



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51666 (13) C2

(51) 6 C07D491/22, A61K31/47

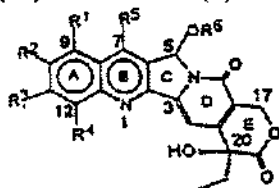
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНАЛОГИ 20(S)-КАМПТОТЕЦИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ, ЛЕЙКОЗУ АБО СТАНІВ ПОВ'ЯЗАНИХ З ВІЛ

1

2

- (21) 98031174  
 (22) 22 04 1997  
 (24) 16 12 2002  
 (86) PCT/US97/06962, 22 04 1997  
 (31) 08/655,258  
 (32) 05 08 1996  
 (33) US  
 (31) 08/655,259  
 (32) 05 06 1996  
 (33) US  
 (31) 08/771,391  
 (32) 19 12 1996  
 (33) US  
 (46) 16 12 2002, Бюл. №12, 2002р  
 (72) Дуввурі Субрахманян, IN, Акелла Венкатесварлу, IN, Ведупа Шарма Манохара, IN, Мадабхуші Шобха, IN, Чінтакунта Вамсі Кришна, IN, Тхунгатхуртхі Састрі В р с, IN  
 (73) ДР РЕДДІ'З РІСЕРЧ ФАУНДЕЙШН, IN, РЕДДІ-КЕМІНОР ІНК, US  
 (56) EP 0074256 16 03 83  
 (57) 1 Аналоги 20(S)-камптотецину формули 1



1

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , і  $R^4$  незалежно означають водень або вибрані з групи, яка складається з гідрокси, нижчого алкокси, нижчого алканолу, нітро, ціано, галогену, карбокси, карбонілокси, аміно, заміщеного аміно, де аміногрупа є моно або дизаміщеною, в якій замісники вибрані з алкилу, галогеналкилу, бензилу, бензоїлу, карбоксилу, амідю або алкіламіно, нижчого алкилу або заміщеного нижчого алкилу, в якому замісники вибрані з гідроксилу, галогеналкилу, бензилу, алкокси, бензилокси, ціано, нітро, аміно або алкіламіно, кожен із  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є різними, за винятком, коли кожен із  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є воднем, або  $R^2$  і  $R^3$  разом означають  $-O-(CH_2)_n-O-$ , де  $n=1$  або 2,

$R^5$  означає водень, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, де замісник вибраний з гідроксилу, галогену, бензилокси, карбоксилу, амідю або аміно, де аміногрупа є моно або дизаміщеною, в якій заміс-

ники вибрані з алкилу, галогеналкилу, бензилу, бензоїлу, коли аміногрупа є дизаміщеною, замісники є незалежними або об'єднаними разом з утворенням циклічного кільця, яке має 5 або 6 кільцевих атомів, і кільцевими атомами є атоми вуглецю, атом азоту і один або два гетероатоми, вибрані з азоту, кисню або сірки, або нижчий арилалкіл, де арильною групою є феніл, біфеніл або нафтил, і  $R^6$  означає водень, феніл або бензил, де фенільна група може бути незаміщеною або заміщеною одним, двома, трьома замісниками, вибраними з галогену, нижчого алкокси, ціано, нітро, нижчого алкилу, аміно, заміщеного аміно, де аміногрупа є моно або дизаміщеною, в якій замісниками є нижчі алкільні групи, циклоалкіл або циклоалкіл нижчого алкилу, де циклічне ядро містить від 3 до 7 атомів кільця, всі з яких є атомами вуглецю, нижчі алкільні групи, заміщені гетероциклічними ядрами, які містять від 3 до 7 атомів кільця, які є атомами вуглецю і одним або двома гетероатомами, вибраними з кисню, азоту і сірки, нижчий алканол, бензоїл, в якому фенільна група може бути незаміщеною або заміщеною, коли фенільна група заміщена, замісник вибраний з нижчого алкилу, галогеналкилу, галогену, нижчого алкокси, тіоалкокси, ціано, нітро, амідю, аміно або алкіламіно, нижчий алкеніл, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, заміщений нижчий алкеніл, заміщений нижчий алканол, в яких замісники вибрані з галогену, гідрокси, алкокси, арилокси, тіо, тіоалкилу, тіоарилу, арилу, де арильна група вибрана з фенілу, біфенілу або нафтилу, гетероарилу, де гетероарил вибраний з піридилу, хіноліну, ізохіноліну, індолу, піролу, фурану, бензофурану, тіофену, піримідину, тiazолу і імідазолу, карбокси, ціано, нітро, амідю або аміно, в якому аміногрупа може бути незаміщеною або моно або дизаміщеною, в якій замісники вибрані з гідроксилу, алкилу, галогеналкилу, бензилу, бензоїлу, алкокси, карбоксилу, амідю, аміно або алкіламіно, коли аміногрупа є дизаміщеною, замісники є незалежними або об'єднані з утворенням циклічного кільця, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, кільцевими атомами є атоми вуглецю, атом азоту і один або два гетероатоми, вибрані з азоту, кисню або сірки, за умови, що (I) коли  $R^1$  є метокси,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (II) коли  $R^2$  є гідро-

(13) C2

(11) 51666

(19) UA

кси, нижчий алкокси, нітро, аміно, алкламіно, ациламіно або галоген,  $R^6$  не є воднем, нижчою алкільною групою або алканоліом, (III) коли  $R^5$  є нижчий алкіл, нижчий арилалкіл, де арильна група представляє феніл, біфеніл або нафтил,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$  або  $CH_2OR''$ , де  $R''$  представляє нижчу алкільну або ацильну групу,  $R^6$  не є воднем, нижчою алкільною групою або алканоліом, (IV) коли  $R^1$  представляє метоксигрупу,  $R^2$  представляє гідрокси, нижчий алкокси, нітро, аміно, алкламіно, ациламіно або галоген,  $R^5$  представляє нижчий алкіл, нижчий арилалкіл  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$ ,  $CH_2R''$ , де  $R''$  представляє нижчу алкільну або ацильну групу,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, або (V) коли  $R^1 - R^5$  представляють водень,  $R^6$  не є воднем, нижчою алкільною групою, алканоліом або бензиліом

2 Сполука згідно з п 1, де нижчим алкілом є ( $C_1 - C_8$ ) алкіл, нижчим алкенілом є ( $C_2 - C_8$ ) алкеніл, і нижчим алкокси є ( $C_1 - C_8$ ) алкокси

