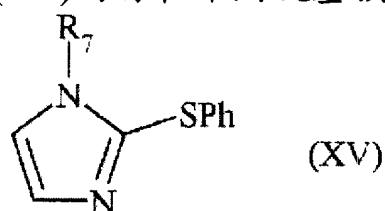


其中, R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
任选地将式(I/j)化合物置于与式(I/h)化合物相同的反应条件下, 获得式(I/k)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:

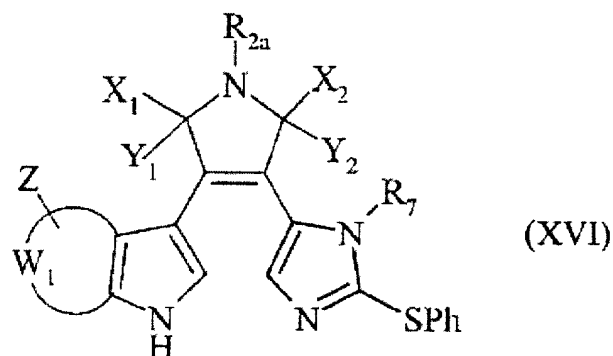


其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

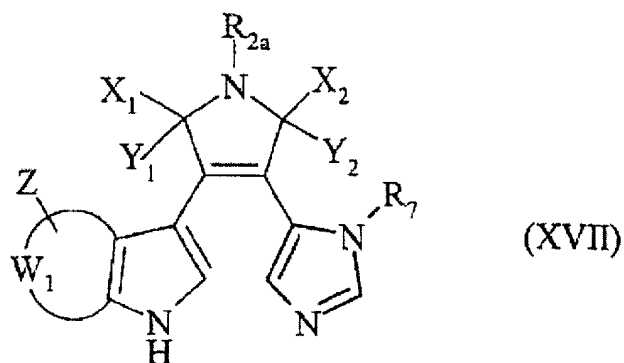
- 或者 在咪唑基化合物(XV)的存在下用烷基镁卤化物处理:



其中, R_7 如前所定义, 获得式(XVI)化合物:

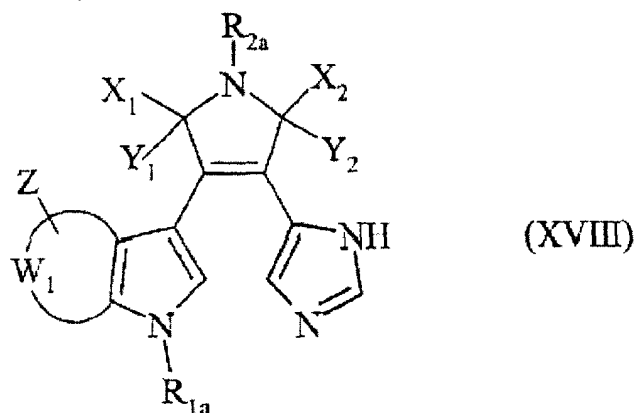


其中, R_{2a} 、 R_7 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
将式(XVI)化合物用阮内镍处理, 获得式(XVII)化合物:



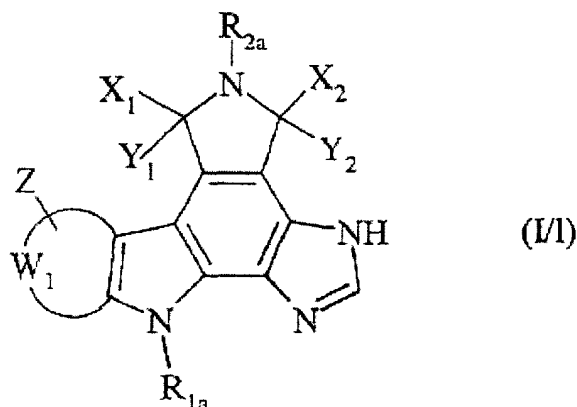
其中, R_{2a} 、 R_7 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

将式(XVII)化合物依次置于与式(XII)化合物和式(XIII)化合物相同的反应条件下, 获得式(XVIII)化合物:

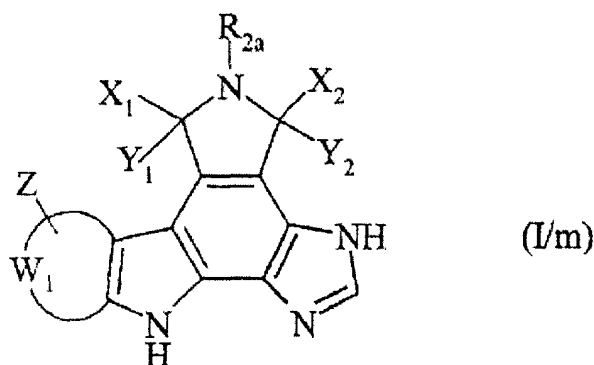


其中, R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
将式(XVIII)化合物:

