



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57757 (13) C2

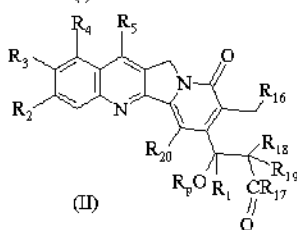
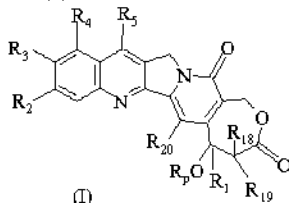
(51) 7 C07D498/22, A61K31/47,  
C07D491/22, 471/14МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНАЛОГИ КАМПТОТЕЦИНУ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ (ВАРІАНТИ) І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 99063448  
(22) 05 12 1997  
(24) 15 07 2003  
(86) PCT/FR97/02217, 05 12 1997  
(31) 96/15775  
(32) 20 12 1996  
(33) FR  
(31) 96/15945  
(32) 24 12 1996  
(33) FR  
(46) 15 07 2003, Бюл. №7, 2003 р.  
(72) Бігг Денніс, FR, Лавернь Олів'є, FR, Арнетт Джеррі, FR, Роллан Ален, FR, Лібератор Анн-Марі, FR, Ланко Кристоф, FR  
(73) СОС'ЄТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ Е ДАПЛІКАСЬОН С'ЕНТІФІК (S K P A C), FR  
(56) WO 9700876, A, 09 01 1997  
UA 98010316, 21 06 1996  
(57) 1 Аналог камптотецину, який відрізняється тим, що гідроксилактон камптотецину замінений на β-гідроксилактон, захищений легковидщеплюваною групою або відповідною β-гідроксикиспотою, що утворилася внаслідок розмикання цього лактону  
2 Сполука, яка відрізняється тим, що вищезгадана сполука є сполукою формули (I) або формули (II)



у рацемічній або енантімерній формі або будь-якій комбінації цих форм, де  
R<sub>1</sub> - це нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкі-

ніл, нижчий галоалкіл, нижчий алкокси нижчий алкіл або нижчий алкілтіо нижчий алкіл,  
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> - це, незалежно, H, гало, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, ціано, нижчий ціаноалкіл, нітро, нижчий нітроалкіл, амід, нижчий амідолалкіл, пдразино, нижчий пдразиноалкіл, ази-до, нижчий азидоалкіл, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>8</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub> або (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X], OC(O)[N=X], (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)[N=X] (де [N=X] - це гетероциклічна група від 4 до 7 членів з атомом азоту N, який є членом гетероциклічної групи, і X це інші члени, які необхідні для утворення гетероциклічної групи, вибрані з групи, що складається з O, S, CH<sub>2</sub>, CH, N, NR<sub>9</sub> і COR<sub>10</sub>), арил або нижчий арилалкіл заміщений (тобто заміщений 1-4 рази на арильну групу або гетероцикл) або незаміщений, в якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> утворюють разом ланцюг з 3 або 4 членами, у якому елементи ланцюга вибрані з групи, що складається з CH, CH<sub>2</sub>, O, S, N або NR<sub>9</sub>, R<sub>5</sub> - це H, гало, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий алкілтіо нижчий алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчий алкіл, ціано, ціаноалкіл, нижчий алкіл нижчий сульфіналкіл, нижчий гідроксалькіл, нітро, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>P(O)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(S)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub> або (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X], OC(O)[N=X], (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)[N=X], заміщений або незаміщений арил або нижчий алкіл арил (тобто заміщений 1-4 рази на арил або гетероарильну групу), в якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксалькіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл,  
R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> - це, незалежно, H, нижчий алкіл, нижчий гідроксалькіл, нижчий алкіл нижчий аміноалкіл, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий галоалкіл або заміщений, або незаміщений арил або нижчий арилалкіл (тобто, заміщений 1-4 рази на арильну групу), в якому заміс-

(13) C2

(11) 57757

(19) UA

ником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл,

$R_8$  - це H, нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий алкіл нижчий аміноалкіл, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий галоалкіл або заміщений, або незаміщений арил або нижчий арилалкіл (тобто, заміщений 1-4 рази на арильну групу), в якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл,

$R_9$  - це H, нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, арил або арил заміщений однією або кількома групами, вибраними з наступних радикалів нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл,

$R_{10}$  - це H, нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, нижчий алкокси, арил або арил заміщений (тобто, такий, що має 1-4 замісники на арильну групу) однією або кількома групами, вибраними з наступних радикалів нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл або нижчий алкокси нижчий алкіл,

$R_{11}$  - це нижчий алкіл, арил,  $(CH_2)_mOR_{14}$ ,  $(CH_2)_mSR_{14}$ ,  $(CH_2)_2NR_{14}R_{15}$  або  $(CH_2)_m[N=X]$ ,

$R_{12}$  та  $R_{13}$  - це, незалежно, нижчий алкіл, арил, нижчий алкокси, арилокси або аміно,

$R_{14}$  та  $R_{15}$  - це, незалежно, H, нижчий алкіл або арил,

$R_{16}$  - це H або  $OR_{21}$ ,

$R_{17}$  - це  $OR_8$  або  $NR_6R_7$ ,

$R_{18}$  і  $R_{19}$  - це, незалежно, H, гало, нижчий алкіл, нижчий алкокси або гідрокси,

$R_{20}$  - це H або гало,

$R_{21}$  - це H, нижчий алкіл,  $CHO$  або  $C(O)(CH_2)_mCH_3$ ,

$R_p$  - це H або легкокорозійована група, краще, якщо вибрана з груп, що відповідають формулі  $-C(O)-A-NR_{22}R_{23}$ , в якій A це лінійний або розгалужений радикал алкілену, за бажанням заміщений на радикал, вибраний з вільних, естерифікованих або сполучених з атомом металу гідрокси, галогену, вільних, естерифікованих або сполучених з атомом металу карбокси, аміно, моно або діалкіламіно радикалів, в той час як  $R_{22}$  та  $R_{23}$ , незалежно, - це H, нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкіл нижчий аміноалкіл, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий галоалкіл або заміщений або незаміщений арил або нижчий арилалкіл (тобто, заміщений 1-4 рази на арильну групу), в якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл, або  $R_{22}$  і  $R_{23}$  разом утворюють кільце з 5, 6, 7 членами, за бажанням заміщеними, за бажанням містять інший гетероатом, який вибраний з O, N, S,

m є цілим числом від 0 до 6,

n є 1 або 2, і

q - це ціле число від 0 до 2, і

$[N=X]$  це гетероциклічна група з 4-7 членами, X - це ланцюг, необхідний для утворення вищезгада-

ної гетероциклічної групи і вибраний з групи, що складається з O, S,  $CH_2$ , CH, N,  $NR_9$  і  $COR_{10}$ ,

є зрозумілим те, що якщо  $R_p$  - це атом водню,  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють ланцюг з 3 або 4 членами, або її фармацевтично прийнятна сіль

3 Сполука за п 2, яка відрізняється тим, що  $R_1$  - це етильна група, або її фармацевтично прийнятна сіль

4 Сполука за п 2, яка відрізняється тим, що  $R_5$  - це H, нижчий алкіл або  $(CH_2)_mNR_6R_7$ , або  $(CH_2)_n[N=X]$ , незаміщений або заміщений нижчим алкілом, або її фармацевтично прийнятна сіль

5 Сполука за п 2, яка відрізняється тим, що  $R_3$  і  $R_4$  утворюють, за бажанням, заміщене оксазинове кільце,

або її фармацевтично прийнятна сіль

6 Сполука за п 2, яка відрізняється тим, що  $R_p$  є легковідщеплюваною групою,

або її фармацевтично прийнятна сіль

7 Сполука за п 6, яка відрізняється тим, що  $R_p$  - це  $C(O)-(A_1)-N-R_{22}-R_{23}$ -група, у якій  $A_1$  - це  $CH_{2m}$  або розгалужений нижчий радикал алкілену і m - це ціле число між 0 і 6,

або її фармацевтично прийнятна сіль

8 Сполука за п 5, яка відрізняється тим, що вищезгадана сполука вибрана зі сполук, що відповідають наступним формулам

1,8-діетил-8,9-дигідро-8-гідрокси-2H,10H,12H-[1,3]оксазин[5,6-f]оксепін [3',4' 6,7]індолізін [1,2-b]хінолін-10,13 (15H)-діон,

8-етил-8,9-дигідро-8-гідрокси-1-метил-2H,10H,12H-[1,3]оксазин[5,6-f]оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-10,13 (15H)-діон,

8-етил-8,9-дигідро-8-гідрокси-1-бензил-

2H,10H,12H-[1,3]оксазин[5,6-f]оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-10,13 (15H)-діон,

8-етил-8,9-дигідро-4-фтор-8-гідрокси-1-бензил-2H,10H,12H-[1,3]оксазин[5,6-f]оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-10,13 (15H)-діон,

або її фармацевтично прийнятна сіль

9 Сполука за п 6, яка відрізняється тим, що вищезгадана сполука вибрана зі сполук, що відповідають наступним формулам

5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-(2-аміно-1-оксоетокси)-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон,

5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-(2-аміно-1-оксопропокси)-1H-оксепін-[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15 (4H,13H)-діон,

або її фармацевтично прийнятна сіль

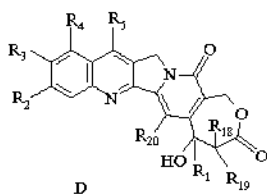
10 Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, яка відрізняється тим, що використовується як ліки

11 Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить як активний інгредієнт принаймні одну зі сполук за будь-яким з пп 1-9

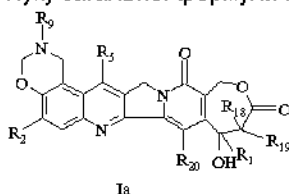
12 Фармацевтична композиція за п 11, яка відрізняється тим, що використовується як протипухлинні ліки

13 Спосіб одержання сполук формули Ia, що відповідають продуктам формули I, у якій  $R_3$  і  $R_4$  утворюють оксазинове кільце за будь-яким з пп 2, 5 або 8, який відрізняється тим, що

- β-гідроксилактонну сполуку загальної формули D



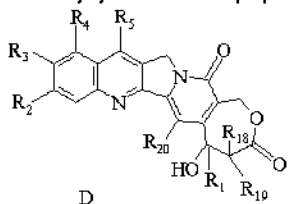
у якій  $R_3$  - це гідроксильний радикал,  $R_4$  - це H і  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  та  $R_{20}$  мають вищезазначені значення, обробляють первинним аміном за умов Манніха (Mannich), щоб одержати  $\beta$ -гідроксилактонну сполуку загальної формули Ia



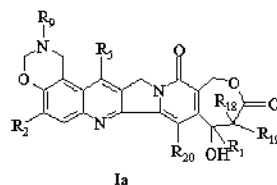
у якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  та  $R_{20}$  мають вищезазначені значення

14 Спосіб одержання сполук формули Ib, що відповідають продуктам формули I, у якій  $R_p$  - це не атом водню, за будь-яким з пп 2-9, який відрізняється тим, що

- сполуку загальної формули D

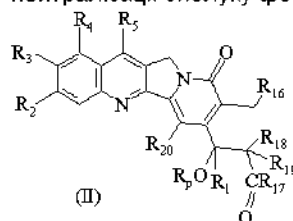


або Ia



ацетилюють переважно похідною  $C(O)-A-N-R_{22}R_{23}$  радикала по п 2 для того, щоб одержати  $\beta$ -гідроксилактонну сполуку загальної формули 1 з  $R_p$ , що є іншим, ніж H

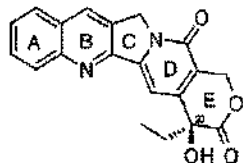
15 Спосіб одержання сполук формули II за будь-яким з пп 2-9, який відрізняється тим, що - лактон загальної формули 1 розкривають у лужному середовищі для того, щоб одержати після нейтралізації сполуку формули II



у якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  та  $R_{20}$  мають вищезазначені значення,

$R_{16}$  - це  $OR_{21}$ , де  $R_{21}$  - це H або нижчий алкіл, і  $R_{17}$  - це  $OR_6$  або  $NHR_6$  і  $R_6$  - це H, нижчий алкіл, циклоалкіл, нижчий алкіл циклоалкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкіл нижчий алкокси або арил або нижчий алкіларил

Камптотецин є природною сполукою, яка була вперше виділена з листків і кори китайської рослини *camptotheca acuminata* (див, Wall et al J Amer Chem Soc 88 3888 (1966)) Камптотецин - це пентациклическа сполука, що складається з індолизин[1,2-b]хінолінових фрагментів (кільця A, B, C і D), злитих з  $\alpha$ -гідроксилактоном з шістьма членами (кільце E) Вуглець у положенні 20, який має  $\alpha$ -гідроксигрупу, є асиметричним і надає молекулі оптичної активності Природна форма камптотецину має абсолютну "S" конфігурацію стосовно атома вуглецю у положенні 20 і відповідає наступній формулі



Камптотецин і його аналоги мають антипроліферативну активність у кількох пухлинних клітинних лініях, включаючи клітинні лінії пухлин товстої кишки, легенів і грудей людини, (Suffness, M et al The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Brass A, ed, Vol 25, p 73 (Academic Press, 1985)) При-

пускається, що антипроліферативна активність камптотецину існує завдяки його інгібіторній активності на ДНК топоізомеразу I

Крім того, камптотецин і деякі з його аналогів не є водорозчинними, що ускладнює їх введення парентеральним шляхом Були одержані водорозчинні похідні камптотецину, де кільця A і B містять солеутворюючі замісники (порівн, наприклад, US 4,981,968, US 5,049,668, EP 540,099) Проте ці продукти виявили протипухлинну активність, яка була менша, ніж у водонерозчинних похідних Були також одержані інші водорозчинні похідні камптотецину, де гідроксильна група у положенні 20 естерифікована кислотою, що містить солеутворюючий радикал, такий як, наприклад, гліцин (порівн патент США №4,943,579 і PCT № WO 96/02546) Ці похідні названі фахівцем "форми проліків", оскільки вони самі не є біологічно активними, а стають такими лише після першої фази метаболізму після введення пацієнтові Форми проліків  $\alpha$ -гідроксилактонних аналогів камптотецину виявили добру протипухлинну ефективність у тварин і в клініці, але це супроводжувалось руйнівними побічними ефектами, такими як поява небезпечних діарей, які можуть поставити під загрозу

$R_{12}$  та  $R_{13}$  це, незалежно, нижчий алкіл, арил,

нижчий алкокси, арилокси або аміно,

$R_{14}$  та  $R_{15}$  це, незалежно, H, нижчий алкіл або арил,

$R_{16}$  це H або  $OR_{21}$ ,

$R_{17}$  це  $OR_6$  або  $NR_6R_7$ ,

$R_{18}$  і  $R_{19}$  це, незалежно, H, гало, нижчий алкіл, нижчий алкокси або гідрокси,

$R_{20}$  це H або гало,

$R_{21}$  це H, нижчий алкіл, CHO або  $C(O)CH_2)_mCH_3$ ,

$R_p$  це H або легко відщеплювана група, краще, якщо вибрана з груп, що відповідають формулі -  $C(O)-A-NR_{22}R_{23}$ , в якій A - це лінійний або розгалужений радикал алкілену, за бажанням заміщений на радикал, вибраний з вільних, естерифікованих або сполучених з атомом металу гідрокси, галогену, вільних, естерифікованих або сполучених з атомом металу карбокси, аміно, моно або діалкіламіно радикалів, в той час як  $R_{22}$  та  $R_{23}$ , незалежно, це H, нижчий алкіл, нижчий гідроксильний алкіл, нижчий алкіл нижчий аміноалкіл, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, або заміщений або незаміщений арил або нижчий арипалкіл (тобто, заміщений 1-4 рази на арильну групу), в якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксильний алкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл,

m є цілим числом від 0 до 6,

n є 1 або 2, і

q це ціле число від 0 до 2, і

$[N=X]$  це гетероциклічна група з 4—7 членами, X це ланцюг, необхідний для утворення вищезгаданої гетероциклічної групи і вибраний з групи, що складається з O, S,  $CH_2$ , CH, N,  $NR_9$  і  $COR_{10}$ ,

є зрозумілим те, що якщо  $R_p$  - це атом водню, то  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють ланцюг з 3 або 4 членами,

або її фармацевтичне прийнятна сіль

Як використано тут, термін нижчий стосовно алкілу, алкілтію і алкокси групи означає лінійні або розгалужені насичені аліфатичні вуглеводневі групи, що містять 1-6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутил, метилтію, етилтію, метокси і етокси. Стосовно алкенільних або алкінільних груп, термін нижчий означає групи, що містять 2—6 атомів вуглецю і один або кілька подвійних або потрійних зв'язків, такі як, наприклад, виніл, аліл, ізопропеніл, пентеніл, гексаніл, етиніл, пропеніл, пропініл і бутиніл. Термін циклоалкіл означає кільце з 3—7 атомів вуглецю, таке, як наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. Термін арил значить моно- ди- або трициклічну вуглеводневу сполуку з принаймні одним ароматичним кільцем, кожне кільце, що містить щонайбільше 7 членів, таке як, наприклад, феніл, нафтил, антрацил, біфеніл або інденіл. Термін гало означає хлор, бром, йод або фтор. Радикали, що відповідають виразам нижчий галоалкіл, нижчий ціаноалкіл, нижчий нітроалкіл, нижчий амідоалкіл, нижчий гідразіноалкіл, нижчий азидоалкіл, нижчий арипалкіл, нижчий гідроксильний алкіл, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий алкілтію нижчий алкіл і нижчий алкіл нижчий сульфоніпалкіл, заміщені, відповідно, 1—3

гало, ціано, нітро, амідо, гідразіно, азидо, арилом, гідрокси, нижчим алкокси, нижчим алкілтію або нижчими сульфоніпалкільними групами. Нижчий алкіламіно радикал може містити одну або дві групи нижчого алкілу і являє собою, наприклад,  $NHCH_3$ ,  $NHCH_2CH_3$ ,  $N(CH_3)_2$  або  $N(CH_3)(CH_2CH_3)$ . Термін вільна, естерифікована, етерифікована або сполучена з металом гідрокси стосується OH,  $OCOR_{26}$ ,  $OR_{27}$  груп і алкогولاتів.

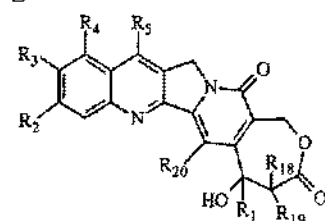
Сполуки згідно з цим винаходом мають дві можливі енантімерні форми, тобто у "R" і "S" конфігураціях. Цей винахід включає дві енантімерні форми і будь-яку комбінацію цих форм, включаючи "RS" рацемічні суміші. Заради спрощення, якщо не вказано жодної конфігурації у структурних формулах, треба вважати, що присутні дві енантімерні форми і їх суміш.

Стосовно форм проліків винаходу (тих, для яких R<sub>p</sub> не є атомом водню), перевагу надають сполукам загальної формули I.

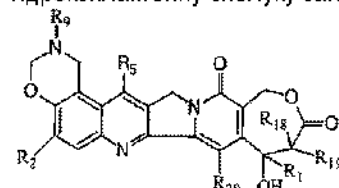
Приклади заміщених камптотецинів, використаних як початкові продукти, можна знайти у патентах США №4473692, 4604463, 4894956, 5162532, 5395939, 5315007, 5264579, 5258516, 5254690, 5212317 і 5341745, РСТ патентних заявках №US91/08028, US94/06451, US90/05172, US92/04611, US93/10987, US91/09598, EP94/03058 і EP95/00393 та Європейських патентних заявках №325247, 495432, 321122 і 540099.

Для сполук, що складаються з оксазинового кільця

β-гідроксильний лактонну сполуку загальної формули D

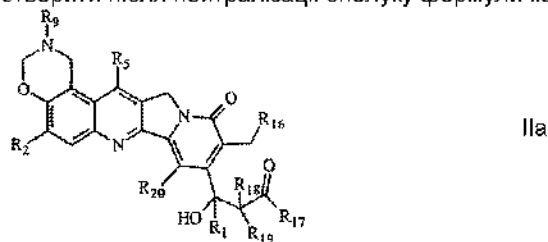


де  $R_3$  - це гідроксильний радикал,  $R_4$  - це H і  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  і  $R_{20}$  мають вищезазначене значення, обробляють первинним аміном, за умов Манніха (Mannich) для того, щоб одержати β-гідроксильний лактонну сполуку загальної формули Ia



у якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  і  $R_{20}$  мають вищезазначене значення. Цей процес складається з нагрівання початкового продукту у присутності первинного аміну, такого як бензіламін, формальдегід у кислотному розчиннику, такому як оцтова кислота або пропіонова кислота при температурі 30°C-80°C протягом 0,5-5 годин. Як альтернатива, суспензію початкового продукту у оцтовій кислоті з три-N-заміщеним гексагідротриазином, таким як гексагідро-1,3,5-триметилтриазин, 1,3,5-триетилгексагідротриазин або 1,3,5-трибензилгексагідротриазин, можна нагрівати при температурі 30°C-80°C протягом 0,5-5 годин.

лактон загальної формули Ia переводять за бажанням у лужне середовище для того, щоб створити після нейтралізації сполуку формули IIa



у якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> і R<sub>20</sub> мають вищезазначене значення,

R<sub>16</sub> - це OR<sub>21</sub>, у якому R<sub>21</sub> - це H або нижчий алкіл, і R<sub>17</sub> - це OR<sub>6</sub> або NHR<sub>6</sub> і R<sub>6</sub> - це H, нижчий алкіл, циклоалкіл, нижчий алкіл циклоалкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкіл нижчий алкокси, або арил або нижчий алкіл арил

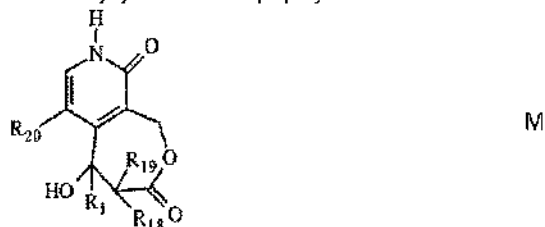
вищезгадану сполуку загальної формули D або Ia за бажанням ацилюють, краще похідною радикалу C(O)-A-N-R<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, як зазначено вище, для того, щоб одержати β-гідроксилактонну сполуку загальної формули Ib, тобто I з R<sub>p</sub> відрізняється від H (форм пропиків винаходу)

так само, як з лактоном Ia, лактон Ib можна відкрити для того, щоб одержати гідроксикислоту IIb

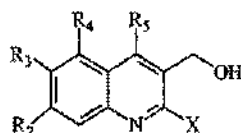
У вищезгаданому процесі R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> групи можна захистити, якщо це необхідно, згідно зі стандартними методами захисту (Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)) Якщо принаймні одна з R<sub>22</sub> або R<sub>23</sub> груп є H або містить принаймні одну групу, яка є хімічно несумісною з процесом ацилювання, така як, наприклад, первинний або вторинний амін, тоді необхідно застосувати захисну групу, яка є резистентною до умов ацилювання. Захисною групою, що зазвичай використовують для амінів, є трет-бутилоксикарбоніл (BOC). Потім проводять реакцію ацилювання, як описано вище, потім захисну групу відщеплюють, наприклад, обробкою трифтороцтовою кислотою у випадку з BOC для того, щоб одержати сполуку загальної формули (I) або (II). Використання захисних груп відомо фахівцям у цій галузі (для інших прикладів див. Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981)

