



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95254 (13) C2

(51) МПК

C07D 491/22 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

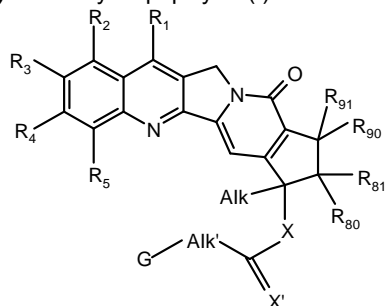
A61K 31/4745 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ АНАЛОГА КАМПТОТЕЦИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ

1

- (21) а200802669  
(22) 04.08.2006  
(24) 25.07.2011  
(86) PCT/FR2006/001900, 04.08.2006  
(31) 0508365  
(32) 05.08.2005  
(33) FR  
(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.  
(72) ЛАВІЛЬ ЖИЛЬБЕР, FR, ОТФАЙЄ ПАТРИК, FR,  
ПЬЕР АЛЕН, FR, ІКМАН ДЖОН, FR, ЛЕОНС СТЕ-  
ФАН, FR  
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR  
(56) US 2003/105109 A1; 05.06.2003  
EP 1101765 A; 23.05.2001  
(57) 1. Сполука формули (I):



У являє собою атом азоту, атом кисню або  $\text{CH}_2$ -групу, і

$R_8$  являє собою атом водню, алкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену арилалкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу або необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу,

її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, зрозумілим є, що:

термін алкіл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін алкеніл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить від 1 до 3 подвійних зв'язків,

термін алкініл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить від 1 до 3 потрійних зв'язків,

термін алкілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін алкенілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 подвійних зв'язків,

термін алкінілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 потрійних зв'язків,

термін ацил означає лінійний або розгалужений алкілкарбонільний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін алкокси означає алкілоксирадикал, алкільна група якого є лінійною або розгалуженою і містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін ацилокси означає ацилоксирадикал, ацильна група якого являє собою лінійний або розгалужений алкіл карбонільний радикал,

термін арилоксіалкіл означає арилоксіалкільну групу, алкільна група якої є лінійною або розгалуженою і містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

терміни арилалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл і гетероциклоалкілалкіл означають арилалкільний, циклоалкілалкільний, гетероарилалкільний і гетероциклоалкілалкільний радикали, алкільні групи яких означають лінійний або розгалужений ланцюг від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін полігалоалкіл означає лінійний або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю і від 1 до 7 атомів галогену,

термін галоген означає атоми фтору, хлору, бромю або йоду,

термін арил означає фенільну, нафтильну, інданільну, інденільну, дигідронафтильну або тетрагідронафтильну групу,

термін циклоалкіл означає моноциклічну або біциклічну вуглеводневу групу, яка містить від 3 до 11 атомів вуглецю і необов'язково є ненасиченою 1 або 2 ненасиченими зв'язками,

термін гетероарил означає моноциклічну або біциклічну групу, в якій щонайменше одне з кілець є ароматичним, що містить від 5 до 11 кільцевих

членів і містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з азоту, кисню і сірки,

термін гетероциклоалкіл означає моно- або біциклічну групу, насичену або ненасичену 1 або 2 ненасиченими зв'язками, що містить від 4 до 11 кільцевих членів і містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з азоту, кисню і сірки,

вираз "необов'язково заміщений", коли його використовують відносно арильної або арилалкільної, циклоалкільної або циклоалкілалкільної, гетероарильної або гетероарилалкільної і гетероциклоалкільної або гетероциклоалкілалкільної груп, означає, що відповідна арильна, циклоалкільна, гетероарильна і гетероциклоалкільна групи можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 однаковими або різними замісниками, які вибирають з атома галогену і груп алкілу, алкокси, алкілтію, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, гідрокси, меркапто, ціано, нітро, аміно (необов'язково заміщеного однією або двома алкільними групами), ацилу, формілу, амінокарбонілу (необов'язково заміщеного на атомі азоту однією або двома алкільними групами), ациламіно (необов'язково заміщеного на атомі азоту алкільною групою), алкоксикарбонілу, карбоксі і сульфо,

вираз "необов'язково заміщений", коли його використовують відносно груп піролілу, піперидилу або піперазинілу означає, що групи, про які йде мова, можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 однакових або різних груп, які вибирають з алкілу, алкокси, арилу, арилалкілу, арилокси і арилоксіалкілу.