* 或者在钨/炭存在下用卤素灯照射, 获得式(I/I)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:

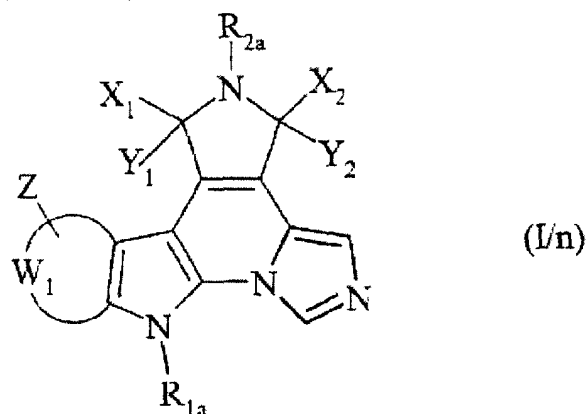


其中, R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,
任选地将式(I/I)化合物置于与式(I/h)化合物相同的反应条件下, 得到式(I/m)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



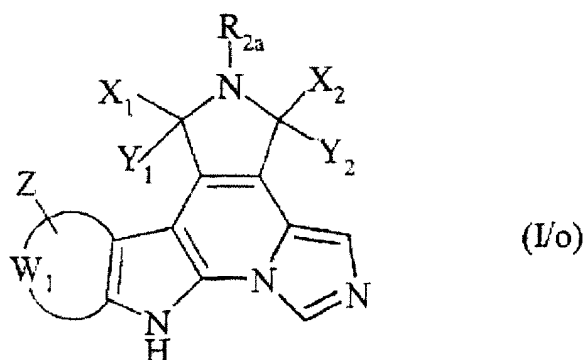
其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

* 或者 置于与式(XIV)化合物相同的反应条件下, 得到式(I/n)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



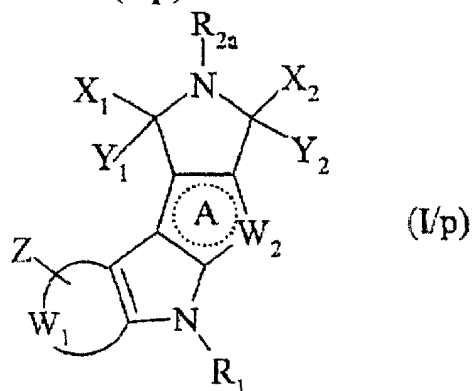
其中, R_{1a} 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

任选地将式(I/n)化合物置于与式(I/l)化合物相同的反应条件下, 得到式(I/o)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



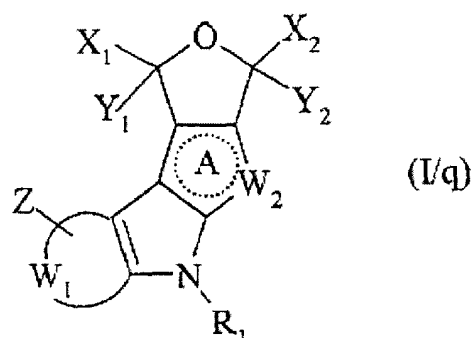
其中, R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

式(I/a)至(I/o)化合物构成了式(I/p)的化合物:



其中, A 、 R_1 、 R_{2a} 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

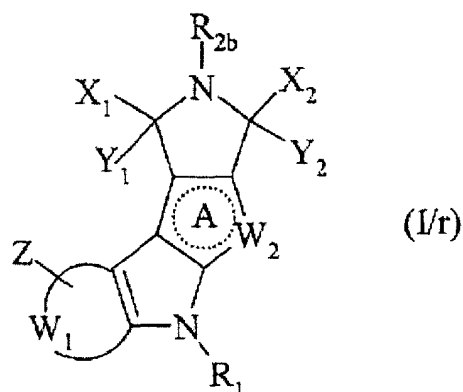
任选地将式(I/p)化合物用氢氧化钠水溶液处理然后置于盐酸中,获得式(I/q)化合物,其为式(I)化合物的一种具体情形:



其中, A、R₁、X₁、Y₁、X₂、Y₂、W₁、W₂和Z如前所定义,任选地将式(I/q)化合物用式(XIX)化合物处理:

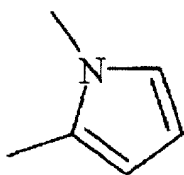


其中, R_{2b}如式(I)中对 R₂ 所定义但不为氢原子和甲基,获得式(I/r)化合物,其为式(I)化合物的一种具体情形:

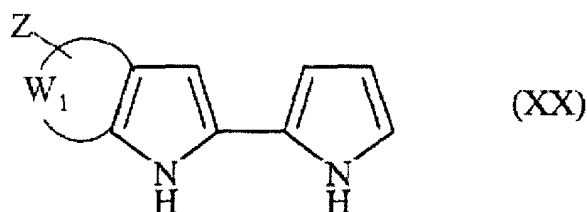


其中, A、R₁、R_{2b}、X₁、Y₁、X₂、Y₂、W₁、W₂和Z如前所定义,式(I/a)至(I/r)化合物构成式(I)化合物的全体,必要时,按照常规纯化技术将其纯化,如果需要,按照常规分离技术将其分离成不同的异构体,并且如果需要,用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

按照本发明的实施方案,其中 W₂ 具有以下具体定义的式(I)化合物:

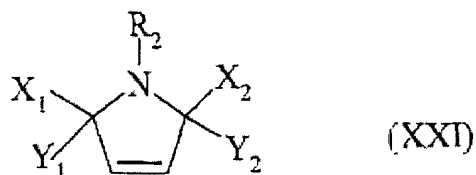


可采用式(XX)化合物作为原料:

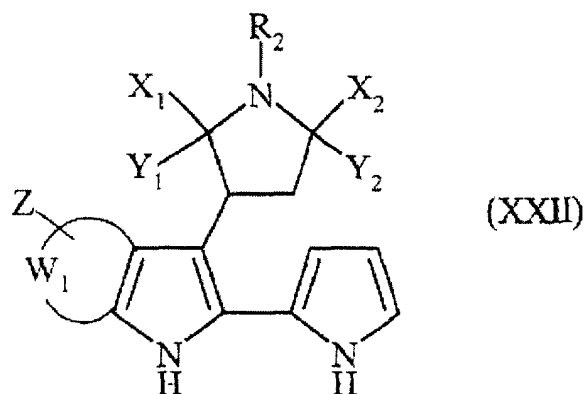


其中, W_1 和 Z 如式(I)中所定义,

将式(XX)化合物与式(XXI)化合物反应:

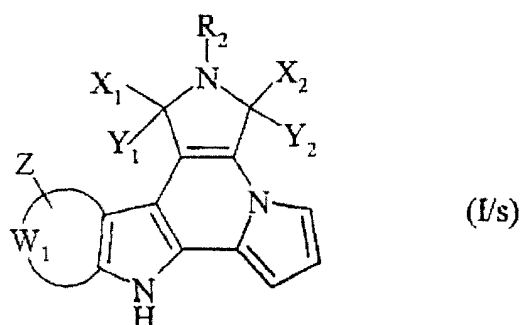


其中, R_2 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 和 Y_2 如式(I)中所定义, 获得式(XXII)化合物:



其中, R_2 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

将式(XXII)化合物用钯/炭处理, 获得式(I/s)化合物, 其为式(I)化合物的一种具体情形:



其中, R_2 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、 Y_2 、 W_1 和 Z 如前所定义,

必要时, 按照常规纯化技术将式(I/s)化合物纯化, 如果需要, 按照常规分离技术将其分离成不同的异构体, 并且如果需要, 用可药用酸或碱将其转化成加成盐。

式(II)、(III)、(IX)、(XI)、(XV)、(XIX)、(XX)和(XXI)化合物可商购或按照本领域技术人员所熟知的有机合成的常规方法获得。

式(I)化合物具有特别有价值的抗肿瘤性质。该特征性的性质使其可作为抗肿瘤剂用于治疗。

本发明的化合物也可用于与其它抗癌剂联合使用，例如，紫杉醇、他莫昔芬和其衍生物、顺铂和其类似物、伊力替康和其代谢物、各种其先导物为环磷酰胺的烷基化试剂、依托泊苷、长春生物碱、阿霉素和其它蒽环化合物及亚硝基脲。

本发明也涉及药物组合物，其单独包含作为活性成分的至少一种式(I)化合物、其对映体或其与可药用酸或碱的加成盐，或者，还包含一种或多种惰性、无毒、可药用的赋形剂或载体。

在本发明的药物组合物中，可更具体的提及适用于以下给药方式的药物组合物：口服、非肠道(静脉内、肌内或皮下)、经皮或透皮、鼻、直肠、经舌、眼或呼吸给药，特别是片剂或糖衣丸、舌下片剂、明胶胶囊、胶囊、栓剂、霜剂、软膏、皮肤凝胶、注射或饮用制剂、汽溶胶、滴眼药和滴鼻药等。

基于式(I)化合物的特征性药理学性质，包含所述式(I)化合物作为活性成分的药物组合物特别适用于治疗癌症。

有用的剂量根据患者的年龄和体重、给药途径、疾病的性质和严重程度以及联合治疗方式而变化，有用的剂量范围为 1mg 至 500mg/天，单次或多次给药。

以下实施例用于说明本发明，但并非对本发明的限制。所采用的原料为公知的产物或可以根据公知方法制备。

在实施例中描述的化合物的结构是根据常规光谱学技术确定的(红外、核磁共振、质谱...).