3 Сполука згідно з п 1, вибрана із

5-трифторетокси-CPT,  
9-нітро-10-гідрокси-5-(2'-метоксіетокси)-CPT,  
9-нітро-5-(2'-метоксіетокси)-CPT,  
9-гідрокси-5-етокси-CPT,  
9-нітро-5-етокси-CPT,  
9-нітро-5-гідрокси-CPT,  
7-етил-5-хлоретокси-CPT,  
5-(2'-гідроксіетокси)-CPT,  
10-гідрокси-5-(2'-гідроксіетокси)-CPT,  
7-етил-10-гідрокси-5-(2'-гідроксіетокси)-CPT,  
9-нітро-5-фторетокси-CPT,  
10-гідрокси-5-трифторетокси-CPT,  
7-етил-10-гідрокси-5-трифторетокси-CPT,  
7-етил-5-піролідіноетокси-CPT,  
7-етил-5-диметиламінопропокси-CPT,  
7-етил-10-гідрокси-5-фторетокси-CPT,  
5-(2'-гідроксіетокси)-7-етил-CPT,  
5-(2'-метоксіетокси)-CPT,  
де CPT означає 20(S)-камптотецин

4 Сполука формули 1 згідно з будь-яким із пп 1 - 3, де  $R^1 - R^6$  мають значення, вказані в будь-якому з пп 1-3, у вигляді суміші двох діастереомерів, де вказані діастереомери мають конфігурації 20 (S), 5 (R) і 20 (S), 5 (S)

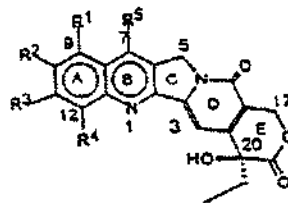
5 Сполуки формули 1 згідно з будь-яким із пп 1 - 3, в яких кожен із діастереомерів, що має конфігурації 20 (S), 5 (R) і 20 (S), 5 (S) у вигляді окремого ізомера, по суті вільні від другого ізомера, де  $R^1 - R^6$  мають значення, вказані в пп 1-3

6 Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість сполуки формули 1, вказану в будь-якому з пп 1 - 5, або її похідної і фармацевтично прийнятний нетоксичний ексципієнт, розріджувач або розчинник

7 Сполука згідно з будь-яким з пп 1 - 5, яка використовується при одержанні лікарського засобу для лікування раку, лейкозу або станів, пов'язаних з ВІЛ

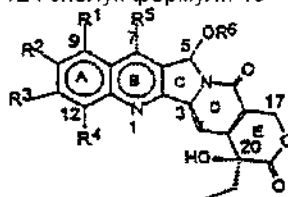
8 Спосіб одержання сполук формули 1, що включає стадії

(I) взаємодії сполук формули 2

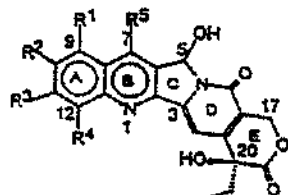


2

де  $R^1 - R^5$  мають значення, вказані в п 1, в присутності кислоти, вибраної із неорганічної кислоти або кислот Льюїса, і солі запису (III), із сполукою, що має формулу  $R^6-OH$ , де  $R^6$  означає нижчий алкіл, нижчий алкеніл, ( $C_3 - C_7$ )-циклоалкіл, галогеналкіл або гідроксіалкіл, з одержанням сполук формули 12 і сполук формули 13



12



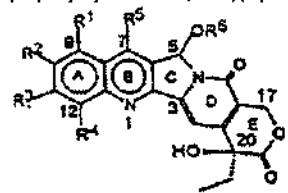
13

де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  мають значення, вказані в п 1, необов'язково,

(II) розділення сполук формул 12 і 13, отриманих на стадії (I), необов'язково,

(III) гідроліз сполук формули 12 з одержанням додаткової кількості сполук формули 13 і, необов'язково,

(IV) взаємодії сполуки формули 13 в присутності кислоти, вибраної з неорганічної кислоти, кислот Льюїса або органічних кислот, зі сполукою, що має формулу  $R^6-OH$ , з одержанням сполук формули 1

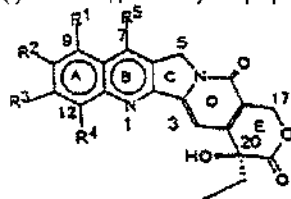


де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  мають значення, вказані в п 1, і  $R^6$  означає водень, феніл або бензил, де фенільна група може бути незамщеною або замщеною одним, двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, нижчого алкокси, ціано, нітро, нижчого алкілу, аміно або замщеного аміно, де аміногрупа є моно або дизамщеною, в якій замісниками є нижчі алкільні групи, циклоалкіл або циклоалкіл нижчий алкіл, де циклічне кільце містить від 3 до 7 атомів кільця, всі з яких є атомами вуглецю, нижчі алкільні групи, замщені гетероциклічними кільцями, що містять від 5 до 7 атомів кільця, які є атомами вуглецю і одним або двома гетероатомами, вибраними з кисню, азоту і сірки, нижчий алканолі, бензолі, в якому фенільна група може бути незамщеною або замщеною, коли фенільна група замщена, замісник вибраний з нижчого алкілу, галогеналкілу, галогену, нижчого алкокси, тіоалко-

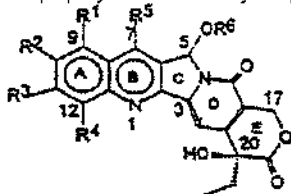
кси, ціано, нітро, амід, аміно або алкіламіно, нижчий алкеніл, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, заміщений нижчий алкеніл, заміщений нижчий алканол, в яких замісники вибрані із галогену, гідрокси, алкокси, арилокси, тіо, тіоалкілу, тіоарилу, арилу, де арильна група вибрана з фенілу, біфенілу або нафтілу, гетероарилу, де гетероарил вибраний з піридилу, хіноліну, ізохіноліну, індолу, піролу, фурану бензофурану, тіофену, піримідину, тiazолу та імідазолу, карбокси, ціано, нітро, амід або аміно, в якому аміногрупа може бути незаміщеною або моно або дизаміщеною, в якій замісники вибрані з гідрокси, алкілу, галогеналкілу, бензилу, бензоїлу, алкокси, карбоксилу, амід, аміно або алкіламіно, коли аміногрупа є дизаміщеною, замісники є незалежними або об'єднані з утворенням циклічного кільця, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, кільцевими атомами є атоми вуглецю, атом азоту і один або два гетероатом, вибрані з азоту, кисню або сірки, за умови, що (I) коли  $R^1$  є метокси,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (II) коли  $R^2$  є гідрокси, нижчий алкокси, нітро, аміно, алкіламіно, ациламіно або галоген,  $R^6$  не є воднем, нижчою алкільною групою або алканолем, (III) коли  $R^5$  означає нижчий алкіл, нижчий аралкіл, де арильна група представляє феніл, біфеніл або нафтил,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$ ,  $CH_2OR''$ , де  $R''$  означає нижчу алкільну або ацильну групу,  $R^6$  не є воднем, нижчою алкільною групою або алканолем, (IV) коли  $R^1$  означає метоксигрупу,  $R^2$  означає гідрокси, нижчий алкокси, нітро, аміно, алкіламіно, ациламіно або галоген,  $R^5$  означає нижчий алкіл, нижчий аралкіл,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$ ,  $CH_2OR''$ , де  $R''$  означає нижчу алкільну або ацильну групу,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, або (V) коли  $R^1-R^5$  означає водень,  $R^6$  не є воднем, нижчою алкільною групою, алканолем або бензилом