2. Сполука формули (I) за п. 1, в якій Alk являє собою етильну групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

3. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R_{80}$  і  $R_{81}$  разом утворюють оксогрупу, або в якій  $R_{90}$  і  $R_{91}$  разом утворюють оксогрупу, або в якій  $R_{80}$  і  $R_{81}$ , а також  $R_{90}$  і  $R_{91}$  утворюють дві оксогрупи, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

4. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R_5$  являє собою атом водню, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

5. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R_2$ ,  $R_3$  і  $R_4$  вибирають з атома водню, атома галогену, алкільної групи і алкоксигрупи, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють метилендіокси або етилендіоксигрупу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

7. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R_2$  являє собою атом водню, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

8. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R_1$  являє собою алкільну, циклоалкільну або циклоалкілалкільну групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

9. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R_1$  являє собою необов'язково заміщену арильну групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

10. Сполука формули (I) за п. 1, в якій G являє собою групу  $NR_6R_7$ , в якій  $R_6$  і  $R_7$  утворюють разом з атомом азоту 5-8-членну моноциклічну гетероци-

клоалکیلну групу  $-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_8 \\ \text{Y} \end{array}$ , в якій Y являє

собою атом азоту, атом кисню або групу  $\text{CH}_2$  і  $R_8$  являє собою атом водню або алکیلну групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

11. Сполука формули (I) за п. 1, в якій Alk' являє собою алкіленову групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

12. Сполука формули (I) за п. 1, в якій X і X', які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню або атом сірки, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

13. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 7-етил-2,3-метилендіокси-13-метил-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7H-циклопента[6,7]-індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл

3-піперидинопропаноат, її енантіомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

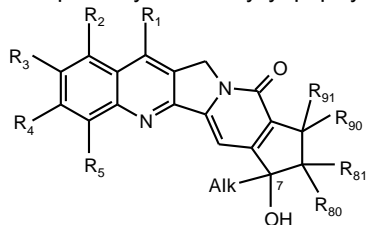
14. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 7-етил-2,3-метилендіокси-13-циклобутил-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7H-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл

3-піперидинопропаноат, її енантіомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

15. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 7-етил-2,3-метилендіокси-13-циклобутил-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7H-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл

3-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-ілпропаноат, її енантіомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

16. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):

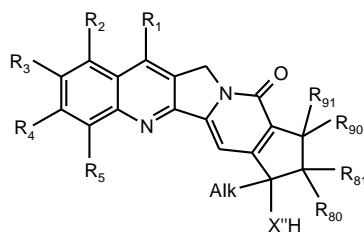


(II)

в якій Alk,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{80}$ ,  $R_{81}$ ,  $R_{90}$  і  $R_{91}$  є такими ж, як визначено для формули (I),

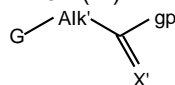
в якій гідроксигрупу на  $C_7$  перетворюють у  $\text{X}''\text{H}$ , в якій  $\text{X}''$  являє собою SH, аміно або алкіламіногрупу,

з одержанням сполуки формули (III)



(III)

в якій Alk,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{80}$ ,  $R_{81}$ ,  $R_{90}$  і  $R_{91}$  є такими ж, як визначено для формули (I), і  $\text{X}''$  є таким же, як визначено тут вище, сполуки формули (II) або (III) конденсують з реактивом (IV):



(IV)

де G, Alk' і  $\text{X}'$  є такими ж, як визначено для формули (I), і gp являє собою відхідну групу, таку як Hal, OH, SH,  $\text{NR}'\text{R}''$  або  $\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ , в якій  $\text{R}'$  і  $\text{R}''$  являють собою алکیلні групи,

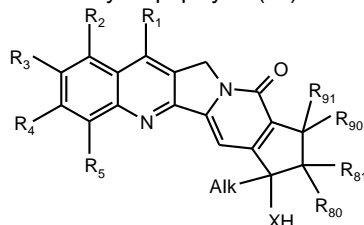
для одержання сполуки формули (I), де сполуки формули (I)

можуть бути очищені, якщо необхідно, відповідно до звичайної методики очищення,

їх розділяють, де прийнятно, на їх стереоізомери відповідно до звичайної методики розділення,

їх перетворюють, якщо бажано, на їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

17. Сполука формули (III'):



(III')

де

Alk являє собою алکیلну групу,

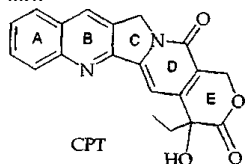
$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  і  $R_5$  незалежно вибирають з атома водню, атома галогену, алکیلної групи, алкенільної групи, алкінільної групи, полігалоалکیلної групи, необов'язково заміщеної циклоалکیلної групи, необов'язково заміщеної циклоалкілалکیلної групи, гідроксигрупи, гідроксіалکیلної групи, алкоксигрупи, алкоксіалکیلної групи, нітрогрупи, ціаногрупи, ацилоксигрупи,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ -групи і груп  $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_a\text{R}_b$  і  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}-\text{R}_a\text{R}_b$ , в якій R являє собою алکیلну групу, алкоксигрупу або аміногрупу (необов'язково заміщену на атомі азоту однією або двома алکیلними групами), p являє собою ціле число від 0 до 6, і  $R_a$  і  $R_b$  незалежно являють собою атом водню, алکیلну групу, циклоалکیلну групу, циклоалкілалکیلну групу, ацильну групу, необов'язково заміщену арильну групу або необов'язково заміщену арилалکیلну групу, або  $R_a$  і  $R_b$  утворюють разом з атомом азоту, який їх несе, піролілну, піперидильну або піперазинильну групу, кожна з