制备例 A: 2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚

按照下述文献所述方法获得目的产物: V. Bocchi 等(Tetrahedron, 1984, 40, pp. 3251-3256)。

制备例 B: 5-(苄氧基)-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚**步骤 A: 5-(苄氧基)-3-溴-1H-吲哚**

将溴(4mmol)的 20ml 二甲基甲酰胺溶液滴加至 5-苄氧基吲哚(4mmol)的 20ml 二甲基甲酰胺溶液中。将混合物在室温下避光搅拌 24 小时。将粗反应混合物倒入 200ml 包含 1ml 氢氧化铵和 0.2ml 硫代硫酸钠的冰水中。通过结晶、在多孔玻璃漏斗上过滤并用蒸馏水洗涤, 获得目的产物。

熔点: 89-92℃

IR (KBr): $\nu_{\text{NH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 301.01[M⁺]

步骤 B: 5-(苄氧基)-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚

向溶解于 8ml 无水二氯甲烷中的前一步骤获得的化合物(1.5mmol)的溶液中加入溶解于 7ml 无水二氯甲烷中的吡咯(1.5mmol)溶液, 随后加入三氟乙酸(45 μl)。将混合物在室温下搅拌 4 小时。用几滴氢氧化铵使溶液变成碱性, 然后蒸发至干。进行硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/环己烷: 2/8), 获得目的产物。

熔点: 178-182℃

IR (KBr): $\nu_{\text{NH}} = 3380-3420 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 289.13[M+H⁺]

制备例 C: 5-溴-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚

按照制备例 B 所述方法获得目的产物, 采用 5-溴-吲哚作为原料。

熔点: 245℃

IR (KBr): $\nu_{\text{NH}} = 3400, 3410 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 259.99[M⁺]

制备例 D: 5-氯-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚

按照制备例 B 所述方法获得目的产物, 采用 5-氯-吲哚作为原料。

熔点: 223-227°C

IR (KBr): $\nu_{\text{NH}} = 3400, 3420 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 217.05[M+H⁺]

制备例 E: 3-(4-溴-1-甲基-2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯**步骤 A: 3-溴-4-(1H-吲哚-3-基)-1-甲基-1H-吡咯-2,5-二酮**

在氩气氛下, 将溶解于 29ml 无水四氢呋喃中的 1.445g 吲哚的溶液从 -20°C 升温到 -10°C, 然后在 15 分钟内滴加入 26ml LiHMDS (1M 己烷溶液)。在 -10°C 下 45 分钟后, 将溶液再用 15ml 四氢呋喃稀释, 再在 30 分钟内, 滴加入溶解于 17ml 四氢呋喃中的 2g N-甲基-2,3-二溴马来酰亚胺的溶液。在 -10°C 下 15 分钟和在 0°C 下 15 分钟后, 通过加入 0°C 下的 50ml 0.3N 盐酸溶液使反应停止。将反应混合物用乙酸乙酯萃取并将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 然后减压蒸发。用甲醇沉淀出目的产物。

熔点: 167-168°C

步骤 B: 3-(4-溴-1-甲基-2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

在惰性气氛下, 在室温下, 将包含 1g 步骤 A 获得的产物、30mg 4-二甲基氨基吡啶、1.58g 二碳酸二叔丁酯和 15ml 无水四氢呋喃的溶液搅拌 24 小时。减压除去溶剂后, 将粗反应混合物进行硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯/三乙胺: 8/2/1%), 随后分离出目的产物。

熔点: 137-138°C

制备例 F: 3-(4-溴-1-甲基-2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

步骤 A: 3-溴-1-甲基-4-(1H-吡啶[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

由镁(12.7mmol)在溴乙烷(12.7mmol)和无水四氢呋喃(5ml)中的悬浮液制备乙基溴化镁溶液。将溶液在室温下搅拌1小时,然后滴加入溶解于40ml无水甲苯中的7-氯杂吡啶(12.7mmol)。在室温下搅拌1.5小时后,滴加入在40ml无水甲苯中的N-甲基-2,3-二溴马来酰亚胺(3.53mmol)溶液。20分钟后,再加入60ml无水二氯甲烷,然后将反应混合物在40℃下搅拌75小时,然后用饱和氯化铵水溶液水解。将有机产物用乙酸乙酯萃取,然后将有机相合并,用硫酸镁干燥并过滤。在蒸除溶剂后,通过硅胶色谱纯化残余物(环己烷/乙酸乙酯: 3/2),分离出目的产物。

熔点: 158℃

步骤 B: 3-(4-溴-1-甲基-2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

按照制备例 E 的步骤 B 中所述方法获得目的产物,采用在前面步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: 102-103℃