9 Спосіб згідно з п. 8 одержання сполуки формули 1, де  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  означає атоми водню,  $R^2$  означає гідроксильну групу, і  $R^6$  означає трифторетильну групу, що включає стадії

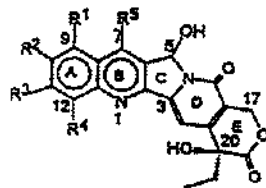
(I) взаємодії сполуки формули 2



де  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  означають водень,  $R^2$  означає гідроксильну групу, в присутності концентрованої сірчаної кислоти і тригідрату хлориду заліза (III), з етанолом, і нагрівання суміші в умовах кип'ятіння зі зворотним холодильником з одержанням сполуки формули 12 і сполуки формули 13



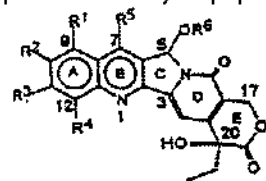
12



13

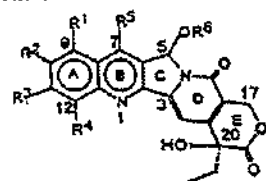
де  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  означають водень,  $R^2$  означає гідроксильну групу, і  $R^6$  означає етильну групу, (II) розділення сполук формул 12 і 13, одержаних на стадії (I),

(III) гідролізу сполуки формули 12 шляхом розчинення у водному етанолі і кип'ятіння зі зворотним холодильником з хлороводною кислотою з одержанням додаткової кількості сполуки формули 13, (IV) взаємодії сполуки формули 13 в присутності концентрованої сірчаної кислоти з трифторетанолом, розчиненим у розчиннику дихлоретані, з одержанням сполуки формули 1



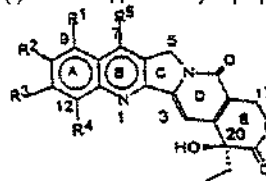
де  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  означають водень,  $R^2$  означає гідроксильну групу, і  $R^6$  означає трифторетильну групу

10 Спосіб одержання згідно з п. 8 сполук формули 1

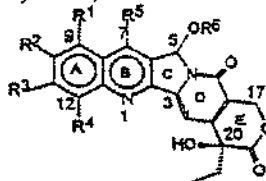


де  $R^6$  означає водень або нижчий алкіл,  $R^1$  означає водень або метокси,  $R^2$  означає водень, гідрокси, нижчий алкокси, ацилокси,  $SH$ , тіоалкіл, тіоацил, нітро, аміно, алкіламіно, ациламіно або галоген,  $R^3$  і  $R^4$  означають водень, і  $R^5$  означає водень, нижчий алкіл, нижчий аралкіл,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$  або  $CH_2OR'$ , де  $R'$  означає нижчу алкільну або ацильну групу, що включає стадії

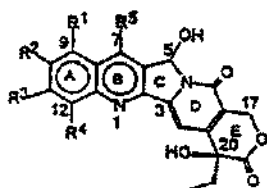
(I) взаємодії сполук формули 2



де  $R^1-R^5$  мають вказані вище значення, в присутності кислоти, вибраної з неорганічних кислот або кислот Льюїса, і солей заліза (III) із сполукою формули  $R^2-OH$ , де  $R^6$  означає нижчі алкільні групи, для одержання сполук формули 12 і сполук формули 13,



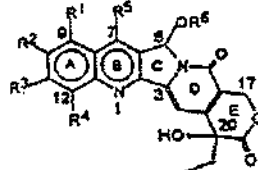
12



13

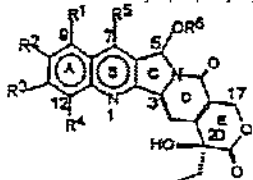
де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  мають вказані вище значення,  
(II) розділення сполук формул 12 і 13, одержаних на стадії (I),  
(III) гідролізу сполук формули 12 з одержанням додаткової кількості сполук формули 13, і, необов'язково,  
(IV) взаємодії сполуки формули 13 в присутності кислоти, вибраної з органічної кислоти, неорганіч-

них кислот або кислот Льюїса, зі сполукою, що має формулу  $R^6-OH$ , з одержанням сполук формули 1



де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  мають вказані вище значення і  $R^6$  означає нижчу алкільну групу  
11 Спосіб згідно з пп 8 або 10, де сіллю заліза (III) є хлорид заліза (3)  
12 Спосіб лікування раку, лейкозу або станів, пов'язаних з ВІЛ, який передбачає введення сполуки згідно з будь-яким із пп 1 - 5

Цей винахід стосується нових водорозчинних (С-циклічних) аналогів 20(S)-камптотецину, що містять циклічну систему з атомів вуглецю, які мають загальну формулу 1

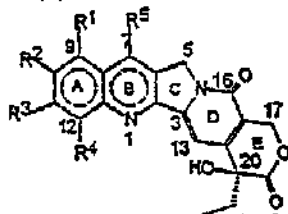


1

В наведений вище формулі 1  $R^1, R^2, R^3, R^4$  є, незалежно, однаковими або різними й представляють водень, гідрокси, арилокси, нижчий алкокси, нижчий алканол, нітро, ціано, галоген, карбокси, карбонілокси, аміно, заміщений аміно, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, або  $R^2$  і  $R^3$  разом представляють  $-O-(CH_2)_n-O-$ , де  $n = 1$  або  $2$ ,  $R^5$  представляє водень, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, нижчий арилалкіл, гідроксиметил, карбоксиметил, амінометил, заміщений амінометил, де аміногрупа може бути моно- або дизаміщеною, і в якій обидва замісники є незалежними або об'єднані з утворенням циклічної ядерної системи в цілому з 5-6 атомів, що містить атоми вуглецю і, необов'язково, один або два гетероатоми, обраних з кисню, азоту або сірки, і  $R^6$  представляє водень, феніл або бензил, де фенільна група може бути незаміщеною або з моно-, ди- або тризамісниками, які можуть бути обрані з галогену, гідрокси, нижчого алкокси, ціано, карбоксилу, нітро, аміно або заміщеного аміно, нижчого алкілу, заміщеного нижчого алкілу, циклоалкіл або циклоалкіл нижчого алкілу, де циклічне кільце представляє 3-7-членну кільцеву систему, що містить тільки атоми вуглецю, нижчі алкільні групи, які заміщені гетероциклічними ядрами, де гетероциклічна ядерна система містить, в цілому, 3-7 атомів, причому гетероциклічні ядра містять атоми вуглецю і, принаймні, один гетероатом, такий як атом кисню, азоту або сірки, нижчий алканол, бензол, де фенільна група може бути незаміщеною або заміщеною, нижчий алкеніл, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, заміщений нижчий алкеніл або заміщений нижчий ал-