цих циклічних груп може бути необов'язково заміщена, і щонайменше дві сусідні групи з  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  і  $R_5$  утворюють разом з атомами вуглецю, які їх несуть, групу  $-T-(CR_cR_d)_t-T'$ , в якій  $T$  і  $T'$ , які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню, атом сірки або групу  $N-R_e$ ;  $R_c$  і  $R_d$ , які є однаковими або відрізняються, являють собою атом водню або атом галогену;  $t$  являє собою ціле число від 1 до 3 включно;  $i$   $R_e$  являє собою атом водню, алкільну групу або бензильну групу, є зрозумілим, що щонайменше одна з двох груп  $R_c$  або  $R_d$  являє собою атом галогену, коли  $T$  і  $T'$ , кожний, являють собою атом кисню і  $X$  являє собою атом кисню,

$R_{80}$  і  $R_{90}$  незалежно являють собою атом водню, гідроксигрупу, алкільну групу або алкоксигрупу,  $R_{81}$  і  $R_{91}$  незалежно являють собою атом водню, алкільну групу, алкенільну групу або алкінільну групу, або, взяті в парах на сусідніх атомах вуглецю, разом утворюють зв'язок або епоксидну групу,

Даний винахід стосується нових сполук аналогу камптотецину, які мають V кетонне E кільце з аміноалкілкарбонілокси замісником або похідним вказаного замісника, способу їх приготування і фармацевтичних композицій, які їх містять.

Камптотексин (CPT), алкалоїд, виділений з *Camptotheca acuminata*, являє собою протираковий агент, який має широкий спектр активності. Його нерозчинна природа тривалий час спрямовувала дослідження в напрямку розчинних солей сполуки, які, як виявилось, є інертними і токсичними.



Інша проблема походить від недостатньої стабільності E кільця. Фактично, у фізіологічному середовищі, функція лактону E кільця знаходиться в рівновазі з відкритою гідроксикислотною формою. Остання є інертною і здається володіє специфічною притаманною їй токсичністю [Cancer Research., 49, 1465 (1989); *ibid*, 49, 5077 (1989)]. Були проведені спроби удосконалити це кільце для того, щоб зробити його більш стабільним; зокрема, атом циклічного кисню було заміщено атомом азоту або сірки, але в кожному випадку була втрата фармакологічної активності, підтверджуючи таким чином важливість лактону [Journal of Medicinal Chemistry, 32, 715 (1989)]. Були згодом описані інші структурні удосконалення E кільця CPT, зокрема в описі патенту EP 1 101 765. Ці більш нові сполуки характеризуються заміщенням лактону на циклічну кетонну функцію.

Даний винахід стосується аналогів камптотексину, які мають кетонну функцію на п'ятичленному E кільці і мають на тому ж кільці аміноалкілкарбонілоксигрупу або її похідне, що заміщує гідроксильну функцію альфа на кетон.

або дві групи ( $R_{80}$  і  $R_{81}$ ) і/або ( $R_{90}$  і  $R_{91}$ ), приєднані до одного і того ж атома, разом утворюють оксогрупу або групу  $-O-(CH_2)_{t_1}-O-$ ,  $t_1$  являє собою ціле число від 1 до 3 включно,

$X$  являє собою атом кисню, атом сірки, аміногрупу або алкіламіногрупу,

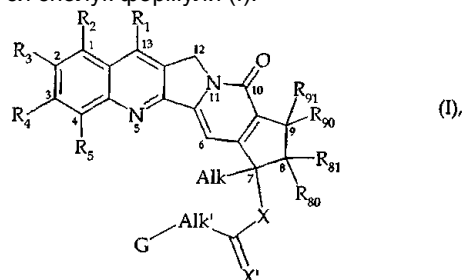
її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

18. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-15, одну або в поєднанні з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними наповнювачами або носіями.

19. Фармацевтична композиція за п. 18, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-15, для застосування у виробництві лікарських засобів для використання у лікуванні захворювань на рак.

Це удосконалення забезпечує сполуки виходу покращеною фармакологічною активністю, особливо щодо їх цитотоксичності.

Таким чином, стає можливим їх застосування у виробництві лікарських засобів для використання у лікування захворювань на рак. Винахід стосується сполук формули (I):



в якій:

- Alk являє собою алкільну групу,

-  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  і  $R_5$  незалежно вибирають з атома водню, атома галогену, алкільної групи, алкенільної групи, алкінільної групи, полігалоалкільної групи, необов'язково заміщеної циклоалкільної групи, необов'язково заміщеної циклоалкілалкільної групи, необов'язково заміщеної арильної групи, гідроксигрупи, гідроксіалкільної групи, алкоксигрупи, алкоксіалкільної групи, нітрогрупи, ціаногрупи, ацилоксигрупи,  $-C(O)-R$  групи, і груп  $-(CH_2)_p-NR_aR_b$  і  $-O-C(O)-N-R_aR_b$ , в якій  $R$  являє собою алкільну групу, алкоксигрупу або аміногрупу (необов'язково заміщену на атомі азоту однією або двома алкільними групами),  $p$  являє собою ціле число від 0 до 6, і  $R_a$  і  $R_b$  незалежно являють собою атом водню, алкільну групу, циклоалкільну групу, циклоалкілалкільну групу, ацильну групу, необов'язково заміщену арильну групу, або необов'язково заміщену арилалкільну групу, або  $R_a$  і  $R_b$  утворюють разом з атомом азоту, який несе їх, піролільну, піперидильну або піперазинильну групу, кожна з цих циклічних груп може бути необов'язково заміщена,

