

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D493/04

C07D519/00 A61P 35/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00133751.3

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1155601C

[22] 申请日 2000.10.27 [21] 申请号 00133751.3

[30] 优先权

[32] 1999.10.28 [33] FR [31] 9913514

[71] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 C·蒙纳莱特 E·伯图奈斯丘

P·莫莱斯 G·阿塔西

A·皮埃尔 B·菲弗 P·里纳德

审查员 刘元霞

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

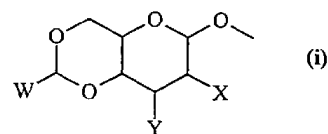
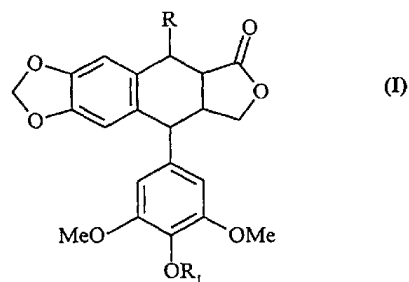
代理人 王 杰

权利要求书 7 页 说明书 27 页

[54] 发明名称 二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮化合物、其制备方法及其药物组合物

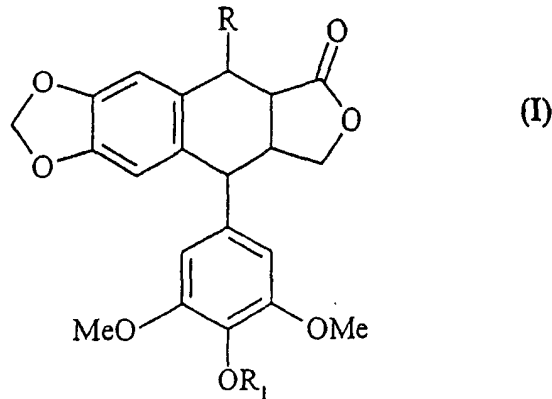
[57] 摘要

式(I)的化合物、其异构体及其与药物可接受的酸或碱的加成盐，其中 R 代表：式(i)的基团，其中 X、Y 如说明书中定义，或式(ii)的基团：-A-G(ii)，其中 A、G 及其它基团的定义如说明书所述。由该化合物制备的药物。



ISSN 1008-4274

1. 式(I)的化合物、其异构体及其与药物可接受的酸或碱的加成盐:



其中:

R 代表式(ii)的基团:



其中:

A 代表单键,

G 代表选自 $-OR_2$ 、 $-O-C(O)-O-T_2$ 或 $-O-C(O)-NR_2-T_2$, 其中:

R_2 代表氢原子、线型或支化 C_1-C_6 烷基,

T_2 代表选自芳基的基团, 或 T_2 代表线型或支化 C_1-C_6 亚烷基链, 所述链被一个或多个相同或不同的选自 $-NR_3R_4$ 的基团所取代, 其中 R_3 和 R_4 相同或不同, 各自独立地代表线型或支化 C_1-C_6 烷基,

R_1 代表选自氢、芳氧基羰基和其中烷氧基部分为线型或支化的芳基- C_1-C_6 烷氧基羰基的基团,

其中:

*芳基代表未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素和硝基的取代基取代的苯基。

2. 根据权利要求1的式(I)化合物、其异构体及其与药物可接受的酸或碱的加成盐, 其特征在于 R_1 代表氢原子。

3. 根据权利要求1的式(I)化合物、其异构体及其与药物可接受的酸或碱的加成盐, 其特征在于 R 代表如式(I)定义的式(ii)的基团, 其中:

◆A 代表单键, 和

◆G 代表-O-C(O)-NR₂-T₂基团, 其中 R₂如式(I)定义, T₂代表其中定义同权利要求1的芳基, 或被其中 R₃和 R₄如式(I)定义的-NR₃R₄基取代的线型或支化 C₁-C₆亚烷基链。

4. 根据权利要求1的式(I)化合物、其异构体及其与药物可接受的酸或碱的加成盐, 其中该化合物是:

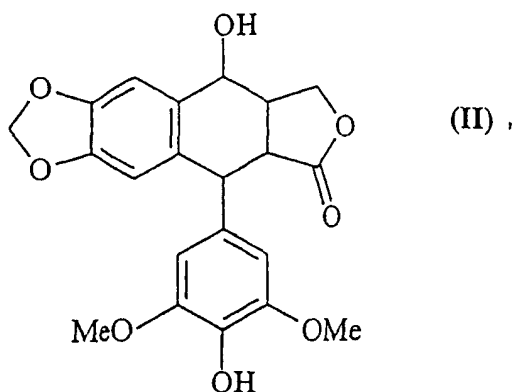
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 4-氟苯基氨基甲酸酯,
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 2-(二甲基氨基)乙基(甲基)氨基甲酸酯,
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯,
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 3-(二甲基氨基)丙基(甲基)氨基甲酸酯,
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 3-(二甲基氨基)丙基氨基甲酸酯。

5. 根据权利要求1的式(I)化合物, 其异构体及其与药物可接受的酸或碱的加成盐, 其中该化合物是:

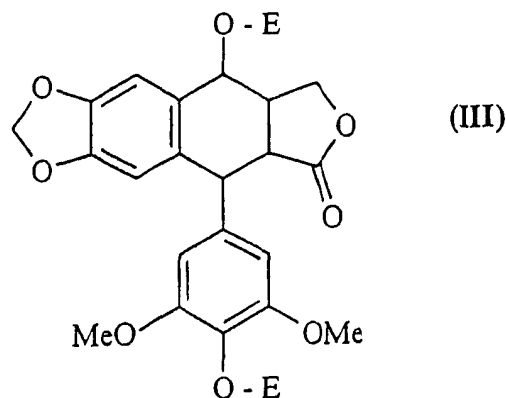
- (5R,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 4-氟苯基氨基甲酸酯,
- (5R,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 2-(二甲基

- 氨基)乙基(甲基)氨基甲酸酯,
- (5R,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯,
- (5R,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 3-(二甲基氨基)丙基(甲基)氨基甲酸酯,
- (5R,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 3-(二甲基氨基)丙基氨基甲酸酯。

6. 式(I)化合物的制备方法,其特征在于式(II)的化合物被用作起始物质:

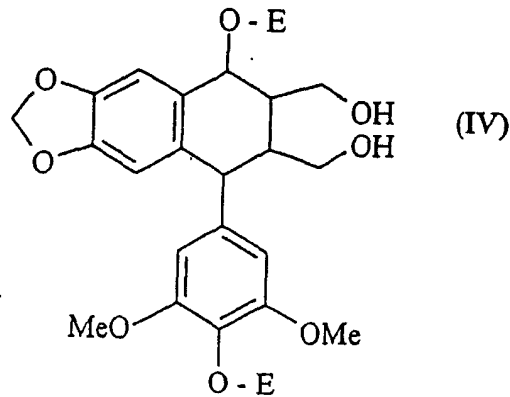


式(II)化合物的羟基官能团被常用于有机化学的甲硅烷基保护基根据有机合成中常用的操作条件所保护,以生成式(III)的化合物:



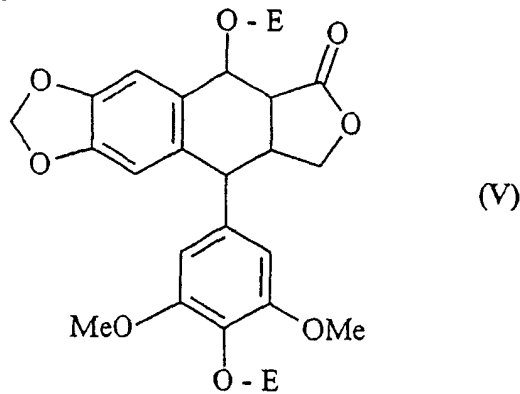
其中 E 代表甲硅烷基保护基团,

用还原剂处理式 (III) 的化合物, 以生成式 (IV) 的化合物:



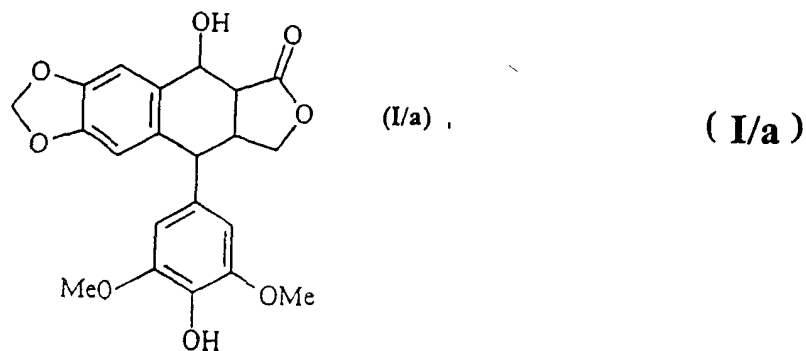
其中 E 同本项权利要求前述定义,

式 (IV) 的化合物在碱性介质中在过钌酸四丙铵存在下反应, 以生成式 (V) 的化合物:



其中 E 同本项权利要求前述定义,

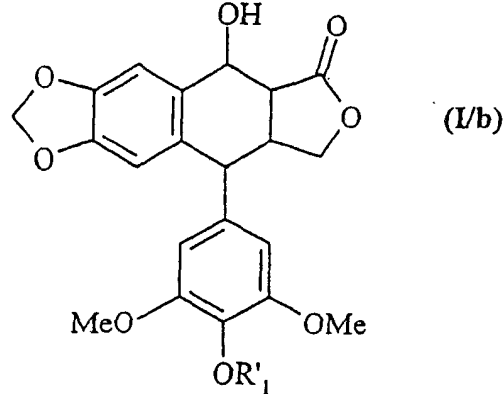
用氟化四丁铵处理式 (V) 的化合物几小时, 以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/a) 的化合物



式 (I/a) 的化合物在碱性条件下经受式 (VII) 的化合物的作用:

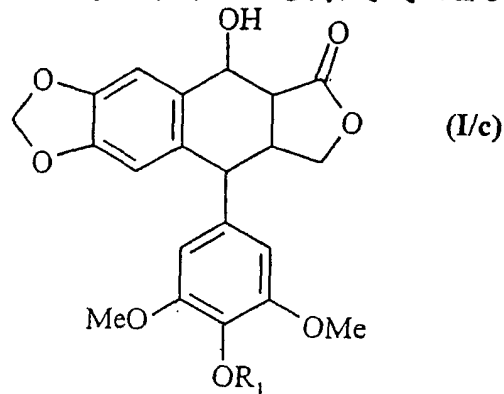
$$R'_1-X \quad (VII)$$

其中 R'_1 代表芳氧基羰基, X 代表氢原子或卤原子, 以生成作为式(I)化合物的特殊情况的式(I/b)的化合物:



其中 R'_1 同本项权利要求前述定义,

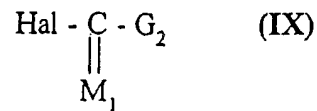
式(I/a)和(I/b)的化合物一起构成式(I/c)的化合物:



其中 R_1 如权利要求1式(I)定义,

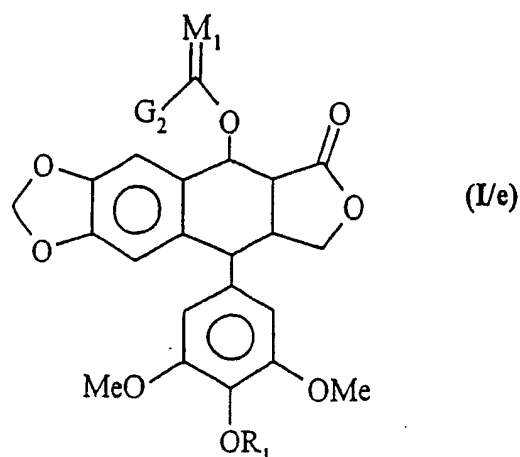
式(I/c)的化合物

在碱存在下与式(IX)的化合物反应:



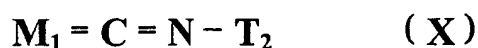
其中 Hal 代表卤原子, M_1 代表氧原子, G_2 代表 $-\text{O}-\text{T}_2$ 基团, 其中 T_2 如权利要求1式(I)定义,

以生成作为(I)化合物的特殊情况的式(I/e)的化合物:

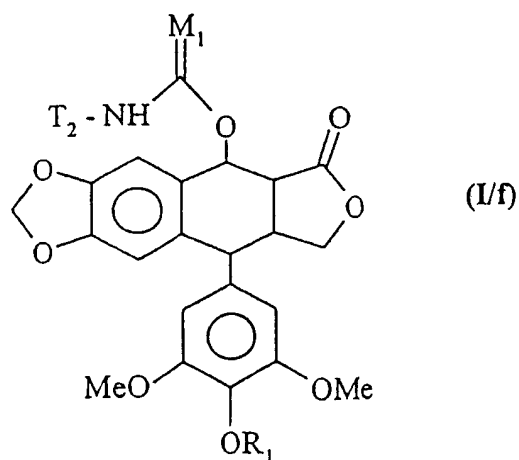


其中 R_1 如权利要求 1 式 (I) 定义, M_1 和 G_2 如本项权利要求前述定义,

·或与式 (X) 的化合物反应:



其中 M_1 如本项权利要求前述定义, T_2 如权利要求 1 式 (I) 定义, 以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/f) 的化合物:



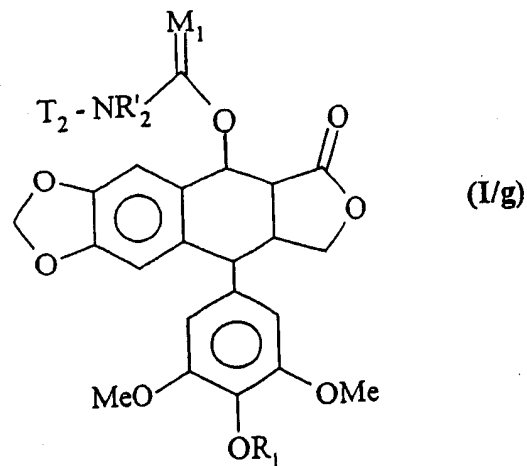
其中 R_1 和 T_2 如权利要求 1 式 (I) 定义, M_1 如本项权利要求前述定义,

式 (I/f) 的化合物可经受式 (XI) 的化合物的作用:



其中 Hal 代表卤原子, 除氢原子以外, R'_2 的含义与权利要求 1 式 (I) 中的 R_2 相同,

以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/g) 的化合物:



其中 R_1 和 T_2 如权利要求 1 式 (I) 定义, M_1 和 R'_2 如本项权利要求前述定义,

将或不将构成全部本发明式 (I) 化合物的式 (I/a) 至 (I/g) 化合物按照传统的分离技术分离成其不同的异构体, 并将或不将其转化成其与药物可接受的酸或碱的加成盐。

7. 药物组合物, 其中含有作为活性组分的至少一种单独存在或与一种或多种药物可接受的惰性无毒赋形剂或载体组合的权利要求 1 的化合物。

8. 权利要求 7 的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物方面的用途。

二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮
化合物、其制备方法及其药物组合物

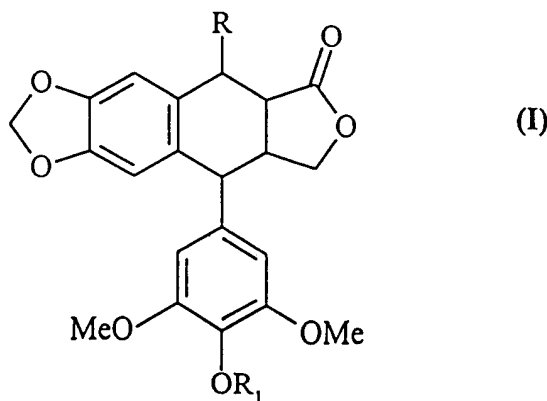
本发明涉及新型 9-(3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢呋喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮化合物、其制备方法和含有该化合物的药物组合物。

本发明的化合物是鬼臼毒衍生物，其是已知用于治疗癌症的天然提取物。其它合成化合物如鬼臼乙叉苷和鬼臼噻吩苷目前用作特别是小细胞肺癌治疗中的化学治疗剂。这些各种化合物通过抑止拓扑异构酶 II 的催化活性起作用。

人们已对这些化合物进行各种改进，如专利说明书 JP 948 782、WO 97/13776 和 US 3 634 459 所述的改进。但是，抗癌治疗的需要号召不断开发新型抗肿瘤剂和细胞毒性剂以便获得同时更活泼、溶解性更高和耐受性更好的药物。

除本发明化合物是新的这一事实以外，本发明化合物具有令人惊异的高于此前所观察到的体外和体内活性。因此，本申请人发现的化合物具有使其特别适用于癌症治疗的性能。

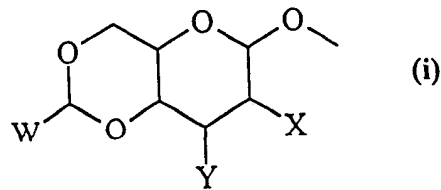
更具体地说，本发明涉及式 (I) 的化合物、其异构体及其与药物可接受的酸或碱的加成盐：



其中：

R 代表：

-式 (i) 的基团:



其中:

可以相同或不同的 X 和 Y 各代表选自氢、羟基、线型或支化 (C₁-C₆) 烷氧基、氨基、线型或支化 (C₁-C₆) 烷基氨基和其中各烷基部分可以呈线型或支化的二 (C₁-C₆) 烷基氨基,

W 代表氢原子、线型或支化 (C₁-C₆) 烷基、芳基或杂芳基,

-或式 (ii) 的基团:



其中:

A 代表单键或任选被选自卤素和羟基的一个或多个相同或不同的基团所取代和任选含有不饱和度的线型或支化 (C₁-C₆) 亚烷基链,

G 代表选自氢、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-OR₂、-O-T₁-NR₃R₄、-O-T₁-NR₂-T'₁-NR₃R₄、-NR₃R₄、-NR₂-T₁-NR₃R₄、-NR₂-T₁-OR₅、-NR₂-T₁-CO₂R₆、-NR₂-T₁-C(O)R₆、-C(O)-NR₃R₄、-C(O)-NR₂-T₂、-O-C(O)-T₂、-O-C(S)-T₂、-NR₂-C(O)-T₂、-NR₂-C(S)-T₂、-O-C(O)-O-T₂、-O-C(O)-NR₂-T₂、-O-C(S)-O-T₂、-O-C(S)-NR₂-T₂、-NR₂-C(O)-O-T₂、-NR₂-C(O)-NR₆-T₂、-NR₂-C(S)-O-T₂、-NR₂-C(S)-NR₆-T₂ 和 -NR₂-SO₂-T₃, 其中:

R₂ 代表氢原子、线型或支化 (C₁-C₆) 烷基、芳基或其中烷基部分可以呈线型或支化的芳基 (C₁-C₆) 烷基,

可相同或不同的 T₁ 和 T'₁ 各代表线型或支化 (C₁-C₆) 亚烷基链,

可相同或不同的 R₃ 和 R₄ 各自独立地代表:

-氢原子、线型或支化 (C₁-C₆) 烷基 (任选被一个或多个羟基所取代)、芳基、其中烷基部分可以是线型或支化的芳基-(C₁-C₆) 烷基、环烷基、其中烷基部分可以是线型或支化的杂芳基-(C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂环烷基、或其中烷基部分可以是线型或支化的杂环烷基-(C₁-C₆) 烷基,

-或与相连的氮原子共同形成饱和或不饱和的5-~7-元任选含有选自氧和氮的第二杂原子的单环杂环,所述杂环任选被选自卤素、羟基、线型或支化(C_1-C_6)烷基和杂环基的一个或多个基团所取代,

R_5 代表线型或支化(C_1-C_6)烷基、芳基或其中烷基部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷基,

R_6 代表氢原子、线型或支化(C_1-C_6)烷基、芳基或其中烷基部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷基,

T_2 代表选自氢、线型或支化(C_1-C_6)烷基(任选被一个或多个卤原子所取代)、芳基、其中烷基部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷基、环烷基、其中烷基部分可以是线型或支化的环烷基- (C_1-C_6) 烷基、杂环烷基和其中烷基部分可以是线型或支化的杂环烷基- (C_1-C_6) 烷基的基团,或 T_2 代表线型或支化(C_1-C_6)亚烷基链,所述链被一个或多个相同或不同的选自 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_2$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-NR_2-C(O)R_6$ 、 $-NR_2-CO_2R_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 、 $-NR_2-T_1-NR_3R_4$ 、 $-NR_2-T_1-OR_6$ 和 $-O-T_1-NR_3R_4$ 的基团所取代,其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 和 T_1 如上定义,

T_3 代表选自线型或支化(C_1-C_6)烷基(任选被一个或多个选自卤原子、 $-OR_2$ 、 $-NR_2R_6$ 、硝基、氰基和叠氮基的基团所取代)、芳基、其中烷基部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷基、环烷基、其中烷基部分可以是线型或支化的环烷基- (C_1-C_6) 烷基、杂环烷基、其中烷基部分可以是线型或支化的杂环烷基- (C_1-C_6) 烷基、杂芳基和其中烷基部分可以是线型或支化的杂芳基- (C_1-C_6) 烷基的基团,

R_1 代表选自氢、线型或支化(C_1-C_6)烷基、芳基、其中烷基部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷基、杂芳基、其中烷基部分可以是线型或支化的杂芳基- (C_1-C_6) 烷基、线型或支化(C_1-C_6)烷基羰基、芳基羰基、其中烷基部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷基羰基、杂环烷基羰基、线型或支化(C_1-C_6)烷基磺酰基、芳基磺酰基、其中烷基部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷基磺酰基、磷酰基、线型或支化(C_1-C_6)烷氧基羰基、芳氧基羰基和其中烷氧基

部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷氧基羰基的基团,

其中:

*芳基指苯基、联苯基、萘基、二氢化萘基、四氢化萘基、茚基或2,3-二氢化茚基, 这些基团各自任选含有一个或多个相同或不同的取代基, 其选自卤素、羟基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷氧基、氰基、硝基、氨基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷基氨基、其中每个烷基部分可以是线型或支化的二 (C_1-C_6) 烷基氨基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷基磺酰基氨基、羧基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、芳氧基羰基、其中烷氧基部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷氧基羰基、线型或支化 (C_1-C_6) 羟烷基、线型或支化 (C_1-C_6) 三卤代烷基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基和线型或支化 (C_1-C_6) 烷基羰基,

*杂芳基指芳族单环基团、芳族双环基团或其中一个环是芳环而另一个环被部分氢化的双环基, 各基团具有5-12元环和在环体系中含有选自氧、氮和硫的一个、两个或三个相同或不同的杂原子, 有可能所述杂芳基任选地被与芳基情况中所述相同的基团所取代,

*环烷基指饱和或不饱和的但无芳族特征的单环或双环基团, 其含有3-10个碳原子, 并任选被一个或多个相同或不同的取代基所取代, 取代基选自卤素、线型或支化 (C_1-C_6) 烷基、线型或支化 (C_1-C_6) 三卤代烷基、羟基、线型或支化 (C_1-C_6) 羟烷基、氨基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷基氨基、其中每个烷基部分可以是线型或支化的二- (C_1-C_6) 烷基氨基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基,

*杂环烷基应该理解为如上定义的含有选自氧、氮和硫的一个或两个相同或不同杂原子的环烷基, 所述杂环烷基任选地被如环烷基的情况中所述的一个或多个取代基所取代,

条件是当R代表其中A代表单键, G代表氢原子的-A-G基团时R₁不代表甲基。

在药物可接受的酸中可非限定地提及盐酸、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。

在药物可接受的碱中可非限定地提及氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁基胺等。

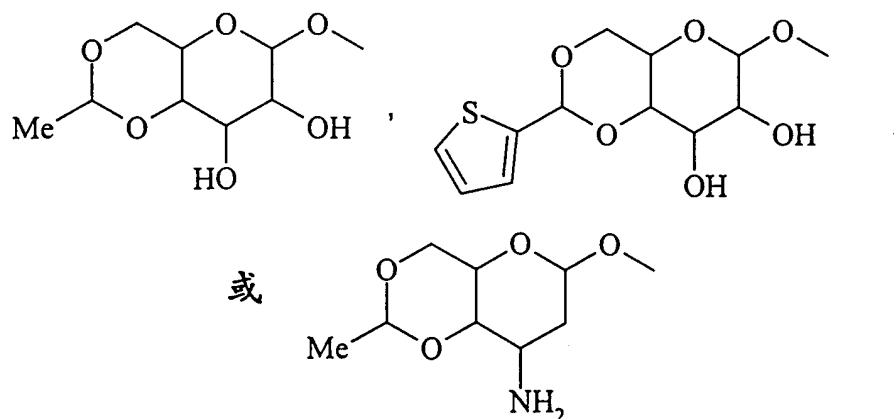
根据本发明优选的取代基 R_1 是氢原子和线型或支化 (C_1-C_6) 烷基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、芳氧基羰基和其中烷氧基部分可以是线型或支化的芳基- (C_1-C_6) 烷氧基羰基。

很有利地，本发明的优选化合物是其中 R_1 代表氢原子的化合物。

根据本发明中有利的实施方案，本发明的优选化合物是其中 R 代表式 (i) 基团的化合物，其中：

- ◆ X 代表氨基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷基氨基或其中每个烷基部分可以是线型或支化的二- (C_1-C_6) 烷基氨基，和 Y 代表羟基；或 X 和 Y 是相同的，并各代表羟基；或 X 代表氢原子， Y 代表氨基、线型或支化 (C_1-C_6) 烷基氨基或其中每个烷基部分可以是线型或支化的二- (C_1-C_6) 烷基氨基，和
- ◆ W 代表甲基或 2-噻吩基。

优选地，本发明的优选化合物是其中 R 代表式 (i) 基团的化合物，如：



根据本发明的另一个特别有利的实施方案，优选的化合物是其中 R 代表式 (ii) 基团的化合物，其中：

- ◆ A 代表单键，和
- ◆ G 代表选自 $-O-T_1-NR_3R_4$ 、 $-O-T_1-NR_2-T'_1-NR_3R_4$ 、 $-NR_2-T_1-NR_3R_4$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-NR_2-T_1-OR_5$ 、 $-O-C(O)-NR_2-T_2$

和 $-NR_2-SO_2-T_3$ 的基团, 其中 T_1 、 T'_1 、 T_2 、 T_3 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如式 (I) 定义。

特别优选地, 本发明的优选化合物是其中 R 代表式 (ii) 基团的化合物, 其中:

- ◆ A 代表单键, 和
- ◆ G 代表 $-O-C(O)-NR_2-T_2$ 基团, 其中 R_2 和 T_2 如式 (I) 定义, 和有利地, R_2 代表氢原子或线型或支化 (C_1-C_6) 烷基, T_2 代表任选被取代的芳基或被 $-NR_3R_4$ 基取代的线型或支化 (C_1-C_6) 亚烷基链, 其中 R_3 和 R_4 如式 (I) 定义。

根据第三个有利的实施方案, 本发明的优选化合物是其中 R 代表式 (ii) 基团的化合物, 其中:

- ◆ A 代表单键, 和
- ◆ G 代表 $-NR_2-SO_2-T_3$ 基团, 其中 R_2 和 T_3 如式 (I) 定义, 和有利地, R_2 代表氢原子或线型或支化 (C_1-C_6) 烷基, T_3 代表线型或支化 (C_1-C_6) 烷基、芳基或杂芳基。

本发明的优选化合物是:

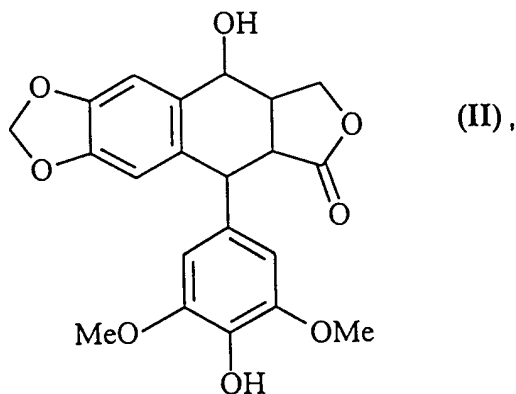
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 4-氟苯基氨基甲酸酯,
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 2-(二甲基氨基)乙基(甲基)氨基甲酸酯,
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯,
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 3-(二甲基氨基)丙基(甲基)氨基甲酸酯,
- 9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并

[3',4':6,7]-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 3-(二甲基氨基)丙基氨基甲酸酯,

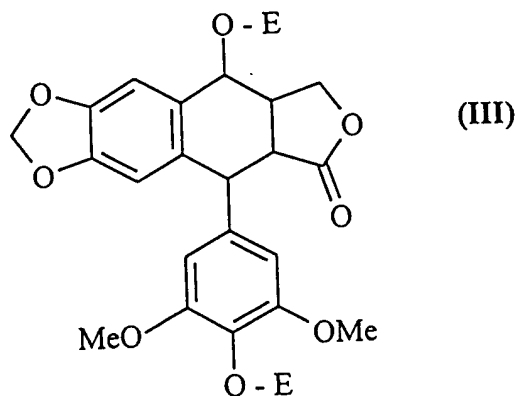
优选化合物的异构体和与药物可接受的酸或碱形成的加成盐属于本发明不可分割的部分。

因此, 本发明也涉及式 (I) 的五个上列化合物的相应异构体 (5R,5aR,8aS,9R)、(5R,5aS,8aR,9R)、(5R,5aR,8aS,9R)、(5R,5aR,8aS,9R) 和 (5R,5aS,8aR,9R)。

本发明也涉及制备式 (I) 化合物的方法, 该方法的特征在于式 (II) 化合物用作起始物质:

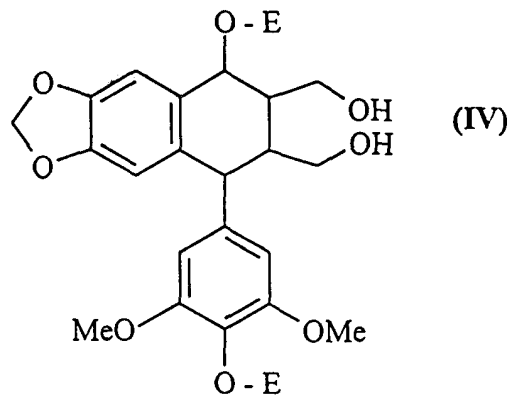


式 (II) 化合物的羟基官能团被在有机化学中常用的甲硅烷基保护基根据有机合成中常用操作条件保护, 以生成式 (III) 化合物:



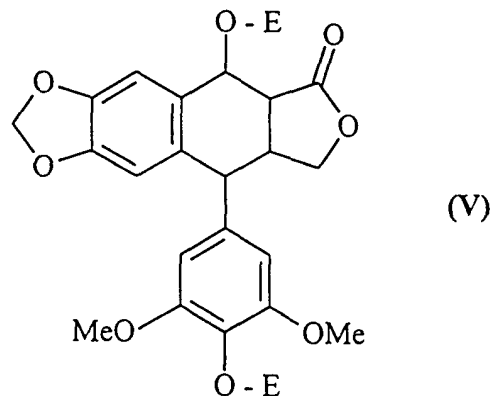
其中 E 代表甲硅烷基保护基团,

用还原剂处理式 (III) 的化合物, 以生成式 (IV) 的化合物:



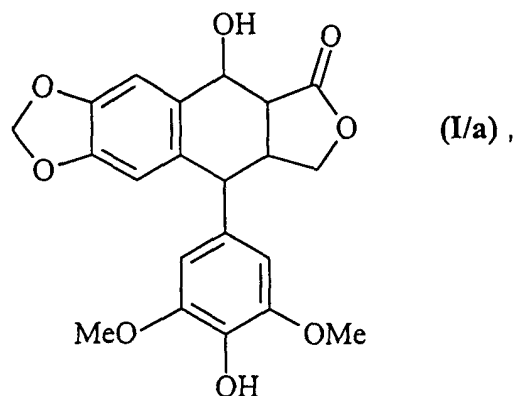
其中 E 如上定义,

式 (IV) 的化合物在碱性介质中在过钎酸四丙铵存在下反应, 以生成式 (V) 的化合物:



其中 E 如上定义,

用氯化四丁铵处理式 (V) 的化合物几小时, 以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/a) 的化合物:

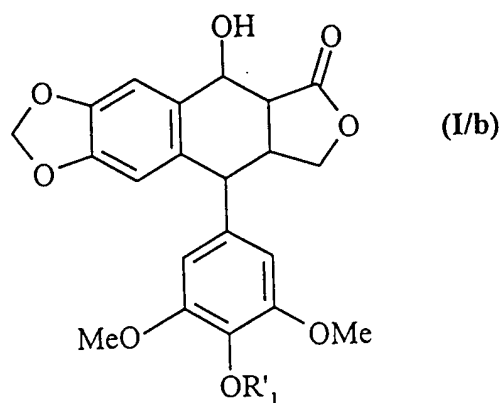


式 (I/a) 的化合物在碱性条件下经受式 (VII) 的化合物的作用:



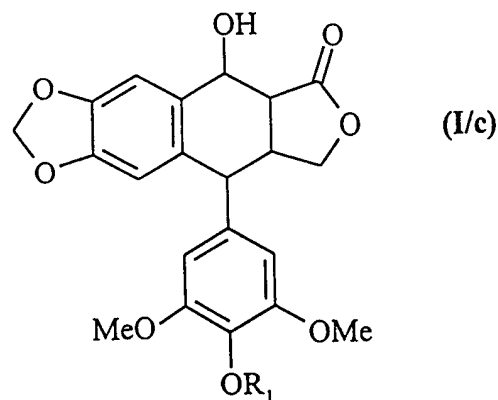
其中 R'_1 代表线型或支化 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、其中烷基部分可以是线型或支化的芳基- ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、杂芳基、其中烷基部分可以

是线型或支化的杂芳基-(C₁-C₆)烷基、线型或支化(C₁-C₆)烷基羰基、芳基羰基、其中氧烷基部分可以是线型或支化的芳基-(C₁-C₆)烷基羰基、杂环烷基羰基、线型或支化(C₁-C₆)烷氧基羰基、芳氧基羰基、其中烷氧基部分可以是线型或支化的芳基-(C₁-C₆)烷氧基羰基、线型或支化(C₁-C₆)烷基磺酰基、芳基磺酰基或其中烷基部分可以是线型或支化的芳基-(C₁-C₆)烷基磺酰基, X 代表氢原子或卤原子, 以生成作为式(I)化合物的特殊情况的式(I/b)的化合物:



其中 R'₁ 如上定义,

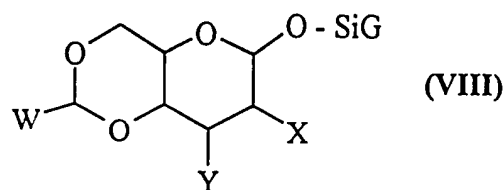
式(I/a)和(I/b)的化合物一起构成式(I/c)的化合物:



其中 R₁ 如式(I)定义,

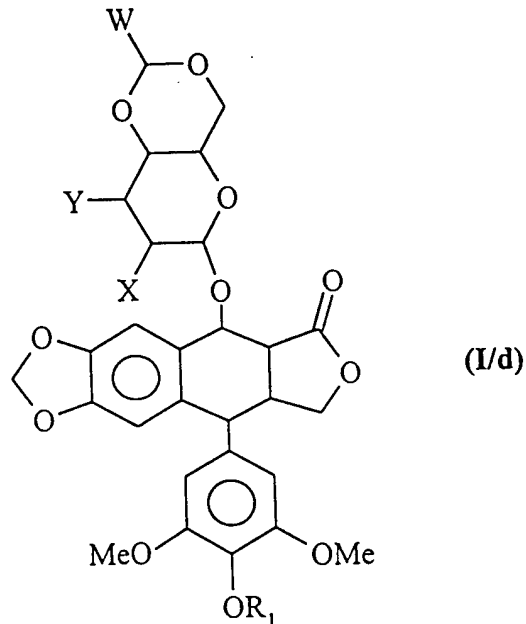
式(I/c)的化合物

● 与式(VIII)的化合物:



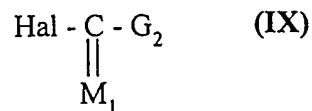
其中 X、Y、W 如式 (I) 定义, SiG 代表在糖化学中常用的甲硅烷基保护基,

在醚合三氟化硼存在下反应, 以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/d) 的化合物:



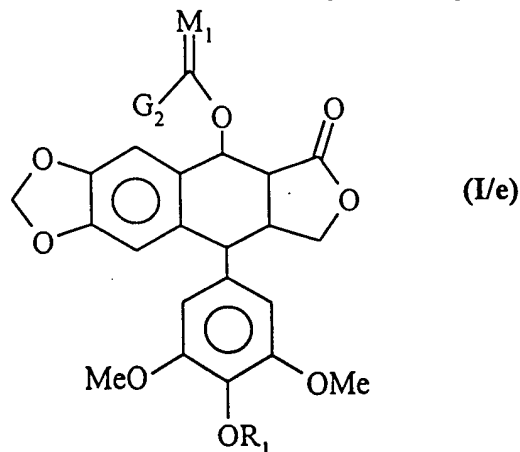
其中 X、Y、W 和 R_1 如式 (I) 定义,

● 或在碱存在下与式 (IX) 的化合物反应:



其中 Hal 代表卤原子, M_1 代表氧或硫原子, G_2 代表 T_2 或 $-O-T_2$ 基团, 其中 T_2 如式 (I) 定义,

以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/e) 的化合物:



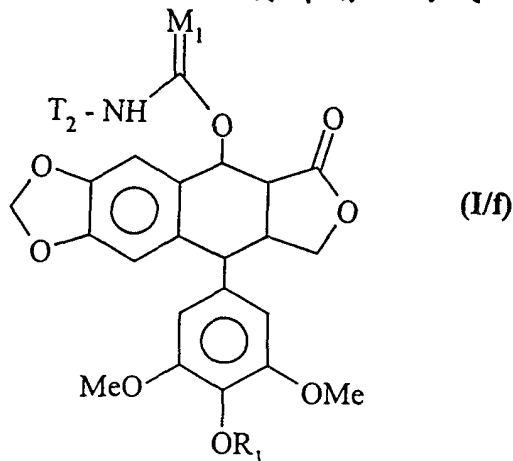
其中 R_1 如式 (I) 定义, M_1 和 G_2 如上定义,

- 或与式 (X) 的化合物反应:



其中 M_1 如上定义, T_2 如式 (I) 定义,

以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/f) 的化合物:



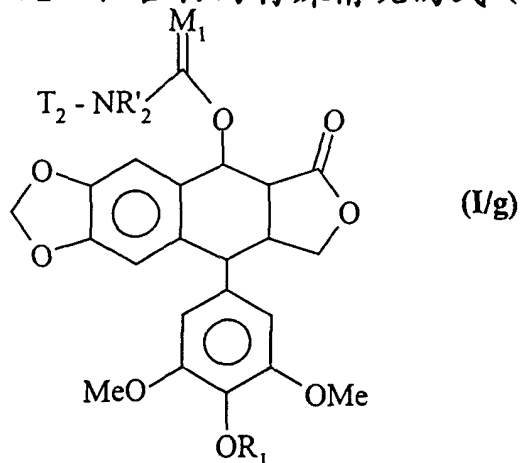
其中 R_1 , M_1 和 T_2 如上定义,

式 (I/f) 的化合物可经受式 (XI) 的化合物的作用:



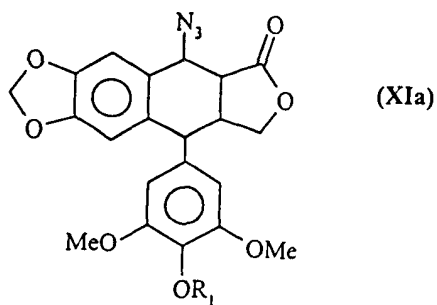
其中 Hal 代表卤原子, 除氢原子以外, R'_2 的含义与式 (I) 中的 R_2 相同,

以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/g) 的化合物:



其中 R_1 , R'_2 , T_2 和 M_1 如上定义,

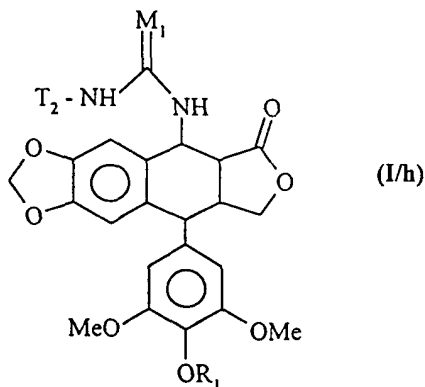
- 或与叠氮化钠反应以生成式 (XIa) 的化合物:



其中 R_1 如上定义,

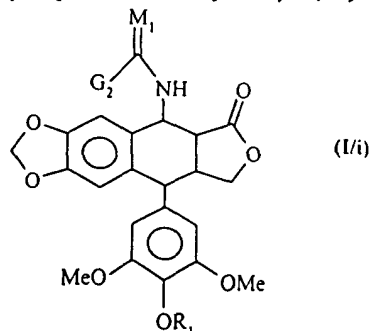
式 (XIa) 化合物的叠氮化物官能团被还原成伯胺官能团, 该化合物再进行以下反应:

- ◆ 与如上定义的式 (X) 化合物反应以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/h) 的化合物:



其中 R_1 、 M_1 和 T_2 如上定义, 式 (I/h) 化合物中脲或硫脲官能团的两个氮原子可根据有机合成中常用条件通过用如上定义的式 (XI) R'_2 -Hal 的化合物在碱性介质中处理而容易地被官能化, 以生成式 $-NR_2-C(M_1)-NR_2-T_2$ 的单官能化或双官能化脲或硫脲,

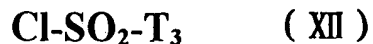
- ◆ 或与如上定义的式 (IX) 化合物反应以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/i) 的化合物, :



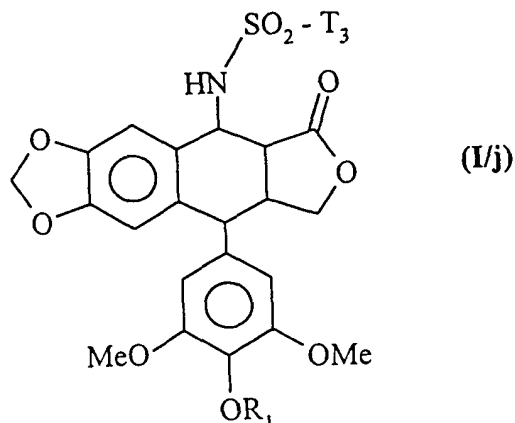
其中 R_1 、 M_1 和 G_2 如上定义, 式 (I/i) 化合物的氮原子可根据有机合成中常用条件通过用如上定义的式 (XI) 化合物在碱性介质中处

理而容易地被官能化,

◆ 或与式 (XII) 的化合物反应:



其中 T_3 的定义与式 (I) 相同, 以生成作为式 (I) 的化合物特殊情况式 (I/j) 的化合物:



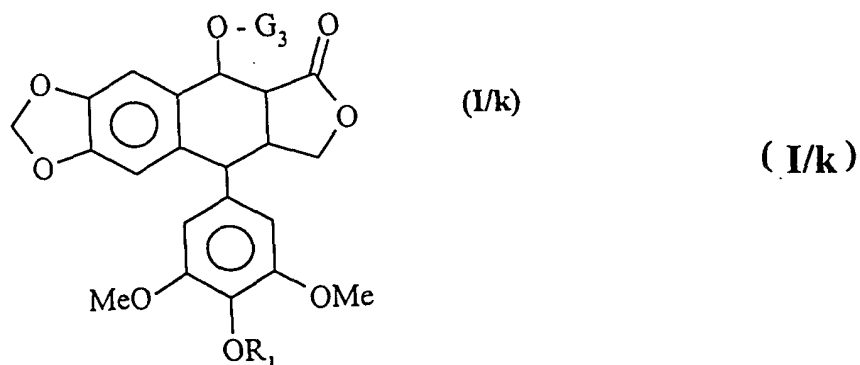
其中 R_1 和 T_3 如上定义,

● 或与式 (XIII) 的化合物反应:



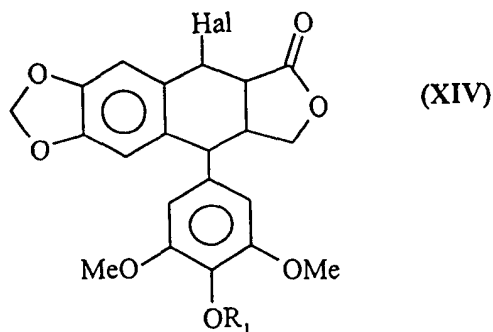
其中 Hal 代表卤原子, G_3 代表选自 $-\text{R}'_2$ 、 $-\text{T}_1\text{-NR}_3\text{R}_4$ 和 $-\text{T}_1\text{-NR}_2\text{-T}'_1\text{-NR}_3\text{R}_4$ 的基团, 其中 R'_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 T_1 和 T'_1 如上定义,

以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况式 (I/k) 的化合物:



其中 R_1 和 G_3 如上定义,

● 或与气体氯化氢或溴化氢反应以生成式 (XIV) 的化合物:

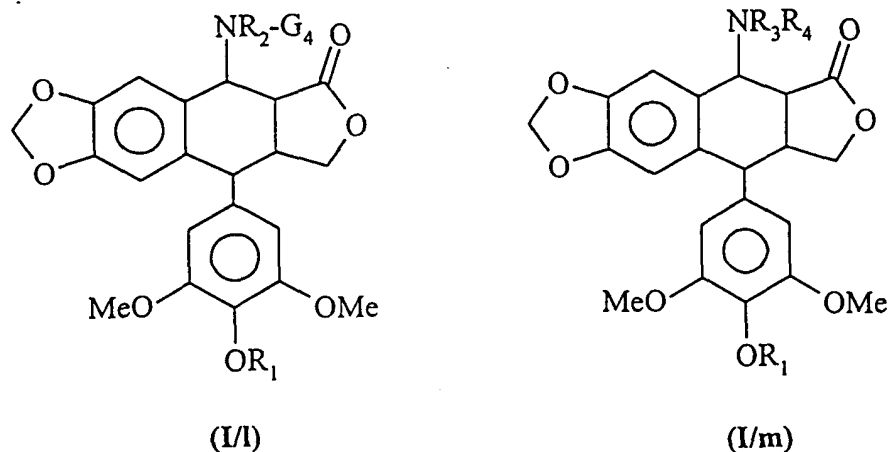


其中 Hal 代表氯或溴原子, R_1 如式 (I) 定义, 其中用式 (XV) 或式 (XVbis) 的化合物在碱性介质中处理式 (XIV) 的化合物:



其中 R_2 、 R_3 和 R_4 如式 (I) 定义, G_4 代表式 $-T_1-NR_3R_4$ 、 $-T_1-OR_5$ 、 $-T_1-CO_2R_6$ 或 T_1-CO-R_6 基团, 其中 T_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的含义与式 (I) 相同,

以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/l) 和 (I/m) 的化合物:

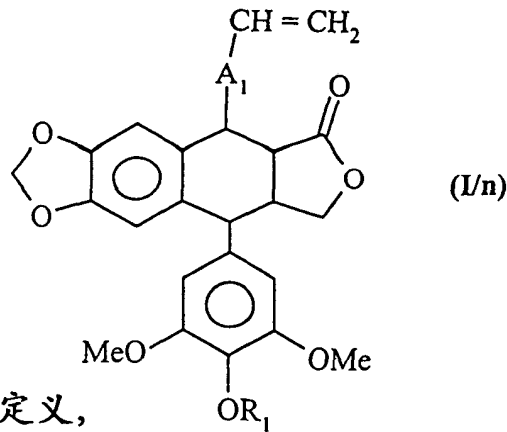


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 G_4 如上定义,

- 或在醚合三氯化硼存在下与式 (XVI) 的化合物反应:

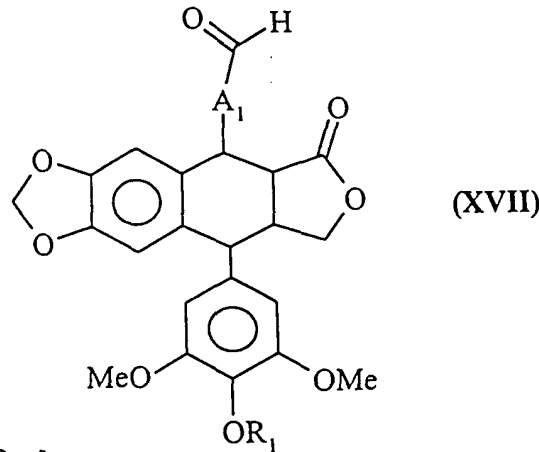


其中 A_1 代表线型或支化 (C_1-C_5) 亚烷基链, 以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/n) 的化合物:



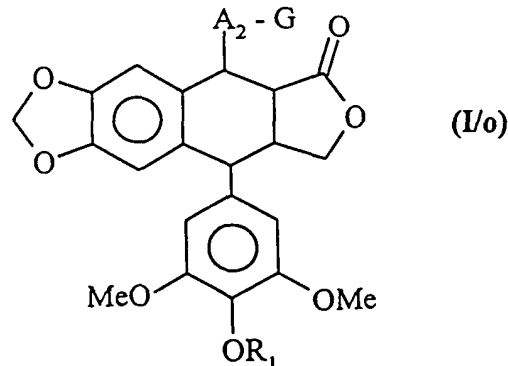
其中 R_1 和 A_1 如上定义,

其中式 (I/n) 的化合物在 N-甲基吗啉氧化物存在下经四氧化钬处理, 然后在四乙酸铅作用下被氧化, 以生成式 (XVII) 的化合物



其中 A_1 和 R_1 如上定义,

然后很容易采用有机合成领域技术人员熟知的还原、氧化或亲电或亲核加成的传统方法处理式 (XVII) 的化合物, 以生成作为式 (I) 化合物的特殊情况的式 (I/o) 的化合物:



其中 R_1 如上定义, 除单键的定义以外, G 的定义与式 (I) 相同, A_2 的定义与式 (I) 中的 A 相同,

如果需要, 可将必要时根据传统的提纯技术纯化的构成全部本发

明中式 (I) 化合物的式 (I/a) 至 (I/o) 化合物按照常规分离技术分离成其不同的异构体, 并可任选被转化成其与药物可接受的酸或碱的加成盐。

式 (XIa)、(XIV) 和 (XVII) 的化合物适用作用于制备式 (I) 化合物的合成中间体。

式 (II)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XV)、(XVbis) 和 (XVI) 的化合物是从商业可获得的化合物, 或根据有机合成的传统方法获得。

式 (I) 的化合物表现出特别有价值的抗肿瘤性能。其对来自于鼠或人类肿瘤细胞系具有优异的体外细胞毒性, 并在体内具有活性。这些化合物的特性使其能在治疗上用作抗肿瘤剂。

本发明也涉及药物组合物, 其中含有作为活性组分的单独存在的至少一种式 (I) 的化合物、其旋光异构体或其与药物可接受的酸或碱的加成盐或与一种或多种药物可接受的惰性无毒赋形剂或载体的组合形式。

在本发明组合物中, 更特别地可提及适于口、肠胃外 (静脉内、肌内或皮下)、经皮肤或透皮、鼻、直肠、经舌、眼或呼吸道给药形式, 特别是片剂或锭剂、舌下片剂、软凝胶胶囊、硬凝胶胶囊、栓剂、乳酯、软膏、皮凝胶、可注射或可饮制剂、气溶胶、眼或鼻滴剂等。

适用剂量根据病人的年龄和体重、给药途径、病症的性质和严重程度和可能相关的治疗给药而变化, 并在每天一次或多次服 0.5-500 毫克范围内。

下述实施例说明本发明, 但不限制本发明。使用的起始物质可以是已知产品或根据已知工序制备的产品。

实施例中所述的化合物结构根据常用的分光光度技术 (红外、核磁共振、质谱等) 来确定。

实施例 1: (5R,5aR,8aS,9R)-5-羟基-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6-酮

步骤 A: (5R,5aS,8aS,9R)-9-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-5-(4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6-酮

将 54.4 毫摩尔叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯于 0℃和在惰性气氛中滴加入 13.6 毫摩尔 4'-脱甲基表鬼臼毒和 81.7 毫摩尔 2,6-二甲基吡啶在 200 毫升无水二氯甲烷中的溶液中。将反应混合物于 0℃搅拌 1 小时 30 分钟后,在其中加入 200 毫升水。然后有机相经洗涤直至中性、干燥、过滤和减压浓缩。硅胶色谱离析(环己烷/乙酸乙酯: 95/5)预期产物。

熔点: 172-173℃

步骤 B: [(5R,6S,7S,8R)-5[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-8-(4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-3,5-二甲氧基苯基)-7-(羟甲基)-5,6,7,8-四氢萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6-基]甲醇

将 16 毫摩尔氢化铝锂加入已于 0℃置于氩气中的 10.6 毫摩尔步骤 A 的化合物在 200 毫升无水四氢吡喃中的溶液中。于 0℃搅拌 15 分钟后,于室温将 0.6 毫升水、0.6 毫升 15%氢氧化钠水溶液和 1.8 毫升水依次加入该反应混合物中,从而形成沉淀物。滤除沉淀物后,减压浓缩该滤液。硅胶色谱离析(环己烷/乙酸乙酯: 3/1)预期产物。

熔点: 156-158℃

步骤 C: (5R,5aR,8aS,9R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-9-(4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

将 1.97 克 4 埃分子筛、11.8 毫摩尔 4-甲基吗啉 N-氧化物和 0.4 毫摩尔过钨酸四丙铵加入 3.95 毫摩尔步骤 B 的化合物在 80 毫升无水二氯甲烷中的溶液中。室温下经过 2 小时后,反应混合物用 C 盐过滤,然后减压浓缩。硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯: 96/4, 然后 95/5)分离由预期产物和步骤 A 获得的产物所构成的 1: 1 混合物。

熔点: 193-194℃

步骤 D: (5R,5aR,8aS,9R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-9-(4-羟基