канол, де замісники можуть представляти собою галоген, гідрокси, нижчий алкокси, арилокси, тіо, тіоалкіл, тіоарил, арил, гетероарил, карбокси, ціано нітро, амідно або аміно, при цьому аміногрупа може бути незаміщеною або моно- або дизаміщеною, де обидва замісники є незалежними або об'єднаними з утворенням 5- або 6-членної циклічної кільцевої системи, що містить атоми вуглецю, і, необов'язково, один або два гетероатоми, обраних з кисню, азоту або сірки, а загальна кількість атомів в циклічній ядерній системі дорівнює 5 або 6, при умові, що (I) коли  $R^1$  представляє метоксигрупу  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (II) коли  $R^2$  являє собою гідрокси, нижчий алкокси, тіоалкіл, нітро, аміно, алкіламіно, ациламіно або галоген,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (III) коли  $R^5$  представляє нижчий алкіл, нижчий арилалкіл,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$  або  $CH_2OR$ ", де  $R$ " представляє нижчу алкільну або ацильну групу,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (IV) коли  $R^1$  являє собою метоксигрупу,  $R^2$  представляє гідрокси, нижчий алкокси, тіоалкіл, нітро, аміно, алкіламіно, ациламіно або галоген,  $R^5$  представляє нижчий алкіл, нижчий арилалкіл,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$  або  $CH_2OR$ ", де  $R$ " представляє нижчу алкільну або ацильну групу,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (V) коли  $R^1-R^5$  представляють собою атоми водню,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою

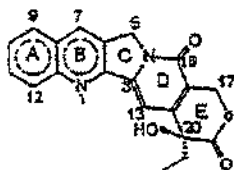
Всі вказані сполуки формули 1 одержують із сполук загальної формули 2 з хіральним центром 20(S)



2

де замісники  $R^1-R^5$  мають значення, вказані вище

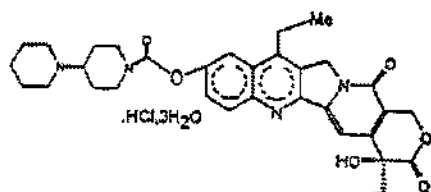
Камптотецин, що має формулу 3



3

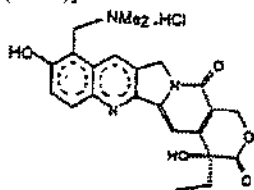
являє собою алкалоїд з сильною протипухлинною активністю, який виділений з *Camptotheca acuminata* Wall з співроб в 1966р Проте, працювати з ним, як з потенціальним лікарським засобом для лікування раку, відмовились через неприйнятну побічну дію на людей і через його низьку розчинність у воді, а також через проблеми, що пов'язані з високою токсичністю Після розкриття механізму його дії як інгібітору топоізомерази I Liu з співроб у 1985 [L F Liu, et al, J Biol Chem, 260, 14873 (1985)], зацікавленість дослідників до камптотечину зразу ж знову набрала силу

Щоб подолати вказану проблему низької водорозчинності і високої токсичності камптотечину, в останні 30 років декілька груп дослідників по всьому світу одержали і дослідили ряд аналогів камптотечину, що включають модифікацію кілець А-Е або введення різних замісників в усі п'ять кілець камптотечину формули 3 [M E Wall et al, J Med Chem, 36, 2689 (1993), R P Hertzberg et al, J Med Chem, 715, (1989), S W Sawada et al, Chem Pharm Bull, 41(2), 310 (1993)] Серед різних аналогів камптотечину, які одержані на сьогодні, тільки два з них, а саме, CPT-11, що має формулу 4 [Chem Pharm Bull, 39, 1446 (1991)]



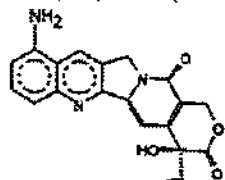
4

топотекан формули 5 [J Med Chem, 34, 98 (1991)]



5

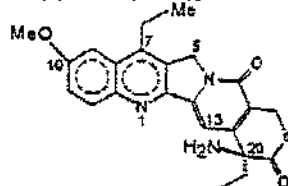
представлені в останній час на ринку в якості протиракових лікарських засобів Ще одна сполука, а саме, 9-амінокамптотечин формули 6 [J Med Chem, 29, 2358 (1986)]



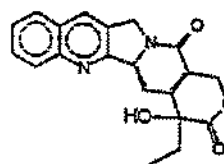
6

проходить в цей час масштабні клінічні випробування Різномічні дослідження співвідношення структури і активності (SAR) камптотечину формули 3 [M E Wall et al, J Med Chem, 36, 2689 (1993)] показали, що група 20(S)- $\alpha$ -гідрокси- $\delta$ -лактону (Е-кільце) в камптотечині дуже важлива для його активності Проте, відповідно до останніх

повідомлень Ejima і ін, заміщення гідроксильної групи аміногрупою в положенні С-20 веде до такої сполуки, як похідне 7-етил-10-метоксикамптотечин формули 7 [A Ejima et al, Chem Pharm Bull, 40(3), 683 (1992)],



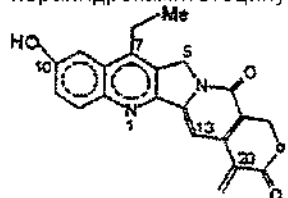
7



8

яке виявляє підвищену, в порівнянні з 20(RS)-камптотечинном формули 8, протипухлинну активність in vivo

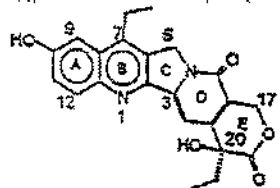
Також ще повідомляється [Lawrence Snyder et al, J Org Chem, 59, 7033 (1994)], що аналог 18-норангідрокамптотечину формули 9



9

виявляє сильне, подібне камптотечину, інбування активності топоізомерази I Обидва ці повідомлення суперечать припущенню, що функціональна 20(S)- $\alpha$ -гідроксильна група в камптотечині є важливою ознакою його біологічної активності