або дві сусідні групи з  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  і  $R_5$  утворюють разом з атомами вуглецю, які несуть їх, групу -T-CCRCdVT-, де T і Г, які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню, атом сірки або групу N- $R_e$ ;  $R_c$  і  $R_d$ , які є однаковими або відрізняються, являють собою атом водню або атом галогену; t являє собою ціле число від 1 до 3 включно; і  $R_e$  являє собою атом водню, алкільну групу або бензильну групу,

-  $R_{80}$  і  $R_{90}$  незалежно являють собою атом водню, гідроксигрупу, алкільну групу або алкоксигрупу,

-  $R_{81}$  і  $R_{91}$  незалежно являють собою атом водню, алкільну групу, алкенільну групу або алкінільну групу, або, взяті в парах на сусідніх атомах вуглецю, разом утворюють зв'язок або епоксидну групу, або дві групи, приєднані до одного і того ж атома, ( $R_{80}$  і  $R_{81}$ ) і/або ( $R_{90}$  і  $R_{91}$ ) разом утворюють оксогрупу або групу -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t1</sub>-O, t<sub>1</sub> являє собою ціле число від 1 до 3 включно,


- X і X', які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню, атом сірки, аміногрупу або алкіламіногрупу,

- Alk' являє собою алкіленовий, алкеніленовий або алкініленовий ланцюг,


- G являє собою групу NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, в якій:

i) або  $R_6$  і  $R_7$  являють собою, кожний незалежно від іншого, атом водню, алкільну групу, циклоалкільну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену арилалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, або необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу,

ii) або  $R_6$  і  $R_7$  утворюють разом з атомом азоту 5-8-членну моноциклічну

гетероциклоалкільну групу  або 5-

11-членну біциклічну

гетероциклоалкільну групу  в

якій:

- Y являє собою атом азоту, атом кисню або CH<sub>2</sub> групу і

-  $R_8$  являє собою атом водню, алкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену арилалкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, або необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, їх енантіомерів і діастереоізомерів, і їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, зрозумілим є, що:

- термін алкіл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін алкеніл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить від 1 до 3 подвійних зв'язків,

- термін алкініл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить від 1 до 3 потрійних зв'язків,

- термін алкілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін алкенілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 подвійних зв'язків,

- термін алкінілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 потрійних зв'язків,

- термін ацил означає лінійний або розгалужений алкіл-карбонільний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін алкокси означає алкіл-окси радикал, алкільна група якого є лінійною або розгалуженою і містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін ацилокси означає ацил-окси радикал, ацильна група якого являє собою лінійний або розгалужений алкілкарбонільний радикал,

- термін арилоксіалкіл означає арил-оксі-алкільну групу, алкільна група якої є лінійною або розгалуженою і містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

терміни арилалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл і гетероциклоалкілалкіл означають арил-алкільний, циклоалкіл-алкільний, гетероарил-алкільний і гетероциклоалкіл-алкільний радикали, алкільні групи яких означають лінійний або розгалужений ланцюг від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін полігалоалкіл означає лінійний або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю і від 1 до 7 атомів галогену,

- термін галоген означає атоми фтору, хлору, бромю або йоду,

- термін арил означає фенільну, нафтильну, інданільну, інденільну, дигідронафтильну або тетрагідронафтильну групу,

- термін циклоалкіл означає моноциклічну або біциклічну вуглеводневу групу, яка містить від 3 до 11 атомів вуглецю і необов'язково є ненасиченою 1 або 2 ненасиченими зв'язками,

- термін гетероарил означає моноциклічну або біциклічну групу, в якій щонайменше одне з кілець є ароматичним, що містить від 5 до 11 кільцевих членів і містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з азоту, кисню і сірки,

- термін гетероциклоалкіл означає моно- або біциклічну групу, насичену або ненасичену 1 або 2 ненасиченими зв'язками, що містить від 4 до 11 кільцевих членів і містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з азоту, кисню і сірки,

- вираз "необов'язково заміщений", коли його використовують відносно арильної або арилалкільної, циклоалкільної або циклоалкілалкільної, гетероарильної або гетероарилалкільної, і гетероциклоалкільної або гетероциклоалкілалкільної груп, означає, що відповідна арильна, циклоалкільна, гетероарильна і гетероциклоалкільна групи можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 однаковими або різними замісниками, які вибирають з атома галогену і груп алкілу, алкокси, алкілтію, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, гідрокси, меркапто, ціано, нітро, аміно (необов'язково заміщеного однією або двома алкільними групами), ацилу,

формілу, амінокарбонілу (необов'язково заміщеного на атомі азоту однією або двома алкільними групами), ациламіно (необов'язково заміщеного на атомі азоту алкільною групою), алкоксикарбонілу, карбокси і сульфо,

- вираз "необов'язково заміщений", коли його використовують відносно груп піролілу, піперидилу або піперазинілу означає, що групи, про які йде мова, можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 однакових або різних груп, які вибирають з алкілу, алкокси, арилу, арилалкілу, арилокси і арилоксіалкілу.