Сполуки формули D одержують наступним чином

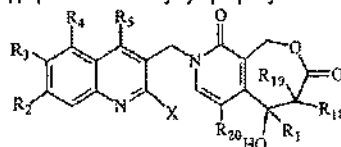
сполуку загальної формули M



у якій R<sub>1</sub>, R<sub>18</sub> і R<sub>19</sub> мають вищезазначене значення, і R<sub>20</sub> що є атомом водню або галогену, сполучають з 2-гало-3-хінолін-метанолом загальної формули N



у якій R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> мають вищезазначене значення, і X - це атом галогену, для того, щоб одержати сполуку формули O



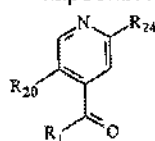
у якій R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> і X мають вищезазначене значення,

потім сполуку загальної формули O циклізують для того, щоб одержати сполуку загальної формули D, як зазначено вище

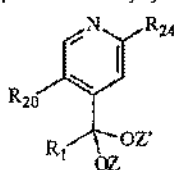
У вищезгаданому процесі групи R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> можна захистити, у разі потреби, стандартними методами захисту (Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)) Утворення сполуки O, починаючи зі сполук загальної формули M і N, проводять обробкою, відомою фахівцям під назвою реакція Міцунобу (Mitsunobu) (див. Mitsunobu, O et al Synthesis, p 1 (1981)) Гідроксильну групу сполуки N заміщують нуклеофілом, таким як сполука M або її депротонована похідна, обробкою фосфіном, наприклад трифенілфосфіном, і азодикарбоксилатною похідною, наприклад діетилазодикарбоксилатом, у апротонному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід. Циклізацію сполуки O краще проводять у присутності паладієвого каталізатора (наприклад, діацетату паладію) за лужних умов (створених, наприклад, лужним ацетатом, за бажанням поєднаним з агентом переносу фази, таким як, наприклад, бромід тетрабутиламонію), у апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил або N,N-диметилформамід, при температурі 50°C—120°C (R. Grigg et al., Tetrahedron 46, page 4003 (1990))

Сполуки загальної формули M можна одержати згідно з процесом

карбоніл піридину загальної формули



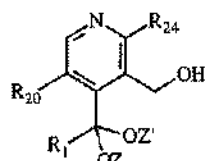
в якому R<sub>1</sub> і R<sub>20</sub> мають вищезазначене значення, і R<sub>24</sub> - це атом галогену або нижчий алкокси, захищають ацетальною групою для того, щоб одержати сполуку загальної формули F



у якій R<sub>1</sub>, R<sub>20</sub> і R<sub>24</sub> мають вищезазначене значення, і Z і Z' - це групи, які є, незалежно, нижчим алкілом або утворюють разом насичений вуглеводневий ланцюг з 2—4 членами

гідроксиметильну групу вводять у сполуку за-

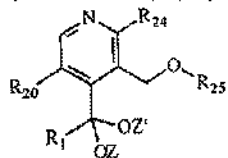
гальної формули F для того, щоб одержати сполуку загальної формули G



G

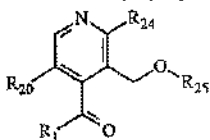
у якій R<sub>1</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>24</sub>, Z і Z' мають вищезазначене значення,

потім спиртову групу сполуки загальної формули G захищають для того, щоб одержати сполуку загальної формули H



H

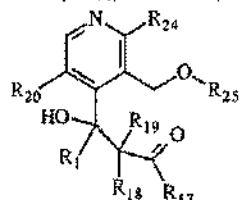
у якій R<sub>1</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>24</sub>, Z і Z' мають вищезазначене значення, і R<sub>25</sub> - це захисна група спиртової групи ацеталь сполуки загальної формули H позбавляють захисту для того, щоб одержати сполуку загальної формули I'



I'

у якій R<sub>1</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>24</sub> і R<sub>25</sub> мають вищезазначене значення,

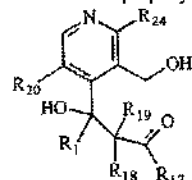
сполуку формули I' обробляють функціоналізованим алкілюючим агентом для того, щоб одержати β-гідроксистер загальної формули J



J

у якій R<sub>1</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>24</sub> і R<sub>25</sub> мають вищезазначене значення, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> і R<sub>19</sub> такі, як зазначено у загальній формулі II,

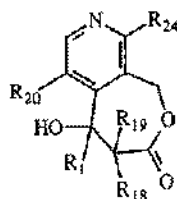
захисну групу R<sub>25</sub> сполуки загальної формули J відщеплюють для того, щоб одержати сполуку загальної формули K,



K

у якій R<sub>1</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> і R<sub>24</sub> мають вищезазначене значення, R<sub>17</sub> - це OR<sub>6</sub> або NHR<sub>6</sub> і R<sub>6</sub> - це H, нижчий алкіл, циклоалкіл, нижчий алкіл циклоалкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкіл нижчий алкокси або арил або нижчий алкіларил,

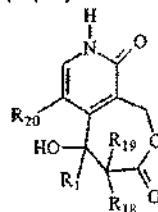
сполуку загальної формули K циклізують у сполуку загальної формули L



L

у якій R<sub>1</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> і R<sub>24</sub> мають вищезазначене значення, і, нарешті,

радикал R<sub>24</sub> сполуки L перетворюють на карбоніл для того, щоб одержати сполуку загальної формули M



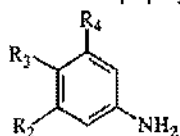
M

у якій R<sub>1</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> і R<sub>24</sub> мають вищезазначене значення

Карбонільну групу 4-ацил-2-галопіридин (одержаний, наприклад, згідно з Lammattina J.L. J. Heterocyclic Chem. 20, p 553 (1983)) краще захищати ацетальною групою, ще краще циклічною ацетальною, за звичайних умов, відомих фахівцю у цій галузі (Greene T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Проміжний продукт, одержаний таким чином, обробляють алкоголями натрію або калію у апротонному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі) або спирті, з якого походить алкогولات, при температурі 0°C—100°C для того, щоб одержати сполуку загальної формули F. Останню можна літйовати у положенні 3 обробкою арил- або алкіл-літєм (наприклад, мезитил-літій) у ефірному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі від -100°C до 0°C. Формілюючий електрофіл, такий як N,N-диметилформамід додають до таким чином одержаного літйованого проміжного продукту, і альдегід, одержаний таким чином, обробляють після гідролізу відновлюючим агентом, таким як боргідрід натрію для того, щоб одержати сполуку загальної формули G. Захист спиртової групи сполуки G проводять за звичайних умов, відомих фахівцям у цій галузі, для того, щоб одержати сполуку загальної формули H. До прикладів захисних груп спиртових груп належать ті, які утворюють естери (тобто, метил, метоксиметил, тетрагідропіраніл, 2-метоксиетоксиметил, бензілоксиметил, трет-бутил і бензил (заміщений або не заміщений)), і естери (тобто, формат, ацетат та ізобутират). Інші приклади захисних груп первинного гідроксиду див у Greene T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981). Позбавлення захисту сполук загальної формули H для того, щоб одержати сполуку загальної формули I', проводять за селективних умов, підтримуючи цілісність радикалу R<sub>25</sub>, наприклад, обробкою за кислих умов (наприклад, трифтороцтовою кислотою). Селективні умови для захисту і позбавлення захисту функціональних груп відомі фахівцям у цій галузі (Greene T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Обробку

сполуки I' функціоналізованим алкілюючим агентом для того, щоб одержати β-гідроксистер загальної формули J, можна проводити, використовуючи енолят літію або похідну карбоксильного естеру цинку у безводному апротонному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані. Захисну групу R<sub>25</sub> сполуки загальної формули J відщеплюють для того, щоб одержати сполуку загальної формули K за умов позбавлення захисту, відомих фахівцям у цій галузі. Наприклад, якщо R<sub>25</sub> - це бензильна група, спиртовий розчин сполуки загальної формули J з падаєвим каталізатором, доданим до нього, може бути підданий дії атмосфери водню під тиском 0,5–10 Бар. Циклізація таким чином одержаних сполук загальної формули K може бути проведена в кислотних умовах (наприклад, обробкою трифтороцтовою кислотою або хлорводневим газом, розчиненим у безводному розчиннику, такому як дихлорметан або діоксан) для того, щоб одержати β-гідроксилактонне кільце з 7 членами, такими як у сполуки загальної формули L. Сполуки загальної формули L можна перетворити на піридини загальної формули M, наприклад, обробкою теплою соляною кислотою або обробкою триметилсилілідом.

2-гало-3-хінолінметаноли загальної формули N можуть бути одержані, починаючи з ацетанлідів загальної формули P



P

у яких R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> мають значення, зазначене у загальних формулах сполук I і II. У процесах, описаних нижче, групи R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> можуть бути захищені, у разі потреби, згідно зі стандартними методами захисту (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)).

Сполуки формули N можуть, таким чином, бути одержані згідно з наступним процесом вищезгаданих анілінів формули P. N-ацетилуються обробкою ацетилюючим агентом, таким як, наприклад, оцтовий ангідрид. Таким чином одержані ацетанліди обробляють при температурі 50°C і 100°C, краще 75°C, реактивом, відомих фахівцям у цій галузі під назвою реактив Вільсмейєра (Vilsmeier) (одержаним дією оксихлориду фосфору на N,N-диметилформамід при температурі 0°C і 10°C) для того, щоб одержати відповідний 2-хлор-3-хінолінкарбальдегід (наприклад, див Meth-Cohn et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* p 1520 (1981), Meth-Cohn et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* p 2509 (1981), і Nakasimhan et al. *J. Am. Chem. Soc.* 112 p 4431 (1990)). Хлор у положенні 2 2-хлор-3-хінолінкарбальдегідів може бути замінений на йод або бром нагріванням продукту у інертному розчиннику, такому як ацетонітрил, у присутності солі йоду або броду (наприклад, йодиду натрію або бромиду тетрабутиламонію). Залишок кислоти, такої як концентрована соляна кислота, може бути необхідним для каталізу цього перетворення. 2-гало-3-хінолінкарбальдеїди легко відновлюються до відповідних 2-гало-3-хінолінметанолів загальної формули N за звичайних умов, відомих фахівцям у цій галузі, таких як обробка у спиртовому розчин-

нику (наприклад, метанолі) боргидридом натрію при температурі 0°C і 40°C.

Сполуки формули N можуть також бути одержані згідно з наступним процесом анілінів загальної формули P, як зазначено вище, ацетилують реакцією з нітрилом (таким як хлорацетонітрил або пропіонітрил) у присутності трихлориду бору і ще однієї кислоти Льюїса, такої як трихлорид алюмінію, тетрахлорид титану або хлорид діетилалюмінію у апротонному розчиннику або суміші апротонних розчинників, після чого проводять гідроліз (порівн Sugawara T et al. *J. Am. Chem. Soc.* 100 p 4842 (1978)). Таким чином одержаний проміжний продукт потім обробляють хлоридом етилмагнію у апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил, у присутності основи, такої як триетиламін, потім обробляють лужним спиртом, наприклад, метилом натрію у метанолі, для того, щоб одержати етил 2-гідрокси-3-хінолінкарбоксилат, замінений у положенні 4. Його перетворюють на етил 2-хлор-3-хінолінкарбоксилат обробкою оксихлоридом фосфору. Якщо у положенні 4 хінолін має хлорметильну групу, то нуклеофільне заміщення може бути проведено обробкою вторинним аміном, таким як, наприклад, диметиламін, N-метилпіперазин, морфолін або піперидин. Етил 2-хлор-3-хінолінкарбоксилат потім відновлюють гідролізом дізобутилалюмінію у апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, для того, щоб одержати 2-хлор-3-хінолінметанол загальної формули N. Аналоги проміжних продуктів сполуки (N) були описані у літературі, зокрема у заявці PCT 95/05427.