IR (KBr): $\nu_{C=O}$ = 1710, 1740, 1770 cm^{-1}

制备例 G: 2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

在0℃下,将2M丁基锂的环己烷溶液(25mmol)加至N,N-二异丙基胺(25mmol)的30ml四氢呋喃溶液中。将3-甲基吡啶(5.35mmol)加至16mmol上述N,N-二异丙基氯化锂溶液中。在0℃下,将反应混合物搅拌10分钟,然后降至-78℃,然后加入2-氰基吡咯(5.35mmol)。在1.5小时内,将温度升至0℃,然后加入剩余的N,N-二异丙基氯化锂溶液(9mmol)。然后将反应混合物在45℃下加热5小时。在将混合物升至室温后,加入水,然后加入饱和氯化钠水溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取,将有机相用硫酸镁干燥,过滤,然后浓缩。进行硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/环己烷: 6/4),获得目的产物。

熔点: > 150°C (分解)

IR (KBr): $\nu_{\text{NH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$

实施例 1: 吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,SH)二酮

步骤 A: 3-[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚-3-基]-2,5-吡咯烷二酮

将制备例 A 的化合物(0.274mmol)、马来酰亚胺(0.548mmol)和催化量的 SnCl_2 在 15ml 无水甲苯中的混合物加热回流 24 小时。在蒸出甲苯后,将形成的残余物进行硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/环己烷: 3/7),得到目的产物。

熔点: 67-69°C

IR(KBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1700, 1780 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3100, 3500 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 279.10[M⁺]

步骤 B: 吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,SH)二酮

将前一步骤的化合物(0.358mmol)和钨黑(0.358mmol)的 5ml 硝基苯悬浮液加热回流 8 小时。将粗反应混合物冷却至室温,用环己烷稀释(5ml)并置于包含短硅胶柱(5-6 cm)的多孔玻璃漏斗上。采用环己烷洗脱硝基苯,然后采用环己烷/二氯甲烷混合物(95/5)洗脱。将反应产物用二氯甲烷/甲醇/三氟乙酸混合物(10/1/0.05)洗脱。将形成的溶液浓缩并将残余物溶解于乙酸乙酯。将新溶液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,用水洗涤,然后用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到目的产物。

熔点: 218-220°C

IR(KBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 1750 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 2900-3300 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 275.07[M⁺]

实施例 2: 2-甲基吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

步骤 A: 1-甲基-3-[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚-3-基]-2,5-吡咯烷二酮

按照实施例 1 步骤 A 所述的方法获得目的产物,采用 N-甲基马来酰亚胺作为原料。

熔点: 142℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1740, 1770 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3200-3400 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 294.12[M+H⁺]

步骤 B: 2-甲基吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

按照实施例 1 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: 226-228℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1700-1750 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3400 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 290.09[M+H⁺]

实施例 3: 11-(苄氧基)-吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

步骤 A: 3-[5-(苄氧基)-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚-3-基]-2,5-吡咯烷二酮

按照实施例 1 步骤 A 所述的方法获得目的产物, 采用制备例 B 中所述的化合物作为原料。

熔点: 103-107℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1690, 1740 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3250-3440 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 386.15[M+H⁺]

步骤 B: 11-(苄氧基)-吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

按照实施例 1 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: 275℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1710, 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3100-3500 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 382.12[M+H⁺]

实施例 4: 11-羟基吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

步骤 A: 3-[5-羟基-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚-3-基]-2,5-吡咯烷二酮

在 1 大气压下, 将实施例 3 步骤 A 的化合物(0.259mmol)和 10%钯/炭(25mg)在乙酸乙酯(5ml)和甲醇(10ml)混合物中的悬浮液氢化 24 小时。用硅藻土过滤后, 将固体用乙酸乙酯和甲醇洗涤。将滤液浓缩, 从而获得目的产物。

熔点: 178-180°C

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1700, 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH, OH} = 3000-3500 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 295.09[M+H⁺]

步骤 B: 11-羟基吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

按照实施例 1 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: > 275°C

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1710, 1740 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH, OH} = 3000-3300 \text{ cm}^{-1}$

实施例 5: 11-(苄氧基)-2-甲基吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

步骤 A: 3-[5-(苄氧基)-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚-3-基]-1-甲基-2,5-吡咯烷二酮

按照实施例 1 步骤 A 所述的方法获得目的产物, 采用制备例 B 中所述的化合物和 N-甲基马来酰亚胺作为原料。

熔点: 89-94°C

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1680-1700 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3300-3420 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 400.17[M+H⁺]

步骤 B: 11-(苄氧基)-2-甲基吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

按照实施例 1 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: 120℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1680-1700\text{ cm}^{-1}$ $\nu_{NH} = 3200-3600\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 396.13[M+H⁺]