Переважаючий аспект даного винаходу стосується сполук формули (I), в якій Alk являє собою етильну групу.

Інший переважний аспект даного винаходу стосується сполук формули (I), в якій R<sub>80</sub> і R<sub>81</sub> разом утворюють оксогрупу, або в якій R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub> разом утворюють оксогрупу, або в якій R<sub>80</sub> і R<sub>81</sub>, а також R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub> утворюють дві оксогрупи. Більш переважно, R<sub>80</sub> і R<sub>81</sub> разом утворюють оксогрупу і R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub> кожний являє собою атом водню.

Переважні сполуки формули (I) являють собою ті, в яких R<sub>5</sub> являє собою атом водню.

Інші переважні сполуки формули (I) являють собою ті, в яких R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> вибирають з атома водню, атома галогену, алкільної групи і алкоксигрупи.

Інші переважні сполуки формули (I) являють собою ті, в яких R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом утворюють метилендіокси або етилендіоксигрупу (переважно метилендіокси).

Переважні сполуки формули (I) являють собою ті, в яких R<sub>2</sub> являє собою атом водню.

Особливо переважний аспект винаходу стосується сполук формули (I), в якій R<sub>2</sub> являє собою алкільну, циклоалкільну або циклоалкілалкільну групу (переважно циклоалкільну).

Інший переважний аспект винаходу стосується сполук формули (I), в якій R<sub>1</sub> являє собою необов'язково заміщену арильну групу (переважно фенільну).

Інший також переважний аспект винаходу стосується сполук формули (I), в якій G являє собою NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> групу, в якій R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> утворюють разом з атомом азоту 5-8-членну (більш переважно 6-членну), моноциклічну (переважно насичену) гетероциклоалкільну групу:



де Y являє собою атом азоту,

атом кисню або CH<sub>2</sub> групу (більш переважно CH<sub>2</sub>) і R<sub>8</sub> являє собою атом водню або алкільну групу (більш переважно водень).

Інші переважні сполуки являють собою ті, які належать до загальної формули (I), в якій Alk' являє собою алкіленову групу (більш переважно CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

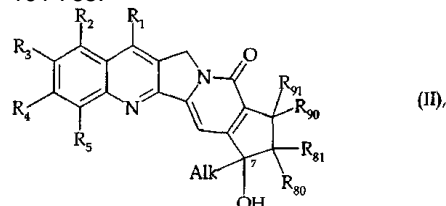
Інші переважні сполуки винаходу являють собою ті, в яких X і X', які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню або атом сірки (більш переважно кисень).

Особливо цікаві сполуки винаходу являють собою 7-етил-2,3-метилендіокси-13-метил-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл

3-

піперидинопропаноат; 7-етил-2,3-метилендіокси-13-цикл обутіл-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат; і 7-етил-2,3-метилендіокси-13-циклобутил-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-6]хінолін-7-іл 3-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1Н)-іл-пропаноат.

Даний винахід стосується також способу одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II), синтезовану як описано в EP 1 101 765:

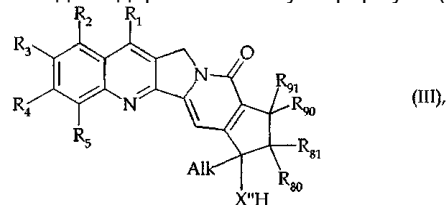


(II),

в якій Alk, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub> є такими ж, як визначено для формули (I),

в якій гідроксигрупу на C<sub>7</sub> перетворюють у X''H, в якій X'' являє собою SH, аміно або алкіламіногрупу,

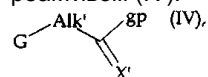
для одержання сполуки формули (III)



(III),

в якій Alk, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub> є такими ж, як визначено для формули (I) і X'' є таким же, як визначено тут вище,

сполуки формули (II) або (III) конденсують з реактивом (IV):



де G, Alk' і X' є такими ж, як визначено для формули (I), і гр являє собою відхідну групу, таку як Hal, OH, SH, NR'R'' або OC(O)R', в якій R' і R'' являють собою алкільні групи,

для одержання сполуки формули (I),

зрозумілим є (з метою спрощення вищезазначеного способу), що реагуючі групи, присутні у R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub> можуть бути захищені звичайними захисними групами і захист може бути знятий у відповідний момент часу, що гідроксигрупи, присутні у тих же самих положеннях, можуть бути окислені до оксогруп звичайними хімічними методами, і, навпаки, оксогрупи, присутні у тих же самих положеннях, можуть бути відновлені звичайними відновлювальними агентами у будь-який відповідний момент часу протягом синтезу, і, що, коли дві з цих груп разом утворюють зв'язок, остання може бути введена у будь-який момент часу, якщо вважається корисною кваліфікованим в даній галузі фахівцем для того, щоб полегшити синтез,