Певні сполуки винаходу можуть бути одержані у формі фармацевтичне прийнятних солей згідно зі звичайними методами. До прийнятних солей належать, як не обмежуючі приклади, адитивні солі з неорганічними кислотами, такими як гідрохлорид, сульфат, фосфат, дифосфат, гідробромід і нітрат або з органічними кислотами, такими як ацетат, малеат, фумарат, тарtrat, сукцинат, цитрат, лактат, метансульфонат, p-толуол сульфонат, паноат, саліцилат, оксалат і стеарат. Солі, утворені з основами, такими як гідроксид натрію або калію, також являють собою частину заявки цього винаходу, якщо їх можна використати. Заради інших прикладів фармацевтичне прийнятних солей можна звернутися до "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66 1 (1977).

Сполуки цього винаходу мають корисні фармакологічні властивості. Таким чином, сполуки цього винаходу мають інгібіторний вплив на топоізомеразу I і/або II і протипухлинну активність. Рівень техніки припускає, що сполуки згідно з винаходом мають антипаразитну і/або антивірусну активність. Сполуки згідно з цим винаходом можуть також бути використані для різних терапевтичних застосувань.

Далі буде наведено експериментальну частину після опису фармакологічних властивостей сполук винаходу.

Сполуки можуть інгібувати топоізомеразу, наприклад, типу I і/або II, у пацієнта, наприклад, осавця, такого як людина, введенням цьому пацієнтові терапевтичної ефективної кількості сполуки формули (I) або (II).



Сполуки згідно з винаходом також мають протипухлинну активність. Вони можуть бути використані для лікування пухлин, наприклад, пухлин, експресуючих топоізомеразу у пацієнта, введенням останньому терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або (II). До прикладів пухлин або раку належить рак стравоходу, шлунку, кишок, прямої кишки, ротової порожнини, глотки, гортані, легенів, товстої кишки, грудей, шийки матки, тіла ендометрію, яєчників, простати, яєчок, сечового міхура, нирок, печінки, підшлункової залози, кісток, сполучної тканини, шкіри, очей, мозку і центральної нервової системи, також рак щитовидної залози, лейкоз, хвороба Ходжкіна, інші лімфоми, відмінні від тих, що стосуються хвороби Ходжкіна, багатовислідні мієломи та інші.

Вони можуть також бути використані для лікування паразитних інфекцій інгбуванням гемофлагелатів (наприклад, інфекцій трипаносом або лейшманій) або інгбуванням плазмодію (наприклад, малярійного плазмодію), а також для лікування вірусних інфекцій і хвороб.

Ці властивості роблять продукти формул (I) або (II) придатними для фармацевтичного використання. Предметом цієї заявки є також, продукти формул (I) або (II) в якості ліків, як зазначено вище, а також адитивні солі з фармацевтичне прийнятними мінеральними або органічними кислотами вищезгаданих продуктів формул (I) або (II), а також фармацевтичні композиції, що містять принаймні одні ліки, як зазначено вище, як активний інгредієнт.

Таким чином, винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки згідно з винаходом або адитивну сіль з її фармацевтичне прийнятною кислотою, разом з фармацевтично прийнятною основою згідно з вибраним методом введення (наприклад, орально, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, внутрішньом'язово, кризьшкірно або підшкірно). Фармацевтична композиція (наприклад, терапевтична) може бути у формі твердої речовини, рідини, ліпосом або ліпідних міцел.

Фармацевтична композиція може бути у формі твердої речовини, наприклад, порошків, пілюль, гранул, таблеток, ліпосом, желатинових капсул або супозиторіїв. Пілюля, таблетка або желатинова капсула може бути вкрита речовиною, здатною захистити композицію від дії кислоти шлунку або ферментів шлунку пацієнта протягом тривалого часу, щоб дозволити цій композиції пройти у неперетравленій формі у тонку кишку пацієнта. Сполука може також бути введена місцево, наприклад, у тому ж місці, де є пухлина. Сполука може також бути введена згідно з процесом тривалого вивільнення (наприклад, композиція тривалого вивільнення або за допомогою насоса для інфузії). Придатними твердими основами можуть бути, наприклад, фосфат кальцію, стеарат магнію, карбонат магнію, тальк, цукри, лактоза, декстран, крохмаль, желатин, целюлоза, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідін і віск. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки згідно з винаходом можуть також бути представлені у рідкій формі, такий як, наприклад, розчини, емульсії, суспензії або рецептури тривалого вивільнення. Придатними рідкими основами можуть бути, напри-

клад, вода, органічні розчинники, такі як гліцерин або гліколи, такі як поліетилентерфталат, а також їх водні суміші у різноманітних пропорціях.

Предметом винаходу є також використання продуктів формул (I) або (II), як зазначено вище, для одержання ліків, що інгбують топоізомеразу I, зокрема, топоізомеразу типу I або типу II, ліків для лікування пухлин, ліків для лікування паразитних інфекцій, а також ліків для лікування вірусних хвороб.

Доза сполуки згідно з цим винаходом призначена для лікування хвороб або розладів, згаданих вище, змінюється залежно від методу введення, віку і ваги тіла пацієнта, а також його стану, і конкретне рішення щодо дози буде прийнято лише лікарем-куратором або ветеринаром. Така кількість, визначена лікарем-куратором або ветеринаром, має тут назву "ефективна терапевтична кількість".

Якщо окремо не зазначено, всі технічні і наукові терміни, використані тут, мають ті ж значення, як і зазвичай зрозумілі звичайному спеціалістові у тій галузі, до якої належить винахід. Таким же чином, усі публікації, патентні заявки, усі патенти й усі інші посилання, згадані тут, включені сюди шляхом посилання.

Наступні приклади наведені для опису вищезгаданих методів і не повинні розглядатися як такі, що обмежують об'єм винаходу.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

**Композиція 1** 5-етил-4,5-дигідро-1H-оксепін [3',4' 6,7]-індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон  
1 а 4-етил-3,4-дигідрокси-1H-піран [3',4' 6,7]-індолізін[1,2-b]хінолін-14(4H,12H)-он

Борпідрид натрію (14г, 370 ммоль) додають частинами до суспензії (S)-(+)-камптотецину (14г, 40 ммоль, який може бути одержаний з різних комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Co (Milwaukee, WI)) у метанолі (750мл) і створену суміш нагрівають повільно до 55°C для того, щоб одержати прозорий розчин, який потім перемішують протягом 16 годин при температурі оточуючого середовища. Розчинник потім випаровують під зниженим тиском, залишок переносять у воду (250мл), нейтралізують додаванням оцтової кислоти (21мл) і залишають у стані спокою протягом 2 годин при 4°C. Створену суспензію фільтрують і промивають послідовно холодною водою, оцетом і діетиловим етером, що дозволяє одержати потрібний продукт після висушування під зниженим тиском у формі білої твердої речовини, т.п. 280°C.

**1 б** 8-формілоксиметил-7-пропіоніліндолізін[1,2-b]хінолін-9(11H)-он

Розчин метаперіодату натрію (14г, 65 ммоль) у воді (140мл) додають краплинами до суспензії 4-етил-3,4-дигідрокси-1H-піран [3',4' 6,7] індолізін [1,2-b]хінолін-14(4H,12H)-ону (13,4г, 38 ммоль) у льодяній оцтової кислоти (720мл) і створений розчин перемішують протягом однієї години за температури оточуючого середовища. Реакційну суміш потім додають до суміші льоду/вода (650мл) і створену суспензію потім перемішують протягом півгодини, потім фільтрують і промивають послідовно водою, ізопропіловим спиртом і діетиловим етером, що дозволяє одержати потрібний продукт.

(11,5 г) після висушування під зниженим тиском у формі білої жовтої речовини, т п > 200°C (d)

1 в трет-бутил β-етил-β-гідрокси-β-(8-гідроксиметил-9-оксо(11Н)-індолізин-[1,2-б]хінолін-7-іл)-пропіонат

Суспензію цинку (6,5г, 100 ммоль), яку перемішують магнітною мішалкою у безводному діетиловому етері (50мл) у атмосфері аргону, активують, додаючи краплинами хлортриметилсилан (0,75мл, 5,7 ммоль). Перемішування продовжують протягом 15 хвилин за температури оточуючого середовища, потім реакційне середовище нагрівають при дефлегмації Баню для нагрівання потім видаляють і трет-бутилбромацетат (15мл, 100 ммоль) додають краплинами зі швидкістю, яка забезпечує проведення дефлегмації. Зовнішнє нагрівання поновлюють і продовжують нагрівати протягом однієї години. Створений ефірний розчин реактиву Реформатського (Reformatsky) залишають охолоджуватись до температури оточуючого середовища, потім переносять, використовуючи канюлю, у суспензію 8-формілоксиметил-7-пропіоніліндолізин[1,2-б]хінолін-9(11Н)-ону (1,6г, 4,7 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (40мл) у атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішують при дефлегмації протягом однієї години, потім залишають охолоджуватись до температури оточуючого середовища і реакцію зупиняють додаванням насиченого хлориду амонію (100мл), екстракцію проводять хлороформом (3 x 100мл). Змішані хлороформні екстракти висушують над сульфатом натрію, випаровують і залишок очищують хроматографією на колонці з силікагелем (1-2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), що дозволяє одержати 0,64г потрібного продукту (31%) у формі білої жовтої речовини, т п 146-149°C

ЯМР-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) 0 93 (t, 3H), 1 37 (s, 9H), 1 99 (m, 2H), 2 97 (dd, 2H), 3 5 (se, 1H), 5 10 (s, 2H), 5 24 (s, 2H), 7 40 (s, 1H), 7 59 (t, 1H), 7 83 (t, 1H), 7 90 (d, 1H), 8 20 (d, 1H), 8 34 (s, 1H)

ЯМР-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 8 18, 27 90, 34 59, 45 34, 49 91, 58 55, 77 39, 82 42, 100 52, 127 67, 127 97, 128 10, 128 64, 129 44, 129 79, 130 42, 130 99, 142 86, 148 69, 152 75, 155 16, 162 38, 172 24 ІЧ(KBr) 764, 1016, 1157, 1580, 1651, 1726

1 д 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7]-індолізин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

трет-бутил β-етил-β-гідрокси-β-(8-гідроксиметил-9-оксо(11Н)-індолізин-[1,2-б]хінолін-7-іл)-пропіонат (1,45г, 3,32 ммоль) розчиняють у безводному дихлорметані (25мл) і обробляють насиченим розчином хлориду водню у дихлорметані (100мл). Створену суміш зберігають при -20°C протягом 16 годин. Осад фільтрують, промивають метанолом і висушують під зниженим тиском, що дозволяє одержати 682мг (55%) потрібного продукту у формі жовтої твердої речовини, т п > 300°C

ЯМР-<sup>1</sup>H (DMCO) 0 90 (t, 3H), 1 20 (q, 2H), 3 27 (dd, 2H), 5 29 (s, 2H), 5 49 (dd, 2H), 7 42 (s, 1H), 7 73 (t, 1H), 7 90 (t, 1H), 8 16 (t, 2H), 8 71 (s, 1H)

ЯМР-<sup>13</sup>C (DMCO) 8 45, 36 48, 42 54, 50 68, 61 44, 73 34, 99 78, 122 71, 127 83, 128 15, 128 75, 129 08, 130 07, 130 61, 131 81, 144 66, 148 04, 152 80, 155 91, 159 26, 172 08

ІЧ(KBr) 761, 1127, 1204, 1285, 1580, 1653,

1757

Композиція 2 розділення 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7]-індолізин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діону