实施例 6: 11-羟基-2-甲基吡咯并[3',4':5,6]喹啉并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

步骤 A: 3-[5-羟基-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚-3-基]-1-甲基-2,5-吡咯烷二酮

按照实施例 4 步骤 A 所述的方法获得目的产物, 采用实施例 5 步骤 A 所述的化合物作为原料。

熔点: 148-154℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1680, 1720\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH, OH} = 3300-3400\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 310.12[M+H⁺]

步骤 B: 1-羟基-2-甲基吡咯并[3',4':5,6]喹啉并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

按照实施例 1 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: 192℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1700, 1750\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH, OH} = 3350-3420\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 306.09[M+H⁺]

实施例 7: 11-溴吡咯并[3',4':5,6]喹啉并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

步骤 A: 3-[5-溴-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚-3-基]-2,5-吡咯烷二酮

按照实施例 1 步骤 A 所述的方法获得目的产物, 采用制备例 C 所述的化合物作为原料。

熔点: 163℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1720, 1780\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3260-3420\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 357.01[M⁺]

步骤 B: 11-溴吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

按照实施例 1 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: > 300℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1720\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3200-3440\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 352.98[M⁺]

实施例 8: 11-溴-2-甲基吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮**步骤 A: 3-[5-溴-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚-3-基]-1-甲基-2,5-吡咯烷二酮**

按照实施例 1 步骤 A 所述的方法获得目的产物, 采用制备例 C 所述的化合物和 N-甲基-马来酰亚胺作为原料。

熔点: 81℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1750-1790\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3340-3400\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 371.03[M⁺]

步骤 B: 11-溴-2-甲基吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮

按照实施例 1 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: > 300℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1650-1690\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3300-3500\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 366.99[M⁺]

实施例 9: 11-氯吡咯并[3',4':5,6]吲嗪并[8,7-b]吲哚-1,3(2H,8H)二酮**步骤 A: 3-[5-氯-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲哚-3-基]-2,5-吡咯烷二酮**

按照实施例 1 步骤 A 所述的方法获得目的产物, 采用制备例 D 所述的化合物。

熔点: 138-144℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1700, 1780\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3100-3500\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 316.06[M+H⁺]

步骤 B: 11-氯吡咯并[3',4':5,6]唞啉并[8,7-b]唞啉-1,3(2H,8H)二酮

按照实施例 1 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: 298-304℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1700, 1710 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3100-3400 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 310.04[M+H⁺]

实施例 10: 11-氯-2-甲基吡咯并[3',4':5,6]唞啉并[8,7-b]唞啉-1,3(2H,8H)二酮**步骤 A: 3-[5-氯-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-唞啉-3-基]-1-甲基-2,5-吡咯烷二酮**

按照实施例 1 步骤 A 所述的方法获得目的产物, 采用制备例 D 所述的化合物和 N-甲基-马来酰亚胺作为原料。

熔点: 92-102℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1690, 1770 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3200-3500 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 327.08[M⁺]

步骤 B: 11-氯-2-甲基吡咯并[3',4':5,6]唞啉并[8,7-b]唞啉-1,3(2H,8H)二酮

按照实施例 1 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: 249℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1690, 1710 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3200-3600 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 324.05[M+H⁺]

实施例 11: 2-甲基-1,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-7H-二吡咯并[3,2-a:3,4-c]-吡啶-7-甲酸叔丁酯

步骤 A: 3-[1-甲基-2,5-二氧代-4-(2-吡咯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]-1H-唞啉-1-甲酸叔丁酯

将 2M 乙基溴化镁的四氢呋喃(1.493mmol)溶液滴加至保持在 0℃的吡咯(1.493mmol)的 3ml 无水四氢呋喃溶液中。在将混合物升至室温后,滴加入制备例 E 所述的化合物(0.553mmol)的 6ml 无水四氢呋喃溶液。室温下搅拌 24 小时后,将反应混合物用氯化铵水溶液水解,然后用乙酸乙酯萃取。将有机相合并,用硫酸镁干燥,过滤然后浓缩。用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/环己烷/三乙胺: 1/4/1%)后,分离出目的产物。

熔点: 82-83℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1700-1740\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3400\text{ cm}^{-1}$

步骤 B: 2-甲基-1,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-7H-二吡咯并[3,2-a:3,4-c]-咪唑-7-甲酸叔丁酯

将保持在水浴中的前一步骤中所述的化合物(0.204mmol)的 10ml 乙腈溶液用卤素灯(500W)照射 31 小时。蒸除溶剂并经用三乙胺中和的硅胶柱色谱纯化后(乙酸乙酯/环己烷/三乙胺: 3/7/1%),分离出目的产物。