-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢呋喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]-二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

将 4.3 毫摩尔氯化四丁铵在四氢呋喃中的 1M 溶液在氩气下滴加入 2.78 毫摩尔步骤 C 所得混合物在 60 毫升无水四氢呋喃中的溶液中。反应 20 分钟后，向反应混合物中加入 35 毫升氯化铵饱和水溶液、50 毫升水和 100 毫升乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取后，有机相经洗涤、干燥、过滤，然后减压浓缩。硅胶色谱分离（环己烷/乙酸乙酯）预期产物。

质谱 (DIC/NH₃): $m/z=532[M+NH_4]^+$

步骤 E: (5R,5aR,8aS,9R)-5-羟基-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢呋喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]-二氧杂环戊二烯-6-酮

该过程如以上步骤 D 所述，用步骤 D 获得的产物作为基体并在搅拌下继续反应 23 小时。

熔点: 129-131 °C

质谱 (DIC/NH₃): $m/z=418[M+NH_4]^+$

实施例 2: 4-[(5R,5aS,8aR,9R)-9-羟基-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基]-2,6-二甲氧基苯基苄基碳酸酯

将 0.55 毫摩尔三乙胺和 0.37 毫摩尔氯甲酸苄酯于 0 °C 和在氩气下依次加入 0.25 毫摩尔实施例 1 的化合物在 10 毫升无水二氯甲烷中的溶液中。搅拌 1 小时后，用水洗涤反应混合物。然后有机相经干燥、过滤和随后减压浓缩。硅胶色谱离析（环己烷/乙酸乙酯: 60/40）预期产物。

熔点: 128-130 °C

高分辨率质谱 (DIC/NH₃):

$$m/z(\text{测量值})=552.1870[M+NH_4]^+$$

$$m/z(\text{计算值})=552.1866[M+NH_4]^+$$

实施例 3: 4-((5R,5aS,8aR,9R)-9-[[4-氟苯胺基]羰基]氧)-8-氧

-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-2,6-二甲氧基苯基苄基碳酸酯

在氩气下向 0.19 毫摩尔实施例 2 的化合物在 10 毫升无水二氯甲烷中的溶液中加入 0.038 毫摩尔 4-二甲基氨基吡啶和 0.38 毫摩尔 2,6-二甲氧基吡啶，然后滴加 0.27 毫摩尔 4-氟苯基异氰酸酯。反应混合物反应 22 小时后，向其中加入 0.15 毫摩尔 2,6-二甲氧基吡啶和 0.095 毫摩尔 4-氟苯基异氰酸酯。反应 21 小时后，将反应混合物水解，有机相经洗涤、干燥、过滤和随后减压浓缩。硅胶色谱离析（环己烷/乙酸乙酯：3/1）预期产物。

熔点： 202-204℃

质谱 (DIC/NH₃): m/z=689[M+NH₄]⁺

实施例 4: (5R,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 4-氟苯基氨基甲酸酯

将 50 毫克 5%Pd/C 加入 0.1 毫摩尔实施例 3 的化合物在 8 毫升乙酸乙酯中的溶液中。将反应混合物于大气压下置于氢气气氛中。将该混合物搅拌 1 小时后，用 C 盐滤除催化剂，将滤液减压浓缩。硅胶色谱离析（环己烷/乙酸乙酯：2/1）预期产物。

熔点： 171-176℃

质谱 (DIC/NH₃): m/z=555[M+NH₄]⁺

实施例 5: (5R,5aR,8aS,9R)-9-(4-[(苄氧基)羰基]氧)-3,5-二甲氧基苯基-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 4-硝基苯基碳酸酯

在氩气下向 3.23 毫摩尔 4-硝基苯基氯甲酸酯在 30 毫升无水二氯甲烷中的溶液中加入 3.61 毫摩尔吡啶，然后滴加经 10 毫升二氯甲烷稀释的 0.95 毫摩尔实施例 3 的化合物。处于室温 1 小时 15 分钟后，将反应混合物水解。用二氯甲烷萃取后，有机相经洗涤、干燥、过滤和随后减压浓缩。硅胶色谱离析（环己烷/乙酸乙酯：3/1）预期产物。

熔点： 125-130℃

质谱 (FAB⁺): $m/z=698[M-H]^+$

实施例 6: 4-[(5R,5aS,8aR,9R)-9-({[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]-羰基}氧)-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基]-2,6-二甲氧基苯基苄基碳酸酯

将 0.225 毫摩尔 N,N,N'-三甲基亚乙基二胺和 0.225 毫摩尔三乙胺依次加入 0.15 毫摩尔实施例 5 的化合物在 3 毫升无水二氯甲烷中的溶液中。搅拌 1 小时 30 分钟后,将反应混合物水解。然后有机相经洗涤、干燥、过滤和随后减压浓缩。硅胶色谱离析(二氯甲烷/甲醇: 96/4)预期产物。

熔点: 102-104°C

质谱 (DIC/NH₃): $m/z=663[M+H]^+$

实施例 7: (5R,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 2-(二甲基氨基)乙基(甲基)氨基甲酸酯

实施例 6 的化合物经历实施例 4 所述的操作条件,从而获得预期产物。

熔点: 133-135°C

高分辨率质谱 (FAB⁺):

$$m/z (\text{检测值}) = 529.2180[M+H]^+$$

$$m/z (\text{计算值}) = 529.2186[M+H]^+$$

实施例 8: 4-[(5R,5aS,8aR,9R)-9-({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-羰基)氧]-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基}-2,6-二甲氧基苯基苄基碳酸酯

用实施例 5 的产物作为基体和 N,N-二甲基-亚乙基二胺作为试剂按照实施例 6 所述的操作条件获得产物。

熔点: 113-116°C

高分辨率质谱 (FAB⁺):

$$m/z (\text{检测值}) = 649.2388[M+H]^+$$

$$m/z (\text{计算值}) = 649.2397[M+H]^+$$

实施例 9: (5R,5aR,8aS,9R)-9- (4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯

用实施例 8 的化合物作为基体, 按照实施例 4 所述的操作条件获得产物。

熔点: 140-142℃

高分辨率质谱 (FAB⁺):

$$m/z \text{ (检测值)} = 515.2043[M+H]^+$$

$$m/z \text{ (计算值)} = 515.2030[M+H]^+$$

实施例 10: 4-[(5R,5aS,8aR,9R)-9- ({[3-(二甲基氨基)丙基] (甲基)氨基}-羰基}氧) -8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并-[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基]-2,6-二甲氧基苯基苄基碳酸酯

用实施例 5 的产物作为基体和 N,N,N'-三甲基-1,3-丙二胺作为试剂按照实施例 6 所述的操作条件获得产物。

熔点: 124-126℃

高分辨率质谱 (FAB⁺):

$$m/z \text{ (检测值)} = 677.2725[M+NH_4]^+$$

$$m/z \text{ (计算值)} = 677.2710[M+NH_4]^+$$

实施例 11: (5R,5aR,8aS,9R)-9- (4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 3-(二甲基氨基)丙基(甲基)氨基甲酸酯

用实施例 10 的化合物作为基体, 按照实施例 4 所述的操作条件获得产物。

高分辨率质谱 (FAB⁺):

$$m/z \text{ (检测值)} = 542.5781[M+NH_4]^+$$

$$m/z \text{ (计算值)} = 542.5776[M+NH_4]^+$$

实施例 12: 4-[(5R,5aS,8aR,9R)-9- ({[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-羰基)氧]-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基]-2,6-二甲氧基苯基苄基碳酸酯

用实施例 5 的产物作为基体和 N,N-二甲基-1,3-丙二胺作为试剂按照实施例 6 所述的操作条件获得产物。

熔点: 102-104℃

高分辨率质谱 (FAB⁺):

$$m/z \text{ (检测值)} = 663.2539[M+H]^+$$

$$m/z \text{ (计算值)} = 663.2554[M+H]^+$$

实施例 13: (5R,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基 3-(二甲基氨基)丙基氨基甲酸酯

用实施例 12 的化合物作为基体, 按照实施例 4 所述的操作条件获得产物。

高分辨率质谱 (FAB⁺):

$$m/z \text{ (检测值)} = 529.2180[M+H]^+$$

$$m/z \text{ (计算值)} = 529.2186[M+H]^+$$

实施例 14: (5S,5aR,8aS,9R)-5-氨基-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

步骤 1: (5S,5aR,8aS,9R)-5-叠氮基-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

将 10.4 毫摩尔三氟乙酸滴加入 8 毫摩尔实施例 1 的化合物和 40 毫摩尔叠氮化钠在 16 毫升氯仿中的溶液中。将反应混合物搅拌 15 分钟后, 在其中加入饱和碳酸氢钠水溶液。有机相经水洗涤、干燥、过滤, 然后进行减压浓缩。硅胶色谱离析(二氯甲烷/乙酸乙酯: 92/8) 预期产物。

步骤 2: (5S,5aR,8aS,9R)-5-氨基-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

将 0.6 克 10%Pd/C 加入 7 毫摩尔步骤 1 所得的化合物在 160 毫升

乙酸乙酯中的溶液中。然后将反应混合物在氢气中搅拌 16 小时，随后在 C 盐上过滤。将滤液减压浓缩后，将剩余物在硅胶上进行色谱分析（二氯甲烷/乙酸乙酯：90/10），离析预期产物。