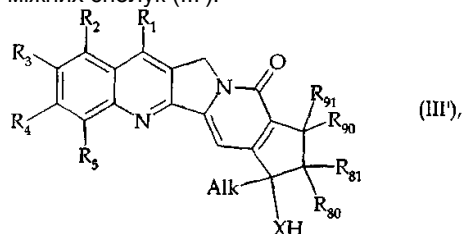
сполуки формули (I):

- можуть бути очищені, якщо необхідно, відповідно до звичайної методики очищення,

- їх розділяють, де прийнятно, на їх стереоізомери відповідно до звичайної методики розділення,

- їх перетворюють, якщо бажано, на їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Даний винахід стосується також синтезу проміжних сполук (III'):



- Alk являє собою алкільну групу,

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> незалежно вибирають з атома водню, атома галогену, алкільної групи, алкенільної групи, алкінільної групи, полігалоалкільної групи, необов'язково заміщеної циклоалкільної групи, необов'язково заміщеної циклоалкілалкільної групи, гідроксигрупи, гідроксіалкільної групи, алкоксигрупи, алкоксіалкільної групи, нітрогрупи, ціаногрупи, ацилоксигрупи, -C(O)-R групи і груп -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> і -O-C(O)-N-R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, в якій R являє собою алкільну групу, алкоксигрупу або аміногрупу (необов'язково заміщену на атомі азоту однією або двома алкільними групами), p являє собою ціле число від 0 до 6, і R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> незалежно являють собою атом водню, алкільну групу, циклоалкільну групу, циклоалкілалкільну групу, ацильну групу, необов'язково заміщену арильну групу, або необов'язково заміщену ариалкільну групу, або R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> утворюють разом з атомом азоту, який несе їх, піролілну, піперидилну або піперазинільну групу, кожна з цих циклічних груп може бути необов'язково заміщена, і щонайменше дві сусідні групи з R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> утворюють разом з атомами вуглецю, які несуть їх, групу -T-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>t</sub>-T', в якій T і T', які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню, атом сірки або групу N-R<sub>e</sub>; R<sub>c</sub> і R<sub>d</sub>, які є однаковими або відрізняються, являють собою атом водню або атом галогену; t являє собою ціле число від 1 до 3 включно; і R<sub>e</sub> являє собою атом водню, алкільну групу або бензильну групу, є зрозумілим, що щонайменше одна з двох груп R<sub>c</sub> або R<sub>d</sub> являє собою атом галогену, коли T і T' кожний являють собою атом кисню і X являє собою атом кисню,

- R<sub>80</sub> і R<sub>90</sub> незалежно являють собою атом водню, гідроксигрупу, алкільну групу або алкоксигрупу,

- R<sub>81</sub> і R<sub>91</sub> незалежно являють собою атом водню, алкільну групу, алкенільну групу або алкінільну групу, або, взяті в парах на сусідніх атомах вуглецю, разом утворюють зв'язок або епоксидну групу, або дві групи, приєднані до одного і того ж атома, (R<sub>80</sub> і R<sub>81</sub>) і/або (R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub>) разом утворюють оксогрупу або групу -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t1</sub>-O-, t<sub>1</sub> являє собою ціле число від 1 до 3 включно,

- X являє собою атом кисню, атом сірки, аміногрупу або алкіламіногрупу,

їх енантіомери і діастереоізомери, і їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які прийнятні для орального, парентерального або назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, капсули, коржик, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі і т.д.

Корисне дозування змінюється відповідно до віку і ваги пацієнта, природи і тяжкості захворювання і шляху введення, який може бути оральним, назальним, ректальним або парентеральним (особливо внутрішньовенним). Одиниця дозування взагалі знаходиться в діапазоні від ОД до 500мг за 24 години для лікування за 1-3 введення.

Наступні Приклади ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Структури сполук, які описують у Прикладах і Приготуваннях, були визначені відповідно до звичайних спектrophотометричних методик (інфрачервоний, ЯМР, мас-спектрометрія і т.д.).

Вихідні сполуки формул (II) і (III'), в якій X являє собою атом кисню, були синтезовані в умовах, які описують в описі патенту EP 1 101 765, і пристосовані до сполук винаходу, використовуючи документи попереднього рівня техніки, відомі кваліфікованому в даній галузі фахівцю. З метою прикладу, Приготування 1-6 служать для ілюстрації, не маючи на увазі обмеження жодним чином, способу, в якому синтез, розкритий в описі патенту EP 1 101 765, пристосований до сполук даного винаходу.

**ПРИГОТУВАННЯ 1:** 7-Етил-7-гідрокси-2,3-метилендіокси-13-метил-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11 опису патенту EP 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилен-діоксихінолін на 2-бром-3-бромметил-4-метил-6,7-метилендіоксихінолін.

**ПРИГОТУВАННЯ 2:** 7-Етил-7-гідрокси-2,3-метилендіокси-13-циклобутил-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11 опису патенту EP 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилен-діоксихінолін на 2-бром-3-бромметил-4-циклобутил-6,7-метилендіоксихінолін.

**ПРИГОТУВАННЯ 3:** 7-Етил-2,3-диформметилендіокси-7-гідрокси-13-[3-піперидинопропіл]-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11 опису патенту EP 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилен-діоксихінолін на 2-бром-3-бромметил-4-піперидинопропіл-6,7-диформметилендіоксихінолін.