Суміш β-етил-β-гідрокси-(8-гідроксиметиліндолізин-[1,2-б]хінолін-9-(11Н-он-7-іл)-пропіонової кислоти (19,5г, 51 ммоль) і L-(-)-α-метилбензиламіну (12,12г, 100 ммоль) у абсолютному етанолі (11) нагрівають до кипіння, після чого фільтрують, доки тепла, і залишають у стані спокою протягом 68 годин. Осад фільтрують і промивають етанолом і етером для одержання 9,8г білої твердої речовини. Аналіз рідинною хроматографією під високим тиском на хіральній нерухомій фазі ("Chiral HPLC" на Chiral-AGP колонці (Chromtech, Stockholm, Sweden) 100 x 4мм, елюант 2% ацетонітрил у 10мМ фосфатному буфері при pH 6,9, піки, що елюювалися на 4,5 і 7,5хв) виявив два піки, що зайняли відповідно 24% і 76% загальної площі обох піків. Твердий осад переносять у 93%-й етанол (350мл) і дефлегмують, потім залишають у стані спокою протягом 48 годин. Осад відфільтровують, потім промивають етанолом і етером для того, щоб одержати 4,8г білої твердої речовини, яка дає два піки, що займають відповідно 9% і 91% загальної площі двох піків, використовуючи хіральну HPLC. Твердий осад переносять у 50%-й етанол (48мл) і дефлегмують, потім залишають у стані спокою протягом 48 годин. Осад відфільтровують, потім промивають етанолом і етером для того, щоб одержати 2,7г білої твердої речовини, яка дає два піки, що займають відповідно 3% і 97% загальної площі двох піків, використовуючи хіральну HPLC. Твердий осад переносять у 50%-й етанол (22мл) і дефлегмують, потім залишають у стані спокою протягом 48 годин. Осад відфільтровують, потім промивають етанолом і етером для того, щоб одержати 1,6г білої твердої речовини, яка дає два піки, що займають відповідно 1% і 99% загальної площі двох піків, використовуючи хіральну HPLC. Створену сіль, збагачену діастереоізомерами, додають у дистильовану воду (20мл), обробляють оцтовою кислотою (0,35мл, 6,4 ммоль) протягом 15 хвилин. Одержаний осад відфільтровують, промивають водою, ацетоном і етером, потім висушують у вакуумі при 80°C для того, щоб одержати 1,1г білої твердої речовини. Останню додають у абсолютний етанол (55мл) з концентрованою соляною кислотою (11,5Н, 11мл), яку додають для того, щоб одержати жовтий розчин, який зберігають при перемішуванні при температурі оточуючого середовища протягом 68 годин. Таким чином одержаний осад відфільтровують і промивають водою, етанолом і етером, потім висушують у вакуумі при 80°C для того, щоб одержати 770мг 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7]-індолізин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону, який збагачений на енантіомери. Аналіз хіральною HPLC (Chiral-AGP колонка, елюювали 2—5% градієнтом ацетонітрилу у 10мМ фосфатному буфері при pH 6,9, піки, що елюювалися на 15 і 20 хвилини) виявив 98% надлишок енантіомерів. Спосіб, описаний вище, використовують повторно, замінюючи L-(-)-α-метилбензиламін D-(+)-α-метилбензиламіном. У такий спосіб одержують інший енантіомер 5-етил-

4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7]-індолизин[1,2-6]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Композиція 3 5,12-діетил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7]-індолизин[1,2-6]хінолін-3,15(4Н,13Н)-ціон

Цю сполуку одержують так само, як у Прикладі 1, за винятком того, що на етапі 1 а, 7-етилкамптотетин (Sawada et al, Chem Pharm Bull 39 2574 (1991)) використовується замість камптотетину. Потрібну сполуку одержують у формі жовтої жовтої твердої речовини, т п > 270°C

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0.92 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.93 (q, 2H), 3.08 (d, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.51 (d, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.52 (dd, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (d, 1H)

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8.46, 14.15, 22.42, 36.50, 42.54, 49.95, 61.45, 73.35, 99.68, 122.61, 124.27, 126.76, 127.70, 128.27, 129.92, 130.18, 145.17, 145.82, 148.57, 152.15, 155.88, 158.26, 172.08

Композиція 4 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7] індолизин[1,2-6]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

4 а 2-етил-2-(2-метокси-4-піридил)-1,3-діоксолан

Воду дистилують у азеотропний спосіб (вночі) апаратом Dean Stark з суміші 2-хлор-4-пропілпіридину (10г, 59 ммоль), одержаного по Lamattina, J LJ Heterocyclic Chem 20, p 553 (1983), етиленгліколю (20мл) і р-толуолсульфонові кислоти (250мг) у толуолі (150мл). Розчинник потім видаляють у вакуумі, кислоту нейтралізують насиченим водним бікарбонатом натрію (100мл) і продукт екстрагують етером. Змішані ефірні екстракти промивають сольовим розчином, висушують над сульфатом натрію і випаровують, що дає 13,3г (96%) сирого продукту, захищеного карбонільною групою, яку нагрівають при дефлегмації з 3 еквівалентами метоксиду натрію у ацетонітрилі, доки реакція не закінчиться (перевіряли тонкошаровою хроматографією SiO<sub>2</sub>, трет-бутилметилоксид/гексан (ТВМО/НХ) 50/50). Розчин ацетонітрилу потім фільтрують і випаровують. Залишок переносять у етер, промивають водою і сольовим розчином, висушують над сульфатом натрію і випаровують, що дає коричневу олію, яку переганяють (70-75°C, 0,04мбар), 10,7г (загальний вихід 81%) продукту (F) збирають у формі прозорої олії

4 б 2-етил-2-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил)-1,3-діоксолан

трет-бутилптії (1,7М у пентані, 100мл, 170 ммоль) додають краплями, використовуючи канюлю, до розчину бромезитилу (13мл, 85 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (300мл) при -78°C і у атмосфері аргону. Створений білий осад перемішують при -78°C протягом однієї години, потім додають 2-етил-2-(2-метокси-4-піридил)-1,3-діоксолан (10г, 44,8 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин при -78°C, протягом однієї години при 0°C і протягом однієї години за температури оточуючого середовища. Після повторного охолодження до -78°C, додають безводний N,N-диметилформамід (100 ммоль) і реакційну суміш залишають нагріватися до температури оточуючого середовища, потім перемішують протягом 16 годин, після чого аналіз тонкошаро-

вою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, ТВМО/НХ 50/50) виявляє повну витрату початкового продукту. Реакцію зупиняють насиченим хлоридом амонію і реакційну суміш екстрагують діетиловим етером (200мл, 50мл, 50мл). Змішані екстракти висушують над сульфатом натрію і випаровують, що дає жовту олію, яку очищують колоночною хроматографією (SiO<sub>2</sub>, ТВМО/НХ 0/100-5/95 для того, щоб елювати похідні метилпену потім 20/80—50/50 для того, щоб елювати продукт) для того, щоб одержати проміжний продукт — альдегід (7г). Альдегід розчиняють у метанолі (100мл) і обробляють боргидридом натрію (5г, 132 ммоль) і створену суміш перемішують до повного поглинання проміжного продукту — альдеїду (приблизно 1 година) із застосуванням аналітичного контролю тонкошаровою хроматографією. Потім розчинник випаровують, залишок переносять у етер, промивають водою і сольовим розчином, висушують і розчинник випаровують. Колоночна хроматографія (SiO<sub>2</sub>, ТВМО/НХ 10/90—50/50) залишку дала 7г (загальний вихід 62%) продукту (G) у формі жовтої олії

4 в 2-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-2-етил-1,3-діоксолан

Розчин 2-етил-2-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил)-1,3-діоксолану (7г, 30 ммоль) і бензилхлориду (5мл, 45 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (50мл) додають краплями до суспензії піриду натрію (80% у мінеральній олії, 1,85г, 61 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (100мл) і реакційну суміш дефлегмують протягом 16 годин. Потім реакційну суміш залишають охолоджуватися до температури оточуючого середовища, реакцію зупиняють водою (50мл) і реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Залишок розчиняють у діетиловому етері (150мл), промивають водою і сольовим розчином, висушують і випаровують. Очищення колоночною хроматографією (SiO<sub>2</sub>, ТВМО/НХ 5/95—20/80) дало продукт, захищений бензилом (H), 9г, (87%) у формі прозорої олії

4 г 1-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-пропан-1-он

2-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-2-етил-1,3-діоксолан (9г, 27 ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою (10мл) і водою (5мл) при температурі бані 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і остаточні залишки кислот нейтралізують додаванням насиченого водного бікарбонату натрію. Екстракцію проводять етером, після чого проводять колоночну хроматографію (SiO<sub>2</sub>, ТВМО/НХ 10/90), що дало 5,5г (70%) продукту (I)

4 д трет-бутил β-етил-β-гідрокси-β-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-пропанат трет-бутилбромацетат (13мл, 80 ммоль) додають краплями до суспензії цинку (5,3г, 80 ммоль, активованого 6N HCl протягом 10 секунд, потім промивають послідовно водою, доки не створиться нейтральний pH, ацетоном і діетиловим етером) у безводному тетрагідрофурані (60мл) при дефлегмації. Реакційне середовище дефлегмують протягом ще 10 хвилин по закінченні додавання. Потім додають розчин 1-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-пропан-1-ону (5,8г, 20 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (20мл) і реакційну суміш перемішують при

дефлегмації ще протягом години. Реакцію зупиняють при 0°C насиченим водним хлоридом амонію (100мл) і реакційну суміш екстрагують діетиловим етером. Змішані екстракти висушують над сульфатом натрію і випаровують, що дає жовту олію, яку очищують колоночною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , ТВМО/НХ 5/95—10/90) для того, щоб одержати трет-бутиловий естер (J) (7г, 95%) у формі прозорої олії.

4 е трет-бутил β-етил-β-гідрокси-β-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-пиридил)-пропіонат  
трет-бутил β-етил-β-гідрокси-β-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-пиридил)-пропіонат (1г, 2,5 ммоль) піддають гідрогенлізу під атмосферним тиском і за температури оточуючого середовища, використовуючи 5%-й паладій на вугіллі як каталізатор (50мг) і абсолютний етанол як розчинник (10мл). По закінченні реакції (6 годин), каталізатор відділяють фільтрацією і розчинник випаровують, що дає 0,7г (80%) продукту (K) достатньої чистоти для наступного використання у синтезі.

4 ж 5-етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-9-метокси-оксепін[3,4-с]піридин-3(4H)-он  
трет-бутил β-етил-β-гідрокси-β-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-пиридил)-пропіонат (8,8г, 28 ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою (30мл) протягом 3 годин при температурі оточуючого середовища. Леткі компоненти випаровують і залишок очищують колоночною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100/0—98/2), що дає прозору олію, яка після обробки толуолом дала 5,9г продукту (L) (89%) у формі білих кристалів, т п 97-98°C.

4 з 5-етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-оксепін[3,4-с]піридин-3,9(4H,8H)-діон

5-етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-9-метокси-оксепін[3,4-с]піридин-3(4H)-он (0,5г, 2,1 ммоль) нагрівають при дефлегмації протягом 9 годин у 1N соляній кислоті (20мл). Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і залишок знову висушують додаванням і подвійним випаровуванням толуолу, потім залишають на ніч під зниженим тиском у присутності оксиду фосфору (V). Створену олію розчиняють у безводному ацетонітрилі (5мл) і перемішують у атмосфері аргону протягом 24 годин. Осад відфільтровують і висушують, що дає 0,23г (49%) білої твердої речовини (M), т п 118-119°C.