На основі наведених в літературі результатів досліджень будови і активності, отриманих для аналогів камптотечину, визнається, що модифікація замісників в положенні С-9 і С-7 камптотечину формули 3 відіграє важливу роль в підсиленні протиракової активності, що надає стійкість лактону Е-циклу [T G Burke et al, J Med Chem, 37, 40 (1994)] Також з'ясувалося, що розкрита форма групи лактону, а саме, "карбоксилатна форма", є терапевтично менш ефективною, ніж замкнута "лактонова форма" [Hertzberg et al, J Med Chem, 32, 715 (1989), J M Covey, C Jaxel et al, Cancer Research, 49, 5016 (1989), Giovannella et al, Cancer Research, 51 3052 (1991)] Останні дослідження T G Burke і ін, що стосується стійкості "замкнутої лактонової форми" різних аналогів камптотечину в присутності білку, який називається "людський сироватковий альбумін" (HSA), показали, що такі сполуки, як CPT-11 формули 4 і 7-етил-10-гідроксикамптотечин (SN-38) формули 7a

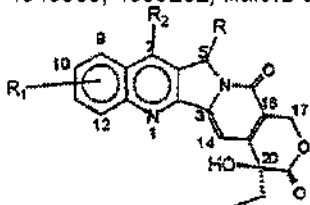


7a

і топотекан формули 5, в присутності HSA при 37°C виявляють в рівноважному стані більш висо-

кий процентний вміст (%) лактонової форми, ніж 20(S)-камптотецин формули 3 і 9-амінокамптотецин формули 6 [T O Burke and Zihou Mi, J Med Chem, 37, 40 (1994), те ж Biochemistry, 33, 12540 (1994)]. На основі цих досліджень з'ясувалося, що уявлення про фактори, які впливають на рівновагу лактон-карбоксилат, стає важливим вирішальним моментом при створенні нових і терапевтично ефективних передбачуваних лікарських засобів групи камптотецину.

Хоча для швидкості одержання нових аналогів СРТ здійснювалась модифікація кільця А і В камптотецину, одержання аналогів камптотецину з модифікацією кільця "С" обмежувалося, можливо, через дослідження, що виконані Sawada і ін., які заявили, що введення замісників в положення С-5 камптотецину приводить, в результаті, до зниження протипухлинної активності камптотецинів і до утворення неактивних аналогів [Sawada S et al, Chem Pharm Bull, 39(10), 2574 (1991)]. Заявлені Sawada і ін. С-5-заміщені камптотецини (патент Японії 58154584, патенти США 4513138, 4473692, 4545880, 4339282) мають структурну формулу 10

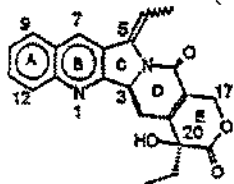


10

де R представляє гідроксильну, нижчу алкільну, нижчу алкоксильну, ацилоксильну групи, R<sup>1</sup> представляє водень, метокси в положенні 9, водень, гідрокси, нижчий алкокси, ацилокси, SH, тиоалкіл, тиоацил, нітрогрупу, аміногрупу, алкіламіногрупу, ациламіногрупу і галоген в положенні 10, і R<sup>2</sup> представляє водень, нижчий алкіл, нижчий ариалкіл, CH<sub>2</sub>OH, COOH, COOMe, CH<sub>2</sub>OR', де R' представляє нижчу алкільну або ацильну групу.

Недавні дослідження KH Lee і ін. [Bio Org Med Chem Lett, 5(1), 77 (1995)], що включають одержання 5-гідроксиметилкамптотецину за допомогою взаємодії формальдегіду в N,N-диметилформаміді і 4-піперидинопіперидині з 20(S)-камптотецином, показали знижену протипухлинну активність цих сполук. Також, Danishefsky і ін. одержали деякі С-5-заміщені похідні 20(RS)-камптотецину при повністю синтетичному підході [патенти США 5391745 і 5446047].

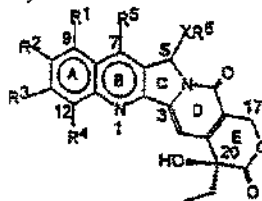
Проте, заявлено [Terasawa et al, Heterocycles 38, 81 (1994)], що одержане синтетичним шляхом 5-заміщене похідне камптотецину формули 11 має протипухлинну активність, що може бути порівняна з активністю 20(S)-камптотецину.



11

Маючи на увазі всі ці фактори, автори зосередили свої дослідження на 20(S)-камптотецині з метою створення нових аналогів камптотецину, які можуть виявляти підвищену розчинність у воді і підвищену стійкість лактонової форми в розчині.

Автори ідентифікували реакцію окислення в спиртових розчинниках для цієї мети. Одержані в результаті дані завершилися відкриттям нової синтетичної зміни, яку можна здійснити в різних алкоксильних групах в С-5-положенні 20(S)-камптотецинів. Зміна функціональної групи таких 5-алкоксикамптотецинів дає широкий ряд нових аналогів С-5-заміщених 20(S) камптотецинів формули 14.



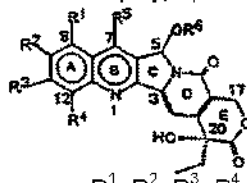
14

в якій X представляє NH або NR і CH<sub>2</sub> або CHR, а R<sup>6</sup> має значення, вказані вище.

Таким чином, вказане відкриття привело до легкого і універсального напівсинтетичного методології, за допомогою якої фактично кожне похідне камптотецину, відоме з літератури, можна перетворити в різні 5-заміщені аналоги камптотецину. Отже, даний винахід стосується нового способу одержання різних С-5-заміщених похідних 20(S)-камптотецину, в формулі яких R<sup>6</sup> має вказані вище значення. Крім того, згідно з цим винаходом, в камптотецин загальної формули 2 вводиться другий хіральний центр в положенні С-5, без порушення існуючої 20-гідроксильної групи - хіального центру С-20(S). Крім того, широкі різноманіття замісників OR<sup>6</sup> при С-5-вуглеці 20(S)-камптотецинів формули 1 приводить до сполук з поліпшеною розчинністю в воді в інтервалі від 1 мг до 10 мг на мл. Всі сполуки, які одержані згідно з цим винаходом, проявляють істотну протипухлинну активність in vitro проти широкого ряду клітинних ліній пухлин людини.

Докладний опис винаходу

Цей винахід стосується, особливо, водорозчинних С-5-О-заміщених аналогів 20(S)-камптотецину, що мають формулу 1.



1

де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> мають вказані раніше значення. В цьому винаході терміни, що представляють замісники R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, мають такі визначення.