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%
Підраховано	64,80	5,44	7,82
Знайдено	64,29	4,48	7,70

ПРИГОТУВАННЯ 4: 7-Етил-7-гідрокси-2,3-дифторметилендіокси-13-циклобутил-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11 опису патенту ЕР 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилендіоксихінолін на 2-бром-3-бромметил-4-циклобутил-6,7-дифторметилендіоксихінолін.

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%
Підраховано	64,38	4,32	6,01
Знайдено	63,15	4,46	5,76

ПРИГОТУВАННЯ 5: 7-Етил-7-гідрокси-2,3-дифторметилендіокси-13-ізопропіл-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11 опису патенту ЕР 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилендіоксихінолін на 2-бром-3-бромметил-4-ізопропіл-6,7-дифторметилендіоксихінолін.

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%
Підраховано	64,43	5,44	6,16
Знайдено	63,50	4,70	6,29

ПРИГОТУВАННЯ 6: 7-Етил-7-гідрокси-2,3-дифторметилендіокси-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11 опису патенту ЕР 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилендіоксихінолін на 2-бром-3-бромтетра-1-6,7-дифторметилендіоксихінолін.

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%
Підраховано	61,17	3,42	6,79
Знайдено	59,78	3,30	6,58

ПРИКЛАД 1: 7-Етил-2,3-метилендіокси-13-метил-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидино-пропаноат гідрохлорид

До суспензії 0,8г (2ммоль) сполуки Приготування 1 в 150мл дихлорметану додають, підряд, 1,13г (7,2ммоль) 3-піперидин-1-ілпропанової кислоти, 2,28г (12,7ммоль) 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду і 0,34г (2,78ммоль) 4-диметиламінопіридину. Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при температурі навколишнього середовища і потім фільтрують. Фільтрат промивають розчином бікарбонату натрію і потім водою і висушують над сульфатом магнію. Після концентрування розчинника у вакуумі, залишок розчиняють у розчині дихлорметану, який містить 30% етанол. Додають 0,57мл 1N хлористоводневої кислоти і утворений осад відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу, для одержання очікуваної сполуки.

ПРИКЛАД 2: 7-Етил-2,3-метилендіокси-13-циклобутил-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидино-пропаноат гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку синтезують, як описано у Прикладі 1, замінюючи вихідний матеріал: сполуку Приготування 1 замінюють на сполуку Приготування 2.

Мас-спектр:  $(M^+)m/z = 570,3$

ПРИКЛАД 3: 2,3-Дифторметилендіокси-7-етил-8,10-діоксо-13-[3-(1-піперидил)пропіл]-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

Вказану в заголовку сполуку синтезують, як описано у Прикладі 1, замінюючи вихідний матеріал: сполуку Приготування 1 замінюють на сполуку Приготування 3.

ПРИКЛАД 4: 2,3-Дифторметилендіокси-7-етил-8,10-діоксо-13-циклобутил-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

Вказану в заголовку сполуку синтезують, як описано у Прикладі 1, замінюючи вихідний матеріал: сполуку Приготування 1 замінюють на сполуку Приготування 4.

ПРИКЛАД 5: 2,3-Дифторметилендіокси-7-етил-8,10-діоксо-13-ізопропіл-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

Вказану в заголовку сполуку синтезують, як описано в Прикладі 1, замінюючи вихідний матеріал: сполуку Приготування 1 замінюють на сполуку Приготування 5.

ПРИКЛАД 6: 2,3-Дифторметилендіокси-7-етил-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидинобутаноат

Вказану в заголовку сполуку синтезують, як описано в Прикладі 1, замінюючи 3-піперидинопропанову кислоту 4-піперидинобутановою кислотою і замінюючи вихідний матеріал: сполуку Приготування 1 замінюють на сполуку Приготування 6.

Сполуки Прикладів 7-21 (дивіться тут нижче) одержують за допомогою пристосування експериментальних методик 1-6, використовуючи прийнятні субстрати.

ПРИКЛАД 7: 7-Етил-2,3-дифтор-13-ізопропіл-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидино-пропаноат

ПРИКЛАД 8: 7-Етил-2,3-дифтор-8-[2-(1,3-діоксолан)іл]-13-ізопропіл-10-оксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

ПРИКЛАД 9: 13-{3-[Бензил(метил)аміно]пропіл}-7-етил-2,3-дифтор-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-морфолінопропаноат

ПРИКЛАД 10: 2,3-(Дифторметилендіокси)-7-етил-8,10-діоксо-13-циклобутил-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-диметиламінопропаноат

ПРИКЛАД 11: 2,3-Етилендіокси-7-етил-8,10-діоксо-13-метоксіетил-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидинобутаноат



ПРИКЛАД 12: 2,3-Етилендіокси-7-етил-8,10-діоксо-13-диметиламінометил-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

ПРИКЛАД 13: 2,3-Метилендіокси-7-етил-8,10-діоксо-13-метил-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

ПРИКЛАД 14: 3-Хлор-7-етил-2-фтор-8,9,10-триоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-(4-метилпіперазино)пропаноат