4 і 2-хлор-6,7-дифтор-3-хінолін-метанол

Використовують метод, описаний Meth-Cohn і співробітниками, J Chem Soc Perkin Trans I, p 1520 (1981), Meth-Cohn, J Chem Soc Perkin Trans I, p 2509 (1981). 3,4-дифторацетанілід (38г, 22 ммоль) додають до реактиву Вілсмейера (Vilsmeier), одержаний додаванням краплинами фосфорилхлориду (103мл, 1,1 моль) до безводного диметилформаміду (34мл, 44 ммоль), охолоджують у водяній/льодяній бані і перемішують протягом 0,5 години у атмосфері аргону. Створену суміш нагрівають при 70°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури оточуючого середовища реакційну суміш додають до суміші льоду і води (400мл), що зберігають при перемішуванні протягом 2 годин, потім фільтрують і промивають поспідовно водою, етанолом і ете-

ром для того, щоб одержати 9г 2-хлор-6,7-дифторхінолін-3-карбальдегду у формі жовтої твердої речовини, т п 222-224°C. Цей проміжний продукт обробляють боргідридом натрію (2г, 52 ммоль) у метанолі (400мл) при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 години, потім надлишок реактиву знешкоджують додаванням оцтової кислоти (2мл). Розчинник видаляють під зниженим тиском, залишок переносять у розчин етилацетату і промивають поспідовно розведеним бікарбонатом натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Створений твердий осад рекристалізують з 1,2-дихлоретаном для того, щоб одержати 8г 2-хлор-6,7-дифтор-3-хінолін-метанол у формі бежевої твердої речовини.

4 й 5-етил-8-(2-хлор-6,7-дифтор-3-хінолінметил)-1,5-дигідро-5-гідрокси-оксепін[3,4-с]піридин-3,9(4H,8H)-діон

Діетил азодикарбоксилат (570мкл, 3,6 ммоль) додають краплинами протягом 5 хвилин до розчину 5-етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-оксепін[3,4-с]піридин-3,9(4H,8H)-діону (400мг, 1,79 ммоль), сполуки, одержаної у попередній стадії 4 і (770мг, 2,23 ммоль), трифенілфосфіну (934мг, 3,58 ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (45мл) і створену суміш перемішують у атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш потім концентрують під зниженим тиском і залишок розчиняють у етері (100мл). Створений розчин промивають сольовим розчином (4 x 50мл), висушують над сульфатом натрію і випаровують. Залишок очищують колоночною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1—98/2), що дає 650мг (66%) продукту (O) у формі білої твердої речовини, т п 165-167°C.

4 к 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]-індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

5-етил-8-(2-хлор-6,7-дифтор-3-хінолінметил)-1,5-дигідро-5-гідрокси-оксепін[3,4-с]піридин-3,9(4H,8H)-діон (600мг, 1,1 ммоль), бромід тетрабутил-амонію (352мг, 1,1 ммоль), ацетат натрію (359мг, 4,4 ммоль) і ацетат паладію II (98мг, 0,43 ммоль) розчиняють у безводному ацетонітрилі (40мл) і нагрівають при 90°C у атмосфері аргону протягом 16 годин. Після охолодження до температури оточуючого середовища, білий осад відділяють з червонуватого розчину. Цей осад відфільтровують і висушують під зниженим тиском. Сирій продукт суспендують у воді, фільтрують і висушують під зниженим тиском над оксидом фосфору (V), що дає 250мг потрібної сполуки у формі бежевої твердої речовини, т п > 250°C.

ЯМР- $^1\text{H}$  (ДМСО) 0,91 (t, 3H), 1,87 (m, 2H), 3,08 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 4,45 (s, 4H), 5,19 (s, 2H), 5,47 (dd, 2H), 6,02 (se, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,54(s,1H), 7,55(s, 1H), 8,43(s, 1H)

ЯМР- $^{13}\text{C}$  (ДМСО) 8,43, 36,47, 42,54, 50,52, 61,43, 64,43 (2C), 73,31, 99,07, 112,27, 113,14, 122,00, 124,24, 128,18, 129,74, 144,59, 145,01, 145,33, 147,63, 150,88, 155,88, 159,23, 172,07

Композиція 5 5-етил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H, 13H)-діон

10-бензилокси-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4',6,7]-індолізін[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон (370мг, 0,79 ммоль) обробляють воднем при атмосферному тиску і при температурі оточуючого середовища, використовуючи 10%-й палладій на вугіллі як катализатор (60мг), і трифтороцтову кислоту як розчинник (15мл). По закінченні реакції (16 годин) дихлорметан (50мл) і метанол (50мл) додають до реакційної суміші, катализатор відфільтровують і леткі компоненти випаровують під зниженим тиском, що дозволяє одержати сирій потрібний продукт, що містить сліди трифтороцтової кислоти. Ці сліди виділяють перегонкою з 1,4-діоксаном. Продукт одержують у формі оранжевої твердої речовини, т п 150°C (d), достатньо очищений для наступного використання у синтезі.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0 89 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 02 (d, 1H), 3 45 (d, 1H), 5 19 (s, 2H), 5 37 (d, 1H), 5 50 (d, 1H), 5 98 (se, 1H), 7 26 (s, 1H), 7 31 (s, 1H), 7 40 (d, 1H), 8 00 (d, 1H), 8 42 (s, 1H), 10 32 (s, 1H).

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8 47, 36 50, 42 61, 50 57, 61 46, 73 35, 98 84, 109 02, 121 83, 123 18, 129 50, 129 85, 130 12, 130 80, 143 39, 145 10, 149 69, 155 97, 156 82, 159 30, 172 11.

Композиція 6 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепін[3',4',6,7]-індолізін[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3-фтор-4-метоксианіліну згідно з методом, описаним у стадіях 4і, 4й, і 4к Композиції 4. Жовта тверда речовина, т п > 250°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0 89 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 08 (d, 1H), 3 49 (d, 1H), 4 00 (s, 3H), 5 25 (s, 2H), 5 39 (d, 1H), 5 51 (d, 1H), 6 00 (s, 1H), 7 32 (s, 1H), 7 72 (d, 1H), 7 91 (d, 1H), 8 58 (s, 1H).

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8 43, 36 48, 42 51, 50 68, 56 60, 61 42, 73 29, 99 25, 108 68, 113 52, 122 23, 126 33, 129 99, 130 30, 143 79, 144 70, 148 42, 151 18, 153 19, 155 81, 159 20, 172 06.

ІЧ (KBr) 1259, 1503, 1602, 1737.

Композиція 7 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепін[3',4',6,7]-індолізін[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3-хлор-4-метоксианіліну згідно з методом, описаним у стадіях 4і, 4й, і 4к Композиції 4. Жовта тверда речовина, т п > 250°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0 85 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 2 55 (s, 3H), 3 07 (d, 1H), 3 45 (d, 1H), 5 25 (s, 2H), 5 39 (d, 1H), 5 51 (d, 1H), 6 05 (s, 1H), 7 39 (s, 1H), 8 10 (s, 1H), 8 20 (s, 1H), 8 60 (s, 1H).

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8 43, 20 20, 36 47, 42 49, 50 67, 61 41, 73 28, 99 87, 122 82, 126 98, 127 99, 129 60, 130 53, 131 08, 135 64, 136 56, 144 39, 147 11, 153 10, 155 85, 159 18, 172 03.

ІЧ (KBr) 1208, 1479, 1606, 1656, 1724.

Композиція 8 8-етил-2,3,8,9-тетрагідро-8-гідрокси-10Н,12Н-[1,4]діоксин[2,3-*g*]оксепін[3',4',6,7]-індолізін[1,2-*b*]хінолін-10,13(15Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3,4-етилendioксианіліну згідно з методом, описаним у стадіях 4і, 4й, і 4к Композиції 4. Жовта тверда речовина, т п > 250°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0 85 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 07 (d, 1H), 3 47 (d, 1H), 5 25 (s, 2H), 5 39 (d, 1H), 5 51 (d, 1H), 6 05 (s, 1H), 7 39 (s, 1H), 8 15 (q, 1H), 8 25 (q, 1H), 8 68 (s, 1H).

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8 41, 36 45, 42 48, 50 68, 61 40, 73 25, 99 92, 114 44, 115 42, 115 58, 122 96, 125 52, 130 56, 131 46, 144 21, 145 25, 142 36, 153 41, 155 85, 159 15, 172 00.

ІЧ (KBr) 1266, 1512, 1581, 1618, 1751.

Композиція 9 7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-9Н,11Н-[1,3]діоксол[4,5-*g*]оксепін[3',4',6,7]-індолізін[1,2-*b*]хінолін-9,12(14Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3,4-метилendioксианіліну згідно з методом, описаним у стадіях 4і, 4й, і 4к Композиції 4. Кремподібна речовина, т п > 250°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0 85 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 07 (d, 1H), 3 45 (d, 1H), 5 20 (s, 2H), 5 39 (d, 1H), 5 51 (d, 1H), 6 00 (s, 1H), 6 30 (s, 2H), 7 30 (s, 1H), 7 49 (d, 2H), 8 45 (s, 1H).

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8 43, 36 49, 42 56, 50 58, 61 42, 73 31, 98 87, 102 75, 103 33, 104 92, 121 76, 125 74, 128 59, 130 33, 145 08, 146 69, 148 78, 150 19, 151 49, 155 90, 159 24, 172 08.

ІЧ (KBr) 1248, 1459, 1606, 1731.

Композиція 10 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепін[3',4',6,7]-індолізін[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3-хлор-4-метоксианіліну згідно з методом, описаним у стадіях 4і, 4й, і 4к Композиції 4. Біла тверда речовина, т п > 250°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0 85 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 07 (d, 1H), 3 45 (d, 1H), 4 01 (s, 3H), 5 22 (s, 2H), 5 39 (d, 1H), 5 51 (d, 1H), 6 02 (s, 1H), 7 31 (s, 1H), 7 68 (s, 1H), 8 20 (s, 1H), 8 55 (s, 1H).

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8 22, 36 27, 42 30, 50 48, 56 69, 61 23, 73 08, 99 16, 107 44, 122 16, 127 12, 128 12, 129 25, 130 02, 130 53, 143 29, 144 37, 151 12, 153 29, 155 71, 158 98, 171 84.

ІЧ (KBr) 1056, 1256, 1483, 1592, 1657, 1747.

Композиція 11 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепін[3',4',6,7]-індолізін[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 4-метоксианіліну згідно з методом, описаним у стадіях 4і, 4й, і 4к Композиції 4. Жовта тверда речовина, т п > 250°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0 85 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 07 (d, 1H), 3 45 (d, 1H), 3 95 (s, 3H), 5 28 (s, 2H), 5 40 (d, 1H), 5 51 (d, 1H), 6 00 (s, 1H), 7 38 (s, 1H), 7 51 (d, 2H), 8 07 (d, 1H), 8 55 (s, 1H).

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8 45, 36 48, 42 51, 50 64, 55 92, 61 42, 73 33, 99 01, 106 49, 122 02, 123 19, 129 59, 130 20, 130 43, 144 17, 144 94, 150 40, 155 92, 158 31, 159 26, 172 07.

ІЧ (KBr) 1251, 1604, 1655, 1735.