Термін "нижчий алкіл" позначає одновалентний, розгалужений або лінійний, вуглеводневий ланцюг, що містить 1-8 атомів вуглецю. Представниками таких алкільних груп є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил і октил.

Термін "нижчий алкенил" позначає розгалужений або лінійний вуглеводневий ланцюг з sp або sp<sup>2</sup> вуглецевими центрами, що містить 1-8 атомів вуглецю. Представниками таких алкенильних груп є виніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, ізопропеніл, ізобутеніл, пропарпеніл, гексеніл і октеніл.

Термін "галоген" або "гало" представляє хлор, бром або фтор. Термін "галогеналкіл" позначає алкільні групи, що заміщені галогенами, переважно

но, фтором, бромом або хлором. Представниками галогеналкільних груп є хлоретил, бромпропіл, фторетил, трифторетил, трихлоретил і трифторбутил.

Термін "нижчий алкокси" позначає нижчі алкільні групи, визначення яких дано вище, які приєднані до решти молекули через кисневий зв'язок. Представниками таких груп є метокси, етокси, ізопропокси, трет-бутокси, гексокси, гептокси і октокси.

Термін "нижчий алканол" позначає нижчі алкільні або алкенільні групи, визначення яких дано вище, які приєднані до решти молекули через карбонільну групу. Представниками цих груп є ацетил, пропіоніл, пропеніл, кротаніл, бутаніл, пентаніл і ізопентаніл.

Термін "аміноалкіл" представляє нижчі алкільні групи, визначення яких дано вище, що заміщені аміногрупами. Представниками таких аміноалкільних груп є 2-амінопропіл, 4-амінобутил, 5-амінопентил. Аміногрупи також можуть бути моно- або дизаміщеними, і представниками таких заміщених аміногруп є диметиламіно, диетиламіно, дибензиламіно, етилізопропіламіно, піролідино, піперидино, морфоліно або піперазіно.

Термін "гетероатом" відноситься до атому кисню, азоту або сірки. Термін "арил або гетероарил" представляє групи ароматичного характеру з 5- або 6-членними кільцями, які можна обирати серед фенілу, біфенілу, нафтілу, піридилу, хіноліну, ізохіноліну, індолу, піролу, фурану, бензофурану, тіофену, піримідину, піперазіну, тіазолідину або імідазолу.

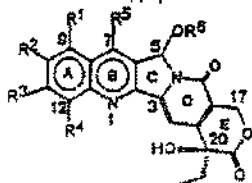
Термін "заміщена фенільна" група, який використовується в цьому винаході, відноситься до групи з замісниками, які можуть бути обрані з таких замісників, як гідроксил, нижчий алкіл, галогеналкіл, феніл, бензил, галоген, нижчий алкокси, тіоалкокси, бензилокси, карбоксил, ціано, нітро, амід, аміно і алкіламіно. Прикладами таких груп є 4-гідроксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-фторфеніл, 4-трифторметилфеніл, N,N-диметиламінофеніл і 4-карбометоксифеніл.

Термін "заміщена алкільна" група, який використовується в цьому винаході, відноситься до групи з замісниками, які можуть бути обрані з таких замісників, як гідроксил, алкіл, галогеналкіл, бензил, бензіл, галоген, алкокси, тіоалкокси, бензилокси, карбоксил, карбонілокси, ціано, нітро, амід, аміно і алкіламіно. Прикладами таких груп є фторетил, хлорпропіл, гідроксиетил, метоксипропіл, N, N-диетиламіноетил, N-бензоламінопропіл, трифторетоксиетил, феноксиетил, карбометоксиетил, (п-фторбензоїлокси) етил, амінопропіл і 2-тіоетил.

Термін "заміщена аміногрупа", який використовується в цьому винаході, відноситься до груп з замісниками, які можуть бути обрані з таких замісників, як гідроксил, алкіл, галогеналкіл, бензил, бензіл, алкокси, карбоксил, амід, аміно і алкіламіно. Прикладами таких груп є N,N-диетиламіно-, N-бензоламіно-, N-метоксиаміно-, N-карбоетоксиаміно- і N-хлоретиламіногрупи. Крім того, обидва замісники в аміногрупі можуть об'єднуватися з утворенням 5- або 6-членної циклічної системи, яку представляють піролідіно, піпериди-

но, піперазіно, морфоліно, імідазоліно або тіазолідину.

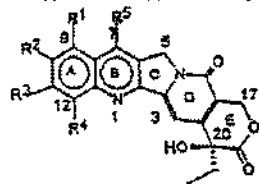
У відповідності до цього винаходу пропонується спосіб одержання сполук загальної формули 1



1

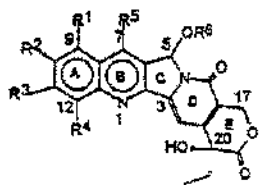
де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , незалежно, є однаковими або різними і представляють водень, гідрокси, арилокси, нижчий алкокси, нижчий алканол, нітро, ціано, галоген, карбокси, карбонілокси, аміно, заміщений аміно, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, або  $R^2$  і  $R^3$  разом представляють  $-O-(CH_2)_n-O-$ , де  $n = 1$  або 2,  $R^5$  представляє водень, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, нижчий ариалкіл, гідроксиметил, карбоксиметил, амінометил, заміщений амінометил, де аміногрупа може бути моно- або дизаміщеною, при цьому обидва замісники є незалежними або об'єднаними з утворенням циклічної системи в цілому з 5-6 атомів, яка містить атоми вуглецю і, необов'язково, один або два гетероатоми, що обрані з кисню, азоту або сірки, і  $R^6$  представляє водень, феніл або бензил, де фенільна група може бути незаміщеною або заміщеною моно-, ди- або три-замісниками, які можуть бути обрані з галогену, гідрокси, нижчого алкокси, ціано, карбоксилу, нітро, аміно або заміщеного аміно, нижчого алкілу, заміщеного нижчого алкілу, циклоалкіл або циклоалкіл нижчого алкілу, де циклічне кільце є 3-7-членною кільцевою системою, що містить тільки атоми вуглецю, нижчі алкільні групи, заміщені гетероциклічними ядрами, в яких гетероциклічна система має, в цілому, 3-7 атомів, циклічна система містить атоми вуглецю і, принаймні, один гетероатом, такий як атом кисню, азоту або сірки, нижчий алканол, бензіл, в якому фенільна група може бути незаміщеною або заміщеною, нижчий алкеніл, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, заміщений нижчий алкеніл або заміщений нижчий алканол, де замісниками можуть бути галоген, гідрокси, нижчий алкокси, арилокси, тіо-, тіоалкіл, тіоарил, арил або гетероарил, карбокси, ціано, нітро, амід або аміно, при цьому аміногрупа може бути незаміщеною або моно- або дизаміщеною, і обидва замісники є незалежними або об'єднані з утворенням 5- або 6-членної циклічної кільцевої системи, що містить атоми вуглецю, і містить, необов'язково, один або два гетероатоми, які обрані з кисню, азоту або сірки, причому загальна кількість атомів в циклічній системі складає 5 або 6, при умові, що (I) коли  $R^1$  представляє метоксигрупу,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (II) коли  $R^2$  являє собою гідрокси, нижчий алкокси, тіоалкіл, нітро, аміно, алкіламіно, ациламіно і галоген,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (III) коли  $R^3$  представляє нижчий алкіл, нижчий ариалкіл,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$  або  $CH_2OR$ , де  $R$  представляє нижчу алкільну або ацильну групу,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (IV) коли  $R^1$  являє собою метоксигрупу,  $R^2$  представляє гідрокси, нижчий алкокси, тіоалкіл, нітро, аміно, алкіламіно, ациламіно або