ПРИКЛАД 15: 3-Хлор-7-етил-2-фтор-8,9,10-триоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-(4-метилпіперазино)пропаноат

ПРИКЛАД 16: 2,3-Метилендіокси-7-етил-8,10-діоксо-13-циклогексил-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

ПРИКЛАД 17: 13-Циклобутил-7-етил-2-фтор-8,10-діоксо-3-(1-піперидил)-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-(4-метилпіперазино)пропаноат

ПРИКЛАД 18: 13-(4-Метилпіперазинометил)-7-етил-2,3-етилепедіокси-8Д0-діоксо-8,9Д0Д2-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-(4-метилпіперазино)пропаноат

ПРИКЛАД 19: 3-Хлор-7-етил-2-метил-8,9Д0-триоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 13-піперидинопропаноат

ПРИКЛАД 20: 7-Етил-2-гідрокси-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

ПРИКЛАД 21: 7-Етил-2,3-метилендіокси-13-(2-метил-1-пропеніл)-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

ПРИКЛАД 22: 7-Етил-2,3-метилендіокси-13-циклобутил-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1Н)-ілпропаноатгідроклорид

Вказану в заголовку сполуку синтезують, як описано в Прикладі 1, замінюючи 3-піперидинопропанову кислоту на 3-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1Н)-ілпропанову кислоту і замінюючи вихідний матеріал: сполуку Приготування 1 замінюють на сполуку Приготування 2.

ПРИКЛАД 23: 7-Етил-2,3-метилендіокси-13-циклобутил-8Д0-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-[(4аR,8аS)-октагідроізохінолін-2(1Н)-іл]пропаноатгідроклорид

Вказану в заголовку сполуку синтезують, як описано у Прикладі 1, замінюючи 3-піперидин-1-ілпропанову кислоту на 3-[(4аR,8аS)-октагідроізохінолін-2(1Н)-іл]пропанову кислоту і замінюючи вихідний матеріал: сполуку Приготування 1 замінюють на сполуку Приготування 2.

ПРИКЛАД 24: 7-Етил-2,3-метилендіокси-13-циклобутан-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-

циклопента[6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-7-іл 3-[(6,7-диметокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1Н)-іл]пропаноатгідроклорид

Вказану в заголовку сполуку синтезують, як описано у Прикладі 1, замінюючи 3-піперидин-1-ілпропанову кислоту на 3-(6,7-диметокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1Н)-іл)пропанову кислоту і замінюючи вихідний матеріал: сполуку Приготування 1 замінюють на сполуку Приготування 2.

#### ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

##### ПРИКЛАД А: In vitro активність

Мишачу лейкемію L1210 і людські карциноми ободової кишки НСТ116 і НТ29 використовують in vitro. Клітини культують в RPMI 1640 повному культуральному середовищі, яке містить 10% фе-тальну бичачу сироватку, 2мМ глутамін, 50 одиниць/мл пеніциліну, 50мкг/мл стрептоміцину і 10мМ Нерес, рН=7,4. Клітини розподіляють на мікропланшети і піддають дії цитотоксичних сполук протягом 4 повторів, тобто 48 годин (L1210) або 96 годин (НСТ116 і НТ29). Кількість життєздатних клітин потім визначають шляхом колориметричного аналізу, Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., Cancer Res.; 47, 936-942, (1987)). Результати виражають в одиницях IC<sub>50</sub> (концентрація цитотоксичного агента, який інгібує проліферацію оброблених клітин на 50%).

Виявляється, що сполуки за даним винаходом являють собою потужні цитотоксичні, значення IC<sub>50</sub> є суттєво нижче імкМ.

In vitro) активність			
	IC <sub>50</sub> (нМ)		
	L1210	НСТ116	НТ29
Приклад 1	4,2	-	-
Приклад 2	-	1,5	3,7
Приклад 23	7,3	1,1	2,4
Приклад 24	7,9	0,7	2,6

##### ПРИКЛАД В: In vivo токсичність

Сполуки, складені у суміші Tween/вода і введені внутрішньовенним (в.в.) шляхом (введення протягом трьох тижнів один раз на тиждень, об'єм ін'єкції складає 0,2мл/миша зі зростаючими дозами сполук 6,25, 12,5, 25 і 50мг/кг) "голим" мишам (balb/c, забезпечена Iffa Credo), вагою близько 20г. Максимально переносима доза (MTD) являє собою найбільшу дозу, яка не викликає ані смерть, ані втрату ваги більше ніж 20%.

З метою прикладу, сполука Прикладу 2 має MTD 25мг/кг (внутрішньовенне введення один раз на тиждень протягом 3 тижнів) або вдвічі менш токсична, ніж її "неетерифікований" гомолог близької структури (сполука Приготування 2) для тієї ж in vivo активності відносно НСТ116.

##### ПРИКЛАД С: Фармацевтична композиція

Формула приготування для 1000 таблеток, кожна з яких містить 10 мг активного інгредієнта:

Сполука Прикладу 2	10г
Гідроксипропілцелюлоза	2г
Пшеничний крохмаль	10г
Лактоза	100г
Стеарат магнію	3г
Тальк	3г