熔点: 172℃(分解)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1690, 1740, 1760\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3300\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 390.14[M+H⁺]

实施例 12: 2-甲基-4,7-二氢-1H-二吡咯并[3,2-a:3,4-c]-咪唑-1,3(2H)-二酮

将实施例 11 所述的化合物(0.164mmol)溶解于 40ml 甲酸中。在室温下搅拌 16 小时后,通过滴加三乙胺,然后加入碳酸氢钠溶液中和溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取几次。将有机相合并,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤然后浓缩。进行硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/环己烷: 3/7),分离出目的产物。

熔点: 292℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1660, 1740\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3320, 3380\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 290.09[M+H⁺]

实施例 13 : 6-甲基-5,7-二氧代-5,6,7,7a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-12(4aH)-甲酸叔丁酯

步骤 A: 3-(1H-咪唑-1-基)-1-甲基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

按照实施例 11 步骤 A 所述的方法获得目的产物, 采用制备例 F 所述的化合物和咪唑作为原料。

熔点: 246-248℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1710\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3320-3500\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 296.11[M+2H⁺]

步骤 B: 3-[4-(1H-咪唑-1-基)-1-甲基-2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

按照制备例 E 的步骤 B 中所述方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: 144-145℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1720, 1740, 1780\text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 394.15[M+H⁺]

步骤 C: 6-甲基-5,7-二氧代-5,6,7,7a-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-12(4aH)-甲酸叔丁酯

按照实施例 11 步骤 B 所述的方法获得目的产物, 采用前一步骤中所述的化合物作为原料。

熔点: 270℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1720, 1750\text{ cm}^{-1}$

实施例 14: 6-甲基-5,7-二氧代-6,7-二氢咪唑并[1,2-a]-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-12(5H)-甲酸叔丁酯

将二氧化锰(0.478mmol)加至实施例 13 的化合物(0.081mmol)的 5ml 无水二氯甲烷溶液中。将混合物在室温下搅拌 12 小时,然后用 Celite®过滤,用二氯甲烷和甲醇洗涤。将溶剂蒸发至干获得目的产物。

实施例 15: 6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-5,7(6H,12H)-二酮

按照实施例 12 所述的方法获得目的产物,采用实施例 14 所述的化合物作为原料。

熔点: 258℃(分解)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3400-3450 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 394.15[M+H⁺]

实施例 16: 2-甲基-1,3-二氧化-2,3,3a,12c-四氢咪唑并[1,5-a]-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-8(1H)-甲酸叔丁酯

按照实施例 11 步骤 B 所述的方法获得目的产物,采用制备例 F 的化合物。

熔点: 152℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1720, 1750 \text{ cm}^{-1}$

实施例 17: 2-甲基-1,3-二氧化-2,3-二氢咪唑并[1,5-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-8(1H)-甲酸叔丁酯

按照实施例 14 所述的方法获得目的产物,采用实施例 16 所述的化合物作为原料。

实施例 18: 2-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-1,3(2H,8H)-二酮

按照实施例 12 所述的方法获得目的产物,采用实施例 17 所述的化合物作为原料。

熔点: 304-307℃

IR(KBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3450 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 292.08[M+H⁺]

实施例 19: 6-甲基-7a,12-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-5,7(4aH,6H)-二酮

将实施例 13 步骤 B 所述的化合物(0.254mmol)的 6ml 乙腈溶液用卤素灯(500W)照射 6.5 小时。在蒸出溶剂后, 进行用三乙胺中和的硅胶柱色谱纯化(四氢呋喃/甲苯/三乙胺: 3/7/1%至四氢呋喃), 分离出目的产物。

熔点: 222-224℃

IR(KBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 179 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3480 \text{ cm}^{-1}$

质谱(FAB): 294.10[M+H⁺]

实施例 20: 2-甲基-8-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-8,12c-二氢咪唑并[1,5-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-1,3(2H,3aH)-二酮

步骤 A: 3-(1H-咪唑-1-基)-1-甲基-4-[1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮

将 2,3,4,6-四-O-乙酰基吡喃葡萄糖(0.756mmol)和三苯膦(0.756mmol)加至溶解于 11ml 无水四氢呋喃的实施例 13 步骤 A 所述的化合物(0.341mmol)中。将反应混合物冷却至 -78℃, 然后滴加入 DEAD(0.756mmol)。将温度缓慢地升温至室温, 将反应混合物再搅拌 15 小时。水解后, 将有机产物用乙酸乙酯萃取。将有机相合并, 用硫酸镁干燥并过滤, 蒸出溶剂。进行硅胶色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯: 7/3 至乙酸乙酯), 分离出目的产物。

熔点: 88-90℃

IR(KBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 1750 \text{ cm}^{-1}$

步骤 B: 2-甲基-8-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-8,12c-二氢咪唑并[1,5-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-1,3(2H,3aH)-二酮