Композиція 12 9,11-дихлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4',6,7]-індолізін[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3,5-дихлораніліну згідно з методом, описаним у стадіях 4і, 4й, і 4к Композиції 4. Жовта тверда речовина, т п > 250°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0 85 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 07 (d, 1H), 3 45 (d, 1H), 5 30 (s, 2H), 5 41 (d, 1H), 5 55 (d, 1H), 6 08 (s, 1H), 7 41 (s, 1H), 8 05 (s, 1H), 8 21

(s, 1H), 8.91 (s, 1H)

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8.39, 36.45, 42.51, 51.03, 61.39, 73.25, 100.62, 123.55, 124.63, 127.60, 128.08, 128.56, 132.06, 132.19, 134.53, 143.77, 148.80, 154.83, 155.82, 159.13, 171.98

<sup>1</sup>H(KBr) 1064, 1275, 1586, 1651, 1743

Композиція 13 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолизин[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Цю сполуку одержують з 3-фтор-4-метиланіліну згідно з методом, описаним у стадіях 4i, 4й, і 4к Композиції 4 Жовта тверда речовина, т п > 250°C

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0.89 (t, 3H), 1.85 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.39 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.61 (s, 1H)

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8.40, 15.14, 36.45, 42.52, 50.60, 61.41, 73.28, 99.71, 112.00, 122.66, 125.38, 127.66, 129.59, 130.28, 144.49, 147.88, 152.88, 155.85, 159.18, 162.25, 172.02

<sup>1</sup>H(KBr) 1054, 1580, 1651, 1760

Композиція 14 5-етил-10-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолизин[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Цю сполуку одержують з 4-фтораніліну згідно з методом, описаним у стадіях 4i, 4й, і 4к Композиції 4 Біла тверда речовина, т п > 250°C

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0.85 (t, 3H), 1.85 (q, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.39 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.80 (q, 1H), 7.99 (q, 1H), 8.23 (q, 1H), 8.68 (s, 1H)

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8.40, 36.46, 42.48, 50.66, 61.41, 73.31, 99.68, 111.83, 122.75, 128.93, 130.93, 131.22, 131.93, 144.46, 145.27, 152.60, 155.89, 159.21, 172.04

<sup>1</sup>H(KBr) 1209, 1589, 1659, 1739

Композиція 15 10-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолизин[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Цю сполуку одержують з 4-хлораніліну згідно з методом, описаним у стадіях 4i, 4й, і 4к Композиції 4 Жовта тверда речовина, т п > 250°C

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0.85 (t, 3H), 1.85 (q, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.39 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8.40, 36.46, 42.47, 50.70, 61.42, 73.31, 100.00, 122.96, 127.31, 127.42, 128.87, 131.11, 132.12, 144.34, 146.53, 153.38, 155.88, 159.20, 172.04

<sup>1</sup>H(KBr) 1069, 1483, 1606, 1741

Композиція 16 9-хлор-5-етил-10-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолизин[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Цю сполуку одержують з 4-хлор-3-фтораніліну згідно з методом, описаним у стадіях 4i, 4й, і 4к Композиції 4 Жовта тверда речовина, т п > 250°C

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 0.85 (t, 3H), 1.85 (q, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.39 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.68 (s, 1H)

ЯМР-<sup>13</sup>C (ДМСО) 8.38, 36.47, 42.58, 50.71, 61.40, 73.26, 99.99, 113.59, 123.09, 124.28, 127.74,

130.64, 131.31, 144.13, 145.08, 153.57, 154.13, 155.84, 156.61, 159.14, 172.00

<sup>1</sup>H(KBr) 1488, 1583, 1655, 1743

Композиція 17 5,12-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолизин[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

17 а 5-фтор-4-метокси-2-пропіоніланілін

Цей продукт одержують згідно з Sugawara T, Toyoda T, Adachi M, Sasakura K, J Am Chem Soc, 100 (1978), p 4842-4852 Краплинами додають трихлорид бору (1M у гептані, 156мл, 156 ммоль), у атмосфері аргону при 0°C до розчину 3-фтор-4-метокси-аніліну (20г, 142 ммоль) у безводному дихлорметані (200мл) Таким чином одержану розжув суспензію перемішують протягом 5 хвилин, потім додають краплинами пропіонітрил (33мл, 420 ммоль), після чого малими частинами трихлорид алюмінію (20,8г, 156 ммоль) Реакційне середовище нагрівають при дефлегмації протягом 3 годин, охолоджують до 0°C, гідролізують, обережно додаючи 2N соляну кислоту (100мл), потім нагрівають при дефлегмації протягом 45 хвилин Після охолодження до 0°C одержують осад, який відфільтровують, промивають дихлорметаном, потім переносять у воду (300мл) Водну фазу заплугують до лужного pH, екстрагують дихлорметаном, потім етилацетатом Органічну фазу висушують (MgSO<sub>4</sub>), потім випаровують для одержання сирого продукту, який очищують копоночною хроматографією (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/nPt 1/99—20/80) Одержують 15,3г жовтої твердої речовини

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1.20 (t, 3H), 2.92 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.2 (s, 2H), 6.40 (d, 2H), 7.32 (d, 2H)

<sup>1</sup>H(KBr) 857, 1148, 1240, 1561, 1583, 1682

17 б Етил 4-етил-7-фтор-2-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксилат

Розчин хлориду етилмалонілу (12,9мл, 100 ммоль) у безводному ацетонітрилі (30мл) додають краплинами, у атмосфері аргону і при 0°C до розчину 5-фтор-4-метокси-2-пропіоніланіліну (15,3г, 77,5 ммоль) і триетиламіну (13.9мл, 100 ммоль) у безводному ацетонітрилі (110мл) Реакційне середовище залишають нагріватися до температури оточуючого середовища, розчин етилату натрію (одержаний додаванням 1,8г, 78 ммоль натрію у 80мл етанолу) додають краплинами і у атмосфері аргону, потім реакційне середовище залишають при перемішуванні протягом 12 годин при температурі оточуючого середовища Реакційну суміш додають до льодяної води (100мл) і проводять перемішування протягом двох годин, потім осад відфільтровують і промивають водою, етанолом і етером Одержують 19,4г білої твердої речовини

ЯМР-<sup>1</sup>H (ДМСО) 1.25 (m, 6H), 2.78 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 11.93 (s, 1H)

<sup>1</sup>H(KBr) 786, 1083, 1410, 1521, 1644, 1725

17 в Етил 2-хлор-4-етил-7-фтор-6-метокси-3-хінолінкарбоксилат

Суспензію етил 4-етил-7-фтор-2-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату (19,4г, 0,068 моль) у фосфорилхлориді (243мл) нагрівають при дефлегмації протягом 6 годин Фосфорилхлорид відганяють Реакційну суміш декантують у льодяній воді, потім переносять у дихлорметан для роз-

чинення Органічну фазу промивають водою, потім насиченим розчином хлориду натрію Органічну фазу висушують над сульфатом магнію і розчинник випаровують Залишок суспендують у етері і неперетворений початковий продукт (4г) відфільтровують Фільтрат випаровують і залишок очищують колоночною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{AcOEt/Hpt}$  5/95—20/80)

Одержують 10,9г білої твердої речовини

ЯМР- $^1\text{H}$  (ДМСО) 1 30 (t, 3H), 1 39 (t, 3H), 3 08 (q, 2H), 4 09 (s, 3H), 4 49 (q, 2H), 7 64 (d, 2H), 7 86 (d, 2H)

$^{13}\text{C}$ (KBr) 865, 1016, 1082, 1190, 1224, 1253, 1272, 1508, 1571, 1732

17 г 2-хлор-4-етил-7-фтор-6-метокси-3-хінолінметанол

Розчин етил 2-хлор-4-етил-7-фтор-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату (10,8г, 35 ммоль) у безводному дихлорметані (200мл) обробляють краплями при температурі оточуючого середовища у інертній атмосфері гібридом дізобутилалюмінію (1М у дихлорметані, 65мл, 65 ммоль), потім нагрівають при 40°C протягом 4 годин Після охолодження до 0°C обережно додають 20%-й водний розчин солі Рошелле (Rochele) (105мл) і дихлорметан (200мл), реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого декантують і промивають тричі водою Органічну фазу висушують над сульфатом магнію і розчинник випаровують Залишок очищують колоночною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{AcOEt/Hpt}$  5/95—50/50) Одержують 6г білої твердої речовини

ЯМР- $^1\text{H}$  (ДМСО) 1 28 (t, 3H), 3 25 (q, 2H), 4 04 (s, 3H), 4 77 (d, 2H), 5 27 (t, 1H), 7 55 (d, 2H), 7 73 (d, 2H)

$^{13}\text{C}$ (KBr) 840, 864, 1023, 1232, 1267, 1317, 1444, 1511, 1569

17 д 5,12-діетил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7]індопизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

2-хлор-4-етил-7-фтор-6-метокси-3-хінолінметанол з'єднують зі сполукою (М), яка описана у стадії 4 й Композиції 4 Створений продукт циклізують згідно з методом, описаним у стадії 4 к Одержують жовту тверду речовину, т п > 275°C

ЯМР- $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ) 1 07 (m, 3H), 1 62 (m, 3H), 2 27 (m, 2H), 3 44 (d, 1H), 3 54 (m, 2H), 3 91 (d, 1H), 4 25 (s, 3H), 5 60 (d, 1H), 5 74 (s, 2H), 5 98 (d, 1H), 7 85 (m, 1H), 8 16 (m, 1H), 8 31 (s, 1H)

ЯМР- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ) 9 03, 14 20, 26 68, 38 77, 43 98, 53 79, 58 27, 64 73, 77 93, 106 85, 109 24, 110 15, 128 99, 129 20, 131 61, 137 32, 141 23, 144 13, 154 79, 158 32, 160 25, 160 81, 179 30

$^{13}\text{C}$ (KBr) 1013, 1068, 1265, 1466, 1514, 1601, 1655, 1748

Композиція 18 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-метил-1Н-оксепін[3',4' 6,7]індопизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Спосіб, описаний у Прикладах 17 б, 17 в і 17 г, застосовують до 2-ацетиланліну для того, щоб одержати 2-хлор-4-метил-3-хінолінметанол Останній з'єднують зі сполукою (М), як описані у стадії 4 й Композиції 4 Створений продукт циклізують згідно зі способом, описаним у стадії 4 к Одержують жовту тверду речовину, т п > 260°C

ЯМР- $^1\text{H}$  (ДМСО) 0 87 (t, 3H), 1 87 (q, 2H), 2 78 (s, 3H), 2 80 (d, 1H), 3 55 (d, 1H), 5 27 (s, 2H), 5 42 (d, 1H), 5 52 (d, 1H), 6 04 (s, 1H), 7 39 (s, 1H), 7 75 (t, 1H), 7 88 (t, 1H), 8 13 (d, 1H), 8 25 (d, 1H)

ЯМР- $^{13}\text{C}$  (ДМСО) 8 23, 36 26, 42 36, 62 00, 73 11, 78 65, 79 13, 79 25, 99 52, 122 36, 124 30, 127 67, 129 54, 129 55, 129 56, 140 11, 145 06, 148 07, 152 00, 155 79, 159 09, 171 89

$^{13}\text{C}$ (KBr) 1649, 1751, 3404

Композиція 19 10-бензилокси-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7]індопизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Спосіб, наведений у стадії 4 і, застосовують до 3-фтор-4-метокси-ацетанліду для того, щоб одержати 2-хлор-7-фтор-6-метокси-хінолін-3-карбальдегід, який обробляють надлишком трибромиду бору у дихлорметані при температурі оточуючого середовища протягом 24 годин Одержують 2-хлор-7-фтор-6-гідрокси-хінолін-3-карбальдегід, який є О-бензилованим у диметилформаміді у присутності бензилброміду і карбонату калію для того, щоб одержати 6-бензилокси-2-хлор-7-фтор-хінолін-3-карбальдегід, який відновлюють боргібридом натрію у метанолі для того, щоб одержати відповідний хінолінметанол Останній сполучають зі сполукою (М), як описано у стадії 4 й Композиції 4

Створений продукт циклізують згідно зі способом, описаним у стадії 4 к Одержують жовту тверду речовину, т п > 275°C

ЯМР- $^1\text{H}$  (ДМСО) 0 86 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 05 (d, 1H), 5 25 (s, 2H), 5 37 (s, 2H), 5 45 (dd, 2H), 6 05 (s, 1H), 7 4-7 6 (m, 5H), 7 88 (d, 1H), 7 95 (d, 1H), 8 56 (s, 1H)

Композиція 20 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7]індопизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Сполуку Композиції 19 (0,79 ммоль), розчинену у трифтороцтовій кислоті (15мл), обробляють воднем, використовуючи 10% паладій на вугіллі (60мг) Одержують жовту тверду речовину, т п > 275°C