实施例 15： 4-[(5R,5aS,8aR,9S)-9-[(4-氟苯甲酰)氨基]-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基]-2,6-二甲氧基苯基-4-氟苯甲酸酯

将 1.65 毫摩尔三乙胺和 1.70 毫摩尔对-氟苯甲酸氯化物加入 0.75 毫摩尔实施例 14 所得的化合物在 12 毫升无水四氢咪喃中的溶液中。搅拌 2 小时后，将反应混合物蒸发。将剩余物溶于二氯甲烷和水中。透析和用二氯甲烷萃取后，有机相经干燥、过滤，然后进行减压浓缩。硅胶色谱离析（二氯甲烷/丙酮：95/5）预期产物。

实施例 16： N-[(5S,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基]-4-硝基苯甲酰胺

步骤 1： (5S,5aR,8aS,9R)-5-氨基-9-[4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧]-3,5-二甲氧基苯基]-5,8,8a,9-四氢咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

将 7.4 毫摩尔实施例 14 的化合物、58.8 毫摩尔咪唑和 13 毫摩尔叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物在 225 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液在室温下搅拌。反应 17 小时后，将混合物倒入水和醚的混合物中。用醚萃取后，合并的有机相经干燥、过滤，然后进行减压浓缩。随后将剩余物从庚烷/苯的混合物中重结晶，离析预期产物。

步骤 2： N-[(5S,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基]-4-硝基苯甲酰胺

将 0.4 毫摩尔 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷和 0.78 毫摩尔对-硝基苯甲酸加入 0.6 毫摩尔步骤 1 所得的化合物在 10 毫升无水二氯甲烷中的溶液中。处于室温 7 小时后，将反应混合物蒸发，用色谱分析剩余物。然后将分离的产物溶于 50 毫升甲醇中，并加入 Dowex 50X-200 树脂。

于室温搅拌 15 小时后，将反应混合物过滤，然后进行减压浓缩，离析预期产物。

实施例 17: 4-{{(5R,5aS,8aR,9S)-9-[(甲基磺酰基)氨基]-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基}-2,6-二甲氧基苯基甲磺酸酯

该过程如实施例 15 所述，用甲磺酰氯作为试剂。

实施例 18: N-{{(5S,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基}-4-(甲基磺酰基)苯磺酰胺

该过程如实施例 16 所述，用 4-甲磺酰基苯磺酰氯作为试剂。

实施例 19: N-{{(5S,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基}-2-噻吩磺酰胺

该过程如实施例 16 所述，用 2-噻吩磺酰氯作为试剂。

实施例 20: (5S,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5-丙基-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

步骤 1: 4-[(5R,5aS,8aS,9S)-8-氧-9-丙烯基-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基]-2,6-二甲氧基苯基苯基碳酸酯

在 7.95 毫摩尔实施例 2 的化合物在 80 毫升无水二氯甲烷中的溶液中加入 32.6 毫摩尔三甲基烯丙基硅烷，然后加入 21.5 毫摩尔醚合三氯化硼。将反应混合物于 0℃ 搅拌 2 小时和随后置于室温 30 分钟后，在其中加入 32.7 毫摩尔吡啶。在用稀盐酸处理和随后用水洗涤之后，将有机相离析出来，然后用二氯甲烷萃取水相。合并的有机相经干燥、过滤，然后进行减压浓缩。硅胶色谱分离（二氯甲烷/丙酮：96/4）预期产物。

步骤 2: (5S,5aR,8aS,9R)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5-丙基-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

该过程如实施例 4 所述，用上述步骤 1 所得的产物作为基体。

实施例 21: (5R,5aS,8aS,9R)-5-(2,3-二羟丙基)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

步骤 1: 4-[(5R,5aS,8aS,9R)-9-(2,3-二羟丙基)-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基]-2,6-二甲氧基苯基苄基碳酸酯

将 0.17 毫摩尔四氧化钪加入 1.92 毫摩尔实施例 20 的步骤 1 所得的化合物和 1.92 毫摩尔 N-甲基吗啉氧化物在 15 毫升无水丙酮中的溶液中。将反应混合物于室温搅拌 2 小时后，将冰与饱和亚硫酸氢钠水溶液的混合物倒入反应混合物中。搅拌 1 小时后，用二氯甲烷萃取该混合物。有机相经 1N 盐酸洗涤并随后经水洗涤，然后经干燥、过滤和减压浓缩，离析预期产物。

步骤 2: (5R,5aS,8aS,9R)-5-(2,3-二羟丙基)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

该过程如实施例 4 所述，用上述步骤 1 所得的产物作为基体。

实施例 22: (5R,5aR,8aS,9R)-5-([(2S,6R,8R)-8-氨基-2-甲基六氢化吡喃并[3,2-d][1,3]-二氧芑-6-基]氧)-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

步骤 1: 4-(5R,5aS,8aR,9R)-9-([(2S,6R,8R)-8-叠氨基-2-甲基六氢化吡喃并[3,2-d][1,3]-二氧芑-6-基]氧)-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢吡喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-2,6-二甲氧基苯基苄基碳酸酯

将 2 克粉状 4 埃分子筛和 2.8 毫摩尔三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸盐加入已冷却至 -35℃ 的 1.64 毫摩尔实施例 2 的化合物和 1.64 毫摩尔 (叔丁基-二甲基甲硅烷基)-3-叠氨基-2,3-二脱氧-4,6-O-亚乙基-β-D-核-吡喃己糖苷在 20 毫升无水二氯甲烷中的溶液中。12 小时后，用二

氯甲烷稀释反应混合物，然后用 pH5 的柠檬酸缓冲液和水洗涤。萃取后，有机相经干燥、过滤，然后减压浓缩，硅胶色谱离析（环己烷/乙酸乙酯：2/1）预期产物。

步骤 2: (5R,5aR,8aS,9R)-5-[[[(2S,6R,8R)-8-氨基-2-甲基六氢化吡喃并[3,2-d][1,3]-二氧芑-6-基]氧]-9-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5,8,8a,9-四氢咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6(5aH)-酮

该过程如实施例 4 所述，用上述步骤 1 所得的产物作为基体。

实施例 23: 4-((5R,5aS,8aR,9R)-9-[[[(4-氟苯胺基)羰基]氧]-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-2,6-二甲氧基苯基 4-硝基苯基碳酸酯

在氩气下在 0.83 毫摩尔对硝基苯基氯甲酸酯在 20 毫升无水二氯甲烷中的溶液中加入 1.07 毫摩尔吡啶，然后滴加 0.59 毫摩尔实施例 4 的化合物在 5 毫升二氯甲烷中的溶液。搅拌 1 小时后，通过加入饱和 NaHCO₃ 水溶液水解该反应混合物，然后经萃取的有机相经洗涤、中和、干燥、过滤和减压浓缩，硅胶色谱分离（环己烷/乙酸乙酯：3/1）预期产物。

实施例 24: 4-((5R,5aS,8aR,9R)-9-[[[(4-氟苯胺基)羰基]氧]-8-氧-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-2,6-二甲氧基苯基 4-哌啶基-1-哌啶羧酸酯

在氩气气氛下将 0.87 毫摩尔三乙胺和 0.87 毫摩尔 4-哌啶子基-哌啶加入 0.56 毫摩尔实施例 23 的化合物在 20 毫升无水二氯甲烷中的溶液中。2 小时后，在反应混合物中加入 20 毫升水。有机相经二氯甲烷萃取、洗涤、干燥、过滤和减压浓缩后，硅胶色谱分离（二氯甲烷/甲醇：95/5）预期产物。

对本发明化合物的药理研究

实施例 25: 体外活性

体外使用鼠的白血病 L1210 细胞和人体结肠癌 HT-29 细胞。在含有 10%胎牛血清、2mM 谷氨酰胺、50 单元/毫升青霉素、50 微克/毫

升链霉素和 10mM 两性离子缓冲剂的 pH 7.4 的 RPMI 1640 完全培养液中培养细胞。细胞分散于微量培养板上并于细胞毒素化合物中暴露四个倍增时间，即 48 小时 (L1210) 或 96 小时 (HT-29)。然后通过比色测定即微量培养四唑测定来定量存活细胞的数目 (J.Carmichael 等, 癌症研究, 47, 936-942, (1987))。其结果表示为 IC_{50} ，即抑制治疗细胞增殖效果为 50% 的细胞毒素浓度。

在该试验中，实施例 9 的化合物的 IC_{50} 为 88nM。

实施例 25: 对细胞周期的作用

在各种浓度的试验化合物的存在下将 L1210 细胞于 37°C 培育 21 小时。然后用 70% 乙醇 (体积/体积) 固定细胞，在磷酸缓冲盐水中洗涤两次，并在含有 100 微克/毫升核糖核酸酶和 50 微克/毫升碘化丙锭的磷酸缓冲盐水中于 20°C 培育 30 分钟。其结果表示为已在 G2+M 期 21 小时后聚集的细胞与对照 (对照: 20%) 相比的百分比。实施例 9 的化合物使细胞在 G2+M 期 21 小时后以 1 μ M 浓度的 75% 聚集。