галоген,  $R^5$  представляє нижчий алкіл, нижчий арилалкіл,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$  або  $CH_2OR''$ , де  $R''$  представляє нижчу алкільну або ацильну групу,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, (V) коли  $R^1-R^5$  представляють атом водню,  $R^6$  не є воднем або нижчою алкільною групою, який включає (I) взаємодію сполук формули 2

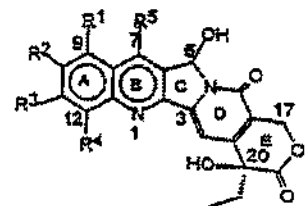


2

де замісники  $R^1-R^5$  мають вказані вище значення, в присутності кислоти і окислювача, який являє собою сіль заліза (3), з сполукою, що має формулу  $R^6-OH$ , де  $R^6$  представляє нижчий алкіл, нижчий алкеніл,  $(C_3-C_7)$ -циклоалкіл, галогеналкіл або гідроксилалкіл, з одержанням сполук формули 12 і сполук формули 13



12

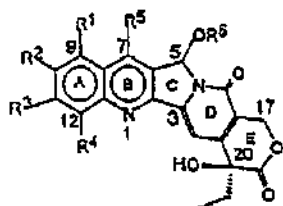


13

де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  мають вказані вище значення, (II) поділ сполук формул 12 і 13, отриманих на стадії (I), звичайними способами

(III) гідроліз сполук формули 12 звичайними способами з одержанням додаткової кількості сполук формули 13,

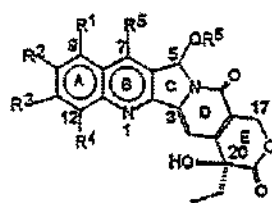
(IV) взаємодія сполуки формули 13 в присутності кислоти із сполукою, що має формулу  $R^6-OH$ , з одержанням сполук формули 1



1

де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  мають вказані вище значення, і  $R^6$  має вказані вище значення

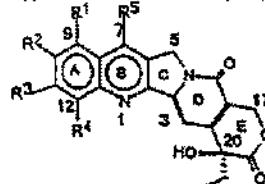
Відповідно до іншої своєї особливості, цей винахід стосується альтернативного способу одержання відомих C-5-заміщених сполук формули 1



1

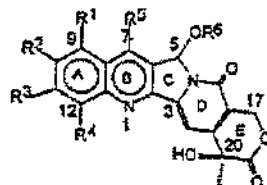
де  $R^6$  представляє водень або нижчий алкіл,  $R^1$  представляє водень або метокси,  $R^2$  представляє водень, гідрокси, нижчий алкокси, ацилокси, тіоалкіл, SH, тіоацил, нітро, аміно, алкіламіно, ациламіно і галоген,  $R^3$  і  $R^4$  представляють водень, і  $R^5$  представляє водень, нижчий алкіл, нижчий арилалкіл,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$  або  $CH_2OR'$ , де  $R'$  представляє нижчу алкільну або ацильну групу, що включає

(I) взаємодію сполук формули 2

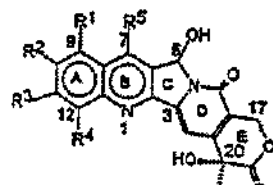


2

де замісники  $R^1-R^5$  мають вказані вище значення, в присутності кислоти і окислювача, такого як сіль заліза (3), із сполукою, що має формулу  $R^6-OH$ , де  $R^6$  представляє нижчі алкільні групи, з одержанням сполук формули 12 і сполук формули 13



12



13

де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  мають вказані вище значення,

(II) поділ сполук формул 12 і 13, отриманих на стадії (I), звичайними способами,

(III) гідроліз сполук формули 12 звичайними способами з одержанням додаткової кількості сполук формули 13,

(IV) взаємодія сполуки формули 13 в присутності кислоти зі сполукою, що має формулу  $R^6-OH$ , з одержанням сполук формули 1,

де  $R^6$  представляє нижчі алкільні групи,  $R^1$  представляє водень або метокси,  $R^2$  представляє водень або гідрокси, нижчий алкокси, ацилокси, SH, тіоалкіл, тіоацил, нітро, аміно, алкіламіно, ациламіно і галоген,  $R^3$  і  $R^4$  представляють водень, і  $R^5$  представляє водень, нижчий алкіл, нижчий арилалкіл,  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COOMe$  або  $CH_2OR'$ , де  $R'$  представляє нижчу алкільну або ацильну групу

Методологія, розроблена і описана в цьому винаході, створює новий хіральний центр біля позиції C-5 у сполуках формули 2 без порушення цілісності лактонової групи 20(S)- $\alpha$ -гідрокси Е-кільця Розроблений спосіб становить легкий і універсальний напівсинтетичний спосіб одержання C-5-заміщених, відомих і нових, похідних камптоте-



чину формули 1, виходячи зі сполук формули 2. Сполуки формули 1, отримані згідно із способом цього винаходу, представляють, таким чином, діастереомери, що містять знову утворений хіральний центр C-5. Справді, сполуки загальної формули 1 виділяються у виді суміші 20(S), 5(R) і 20(S), 5(S)-діастереомерів. Проте, завдяки застосуванню звичайних аналітичних методів, два показаних діастереомери розділяють на їх окремі оптично чисті даності.

Взагалі, всі сполуки формули 1, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають вказані вище значення, можна синтезувати, виходячи зі сполук формули 2, згідно з описаним вище способом, і можна проілюструвати прикладами, що, описані в розділі "Приклади". Одержання сполук формули 12, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  мають вказані вище значення, із сполук формули 2, як згадується на стадії (I), є новим перетворенням, при якому досягається безпосереднє введення різних алкоксизамісників в положення C-5.