将保持在水浴中的前一步骤获得的化合物(0.208mmol)的 10ml 乙腈溶液用卤素灯(500W)照射 6 小时。在蒸除溶剂后,进行硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/环己烷: 3/7 至乙酸乙酯),分离出目的产物。

实施例 21: 2-甲基-8-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-1,3(2H,8H)-二酮

按照实施例 14 所述的方法获得目的产物,采用实施例 20 所述的化合物作为原料。

熔点: 204℃

IR(KBr): $\nu_{C=O}$ = 1710, 1720, 1750, 1760 cm^{-1}

质谱(FAB): 622.18[M+H⁺]

实施例 22: 2-甲基-8-(β-D-吡喃葡萄糖基)-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-1,3(2H,8H)-二酮

将 1N 甲醇钠(20 μl)溶液滴加至实施例 21 所述化合物(0.032mmol)的 6ml 无水甲醇溶液中。将混合物在室温下搅拌 12 小时。将溶剂蒸发至干,将固体用甲醇在多孔玻璃漏斗上洗涤,从而分离出目的产物。

熔点: > 300℃

IR(KBr): $\nu_{C=O}$ = 1710, 1720 cm^{-1} ; $\nu_{NH,OH}$ = 3240-3600 cm^{-1}

质谱(FAB): 454.14[M+H⁺]

实施例 23: 6-甲基-12-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-7a,12-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-5,7(4aH,6H)-二酮

按照实施例 20 步骤 B 所述的方法获得目的产物。

实施例 24: 6-甲基-12-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-咪唑并[1,2-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-5,7(6H,12H)-二酮

按照实施例 14 所述的方法获得目的产物, 采用实施例 23 所述的化合物作为原料。

质谱(FAB): 622.18[M+H⁺]

实施例 25: 6-甲基-12-(β-D-吡喃葡萄糖基)-咪唑并[1,2-a]吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[2,3-c]吡咯并[3,4-e]吡啶-5,7(6H,12H)-二酮

按照实施例 22 所述的方法获得目的产物, 采用实施例 24 所述的化合物作为原料。

熔点: 298℃

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1710, 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH, OH} = 3240-3600 \text{ cm}^{-1}$

实施例 26: 吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[3,2-g]吡咯并[3,4-e]喹啉-1,3(2H,8H)-二酮

步骤 A: 3-[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-2,5-吡咯烷二酮

在氩气氛下, 将制备例 G 的化合物(0.546mmol)和马来酰亚胺(5.46mmol)在水/甲醇溶液: 2/1 中的混合物在 50℃下加热 48 小时。然后蒸出甲醇, 向混合物中加入饱和氯化钠水溶液。将反应混合物用乙酸乙酯萃取几次。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。进行硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/环己烷: 1/1 至 1.5/1), 获得目的产物。

熔点: > 200℃(分解)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1700, 1770 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3300-3600 \text{ cm}^{-1}$

步骤 B: 吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[3,2-g]吡咯并[3,4-e]喹啉-1,3(2H,8H)-二酮

将前一步骤的化合物(0.295mmol)和钨黑(0.295mmol)的 5ml 硝基苯悬浮液加热回流 7 小时。将反应混合物通过硅胶过滤, 用二氯甲烷洗脱, 再

用四氢呋喃洗脱。进行硅胶柱色谱纯化(四氢呋喃/二氯甲烷: 1/9 然后 2/8), 获得目的产物。

熔点: > 300 °C (分解)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1720, 1760 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3150-3300 \text{ cm}^{-1}$

本发明化合物的药理学研究

实施例 27: 体外活性

采用四种细胞系:

- L1210 鼠白血病
- A549 人非小细胞肺癌
- HT29 人结肠癌
- DU145 前列腺癌

L1210 鼠白血病用于体外。将细胞在 RPMI 1640 完全培养基中培养, 所述培养基包含 10 %胎牛血清, 2mM 谷氨酰胺, 50 单位/ml 青霉素, 50 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素和 10 mM Hepes, pH: 7.4。将细胞在微量平板上分布, 并置于细胞毒性化合物中 4 个倍增周期或 48 小时。通过比色实验, 经微量培养四唑鎓实验确定活细胞数量(J. Carmichael 等, Cancer Res; 47 936-942 (1987))。

实验结果以 IC_{50} 表示, 即抑制受处理细胞的增殖达 50%时细胞毒性剂的浓度。例如, 实施例 1 的化合物显示其 IC_{50} 值为: 对 L1210, 3.1 μM , 对 A549, 1.99 μM , 对 HT29, 3.3 μM 和对 DU145, 1.4 μM 。

实施例 28: 药物组合物: 注射液

实施例 9 的化合物.....10mg

注射制剂用蒸馏水.....25ml