ЯМР- $^1\text{H}$  (ДМСО) 0 86 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 05 (d, 1H), 5 25 (s, 2H), 5 37 (s, 2H), 5 45 (dd, 2H), 6 05 (s, 1H), 7 8 (d, 1H), 7 90 (d, 1H), 8 56 (s, 1H)

Вищезгадані композиції слугуватимуть, як основа для опису винаходу наступними прикладами

#### ПРИКЛАД 1

5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-(2-аміно-1-оксоетокси)-1Н-оксепін[3',4' 6,7]індопизин[1,2-и]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

а гідрохлорид 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-(2-(трет-бутилоксикарбоніл-аміно)-1-оксоетокси)-1Н-оксепін[3',4' 6,7]індопизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону

Суміш 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепін[3',4' 6,7]індопизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону (200мг, 0,526 ммоль, одержаний згідно з Композицією 4), N-Вос-гліцин (185мг, 1,051 ммоль) і каталітичну кількість 4-диметиламінопридину (20мг) у безводному придині (10мл) обробляють при 0°C і у атмосфері аргону дициклогексилкарбодімідом (239мг, 1,16 ммоль), потім перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 48 годин Леткі речовини відганяють у вакуумі і залишок хромато-

рафують ( $\text{SiO}_2$ , 1%-й метанол у хлороформі) для того, щоб одержати бажаний проміжний продукт (40 мг, 14%), жовту тверду речовину

ЯМР- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1 20 (t, 3H), 1 38 (s, 9H), 1 40-1 70 (m, 2H), 3 10 (d, 1H), 4 00 (d, 2H), 4 30 (d, 1H), 5 00 (t, 1H), 5 20 (s, 2H), 5 30-5 90 (dd, 2H), 7 20 (s, 1H), 7 50-8 10 (m, 2H), 8 30 (s, 1H)

б 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-(2-аміно-1-оксоетокси)-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон, гідрохлорид

Проміжний продукт, одержаний вище (40 мг, 0,072 ммоль) у розчині дихлорметану (10 мл) зберігають при  $0^\circ\text{C}$  і додають краплями диоксан, насичений хлоридом водню (8 мл). Таким чином створену жовту суспензію перемішують протягом 2 годин, потім леткі речовини відганяють у вакуумі. Залишок, перенесений у воду (5 мл), промивають дихлорметаном (3 x 30 мл). Водну фазу заморожують і ліофілізують для того, щоб одержати передбачувану сіль, гіроскопічну жовту тверду речовину (20 мг, 50%)

ЯМР- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1 00 (t, 3H), 2 15 (m, 1H), 2 30 (m, 1H), 3 60 (d, 1H), 3 90 (d, 1H), 4 15 (s, 2H), 5 10 (s, 2H), 5 40 (d, 1H), 5 70 (d, 2H), 7 40 (s, 1H), 7 80 (m, 2H), 8 50 (s, 1H)

#### ПРИКЛАД 2

5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-(2-аміно-1-оксопропокси)-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

До 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діону застосовують спосіб Прикладу 1, використовуючи N-Вос-b-аланін замість N-Вос-глутину, потім Вос протектор таким чином одержаного проміжного продукту відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою у дихлорметані. Леткі речовини випаровують у вакуумі і залишок переносять у дихлорметан. Створений розчин промивають розведеним бікарбонатом, висушують і випаровують. Одержують жовту тверду речовину

Застосовуючи способи Прикладів 1 і 2 до інших сполук, одержують такі самі результати. Таким чином, цілий клас аналогів камптотецину доступний у формі "проліків",

#### ПРИКЛАД 3

1,8-діетил-8,9-дигідро-8-гідрокси-2H,10H,12H-[1,3]оксазін[5,6-ф]оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-10,13(15H)-діон

Суспензію 5-етил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діону (84 мг, одержану згідно з Композицією 5) у оцтовій кислоті (2,5 мл) обробляють 1,3,5-триетилгексагідротриазином (0,5 мл). Реакційну суміш перемішують при  $70^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, потім випаровують у вакуумі. Залишок переносять у етанол, фільтрують і промивають етером. Одержують тверду речовину, т п  $> 275^\circ\text{C}$

ЯМР- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ ) 0 87 (t, 3H), 1 50 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 2 77 (q, 2H), 3 05 (d, 1H), 3 47 (d, 1H), 4 37 (s, 2H), 5 00 (s, 2H), 5 22 (s, 2H), 5 45 (dd, 2H), 6 00 (s, 1H), 7 34 (s, 1H), 7 36 (d, 1H), 7 93 (d, 1H), 8 53 (s, 1H)

ЯМР- $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}$ ) 8 46, 13 48, 36 46, 42 49, 45 49, 46 44, 50 75, 61 43, 73 33, 82 06, 99 02, 112 90, 122 00, 122 98, 125 42, 127 04, 129 04, 130 20, 144 09, 144 97, 149 87, 152 92, 155 98,

172 07

$^{14}\text{C}(\text{KBr})$  1045, 1215, 1502, 1604, 1657, 1722

#### ПРИКЛАД 4

8-Етил-8,9-дигідро-8-гідрокси-1-метил-2H,10H,12H-[1,3]оксазін[5,6-ф]оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-10,13(15H)-діон

Суспензію 5-етил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діону (200 мг, одержаний згідно з Композицією 5) у оцтовій кислоті (5 мл) обробляють гексагідро-1,3,5-триметилтриазином (110 мг). Реакційну суміш перемішують при  $70^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, потім випаровують у вакуумі. Залишок переносять у етанол, фільтрують і промивають етером. Одержують тверду речовину, т п  $> 275^\circ\text{C}$

ЯМР- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ ) 0 87 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 04 (d, 1H), 3 48 (d, 1H), 4 33 (s, 2H), 4 93 (s, 2H), 5 28 (s, 2H), 5 45 (dd, 2H), 6 01 (s, 1H), 7 35 (s, 1H), 7 38 (d, 1H), 7 94 (d, 1H), 8 49 (s, 1H)

ЯМР- $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}$ ) 8 46, 36 43, 37 85, 42 55, 48 68, 50 79, 61 43, 73 35, 83 82, 99 04, 112 49, 122 04, 123 00, 125 46, 127 14, 129 07, 130 27, 144 99, 149 95, 152 46, 155 99, 172 09

$^{14}\text{C}(\text{KBr})$  1047, 1058, 1219, 1248, 1295, 1439, 1504, 1604, 1655, 1735

#### ПРИКЛАД 5

8-етил-8,9-дигідро-8-гідрокси-1-бензил-2H,10H,12H-[1,3]оксазін[5,6-ф]оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-10,13(15H)-діон

Суспензію 5-етил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діону (200 мг, одержану згідно з Композицією 5) у оцтовій кислоті (5 мл) обробляють 1,3,5-трибензилгексагідротриазином (285 мг). Реакційну суміш перемішують при  $70^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, потім випаровують у вакуумі. Залишок переносять у етанол, фільтрують і промивають етером. Одержують тверду речовину, т п  $> 275^\circ\text{C}$

ЯМР- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ ) 0 85 (t, 3H), 1 85 (q, 2H), 3 05 (d, 1H), 3 47 (d, 1H), 3 96 (s, 2H), 4 33 (s, 2H), 5 04 (s, 2H), 5 17 (s, 2H), 5 44 (dd, 2H), 6 01 (s, 1H), 7 38 (m, 6H), 7 42 (d, 1H), 7 97 (d, 1H), 8 42 (s, 1H)

ЯМР- $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}$ ) 8 42, 19 96, 36 45, 42 51, 46 36, 50 78, 55 38, 61 39, 73 31, 99 00, 112 55, 122 01, 123 08, 125 38, 127 09, 127 47, 128 70, 129 14, 130 35, 128 40, 139 19, 144 18, 149 99, 152 84, 155 92, 159 24, 172 05

$^{14}\text{C}(\text{KBr})$  1056, 1205, 1225, 1248, 1504, 1535, 1599, 1655, 1726

#### ПРИКЛАД 6

8-етил-8,9-дигідро-4-фтор-8-гідрокси-1-бензил-2H,10H,12H-[1,3]оксазін[5,6-ф]оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-10,13(15H)-діон

Суспензію 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1H-оксепін[3',4' 6,7]індолізін[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діону (200 мг, одержану згідно з Композицією 20) у оцтовій кислоті (5 мл) обробляють 1,3,5-трибензилгексагідротриазином (285 мг). Реакційну суміш перемішують при  $70^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, потім випаровують у вакуумі. Залишок переносять у етанол, фільтрують і промивають етером. Одержують тверду речовину, т п  $> 250^\circ\text{C}$



ЯМР- $^1\text{H}$  (DMSO) 0.85 (t, 3H), 1.85 (q, 2H), 3.05 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.20 (s, 4H), 5.45 (dd, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.40 (s, 7H), 7.90 (d, 1H), 8.45 (s, 1H)

$^{13}\text{C}$ (KBr) 124.8, 145.1, 150.01, 159.8, 165.7, 172.7

Фармакологічне вивчення продуктів згідно з винаходом

Тест на активність розкручування ДНК топоізомеразою 1

Всі реакції проводять у 20мкл реакційному буфері, що складається з 50мМ Трис-НСІ (рН 7,5), 50мМ КСІ, 0,5мМ дитіотрептолу, 10мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,1мМ етилдіамінтетраоцтової кислоти (EDTA), 30мкг/мл бичачого сировоткового альбуміну і 300нг суперспіралізованої рUC19 (Pharmacia Biotech, Orsay, France) з або без тестової сполуки у визначених концентраціях. Всі тестові сполуки першопочатково розчиняють у диметилсульфоксиді (ДМСО) або у воді для водорозчинних сполук, інші розведення проводять у дистильованій воді. Остаточна концентрація ДМСО не перевищує 1% (по масі). Реакцію ініціюють додаванням одиниці ДНК топоізомерази 1 з очищеного тимусу теляти (Life Technologies/Gibco-BRL, Paisley, United Kingdom) так, щоб реакція закінчилася за 15 хвилин при 37°C. Реакцію зупиняють додаванням 3мкл суміші, що містить 1% додецилсульфат натрію при 1%, 20мМ EDTA і 500мкг/мл протеїнази К

(Boehringer Mannheim, Meylan, France). Після додаткової інкубації 30 хвилин при 37°C до зразків додавали 2мкл буферу для завантаження, що містить 10мМ  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,3% бромфенол синій та 16% Ficoll, які піддавали електрофорезу у 1,2% агарозному гелі при 1В/см протягом 20 годин у буфері, що містить 36мМ Трис-НСІ при рН 7,8, 30мМ  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 1мМ EDTA і 2мкг/мл хлорхіну. Гелі забарвлювали 2мкг/мл етідійбромом, фотографували при ультрафіолетовому світлі при 312нм камерою з приладом з зарядовим зв'язком і інтенсивність флуоресценції вимірювали, використовуючи відеоаналізатор bioProfil (Vilber Lourmat, Lyon, France) із зображенням для визначення відсотку розкрученої ДНК.

У кожному досліді суперспіралізовану плазмідну ДНК інкубували одну або з топоізомеразою 1. Реакція триває 15 хвилин. Для кожної тестової сполуки або контролю (один розчинник є контролем), суперспіралізовану плазмідну ДНК інкубують у присутності щонайбільшої концентрації, вибраної для тестової сполуки, або контролю без ферменту або у присутності тестової сполуки, у діапазоні концентрацій 1мкМ—200мкМ або контролю у присутності ферментів. Як наведено у Таблиці 1, в Прикладах 3—6 відбувається інгібування активності розкручування топоізомеразою 1 залежно від концентрації.

ТАБЛИЦЯ 1

	Мікромольна концентрація			
	10	50	100	200
Приклади				
Камптотетин	88,7	62,4	52,9	46,9
3	79,7	46,9	33,5	23,2
4	86,2	32,7	35,1	32,1
5	56,2	30,4	28,0	24,2
6	55,6	39,9	38,9	30,0