Заміщені в кільці A або кільці A/B похідні 20(S)-камптотечину загальної формули 2, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають вказані вище значення, які використовуються в якості вихідних речовин в цьому винаході, є широко відомими, і їх одержують відповідно до відомого рівня техніки, що відображений в літературі. Наприклад, 7-етилкамптотечин, 10-гідроксикамптотечин, 9-нітрокамптотечин, 12-нітрокамптотечин, 10-гідрокси-7-етилкамптотечин (SN-38), 9-амінокамптотечин, 9-метоксикамптотечин, 9-гідроксикамптотечин, 9-метокси-7-етилкамптотечин, 9-гідрокси-7-етилкамптотечин, 10,11-метилендіоксикамптотечин, 10,11-етилендіоксикамптотечин, 10-гідрокси-9-(N,N-диметиламінометил)камптотечин одержують згідно із способами, що відомі з літератури [T.R. Govindachari et al., *Ind. J. Chem.*, 10(B), 453 (1972); S. Sawada et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 39(10), 2574 (1991); там же, 39(12), 3183 (1991); патент США №4604463 і патент США №4545880, Jaffery L. Wood et al., *J. Org. Chem.*, 60, 5739 (1995)], і використовують у якості вихідних речовин для одержання нових C-циклічних заміщених аналогів 20(S)-камптотечину загальної формули 1, що описані в цьому винаході.

Наприклад, сполуки формули 12, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$ , незалежно, є однаковими або різними і мають вказані вище значення, можна одержати так, як описано на стадії (I), за допомогою взаємодії сполук формули 2 із сполуками, що мають формулу  $R^6$ -OH, де  $R^6$  представляє водень, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, галогеналкіл, гідроксиалкіл, ( $C_3$ - $C_7$ )-циклоалкіл, в присутності сильної кислоти і солі заліза (3). Кислоти, що використовують при цій взаємодії, можуть бути обрані з перхлорної кислоти, хлористоводневої кислоти, азотної кислоти, сірчаної кислоти або кислот Л'юїса, таких як трифторид бору, хлорид цинку, хлорид олову, тетрафторид титану. Сіль заліза (3), що використовується у вказаній вище реакції, може бути обрана з нітрату заліза (3), подвійної солі сульфату заліза (3) і сульфату амонію, хлориду заліза (3). Як правило, згадано вище взаємодію здійснюють при температурі в інтервалі 40 - 150°C, краще - 60 - 120°C.

На стадії (II) способу цього винаходу для поді-

лу суміші сполук формул 12 і 13, що одержана на стадії (I), суміш піддають, переважно, або кристалізації, або колонковій хроматографії з використанням силікагелю. Суміші розчинників, що застосовуються при вищезгаданих методах, можуть містити сполучення органічних розчинників, таких як хлороформ, етилацетат, метанол, етанол, діетиловий ефір, ацетон і гексан.

Сполуки формули 13 також можна одержати на стадії (III) способу цього винаходу за допомогою обробки сполук формули 12 кислотами в сполученні з водою при температурі в інтервалі 40 - 120°C. Кислоти, що використовують для цієї мети, можуть бути обрані з хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, оцтової кислоти і перхлорної кислоти. Розчинниками, що використовуються при цій реакції, можуть бути метанол, етанол, бутанол, ізопропанол або 1,4-діоксан.

На стадії (IV) способу цього винаходу сполуки формули 13 вводять у взаємодію зі сполуками формули  $R^6$ -OH, де  $R^6$  має вказані вище значення, при наявності кислого середовища при температурі в інтервалі від 20 до 140°C, що дає сполуки формули 1. Кислоти, що використовуються при вказаній реакції, можуть бути обрані з сірчаної кислоти, хлористоводневої кислоти, оцтової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, піридиній-п-толуол-сульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, метансульфонової кислоти, перхлорної кислоти або кислот Л'юїса, таких як тетрафторид титану, ефірат  $BF_3$  і хлорид цинку. Розчинники, що використовують при вказаній реакції, можуть бути обрані з гексану, бензолу, толуолу, ксилолу, хлороформу, тетрафториду вуглецю, дихлоретану, дихлорметану і 1,4-діоксану.

Таким чином, цей винахід має особливе значення для розробки C-5-заміщених похідних 20(S)-камптотечину як нового класу C-циклічних модифікованих аналогів камптотечину, що корисні в якості протипухлинних і/або противірусних засобів. Цей винахід також має особливе значення, тому що розроблений і описаний тут спосіб є універсальним і прийнятним для одержання в значному масштабі таких похідних камптотечину загальної формули 1.

Методологія, розроблена й описана в цьому винаході, дозволить підійти до різноманітних C-5-заміщених C-циклічних аналогів з різними замісниками на кільцях A і B 20(S)-камптотечину. Окремими кращими сполуками є сполуки, в яких  $R^1$  представляє нітро, аміно, аміноалкіл, гідрокси, метокси,  $R^2$  подано гідрокси, карбонілокси, галоген,  $R^2$  і  $R^3$ , з'єднані разом, представляють метилендіокси або етилендіокси,  $R^4$  представляє водень або нітро,  $R^5$  подано етил, амінометил або заміщений амінометил,  $R^6$  представляє 2'-гідроксиетил, алкоксиетил, хлоретил, фторетил, трифторетил або аміноетил або амінопропіл, в яких аміногрупа може бути диметиламіно, диетиламіно, піролідино, піперидино, морфоліно, піперазіно, імідазоліно. Характерними представниками сполук формули 1 є

- 1) 5-метокси-CPT\*,
- 2) 5-етокси-CPT\*,
- 3) 5-бутокси-CPT\*,

- 4) 5-хлоретокси-СРТ\*,
  - 5) 9-метокси-5-етокси-СРТ\*,
  - 6) 9-гідрокси-5-етокси-СРТ,
  - 7) 10-гідрокси-5-етокси-СРТ\*,
  - 8) 7-етил-5-етокси-СРТ\*,
  - 9) 7-етил-5-гідрокси-СРТ\*,
  - 10) 9-нітро-5-етокси-СРТ,
  - 11) 9-нітро-5-гідрокси-СРТ,
  - 12) 7-етил-5-хлоретокси-СРТ,
  - 13) 10-гідрокси-7-етил-5-етокси-СРТ\*,
  - 14) 5-(2'-гідроксиетокси)-СРТ,
  - 15) 7-етил-9-гідрокси-5-етокси-СРТ,
  - 16) 10-гідрокси-5-(2'-гідроксиетокси)-СРТ,
  - 17) 7-етил-10-гідрокси-5-(2'-гідроксиетокси)-СРТ,
  - 18) 9-нітро-5-фторетокси-СРТ,
  - 19) 9-нітро-5-трифторетокси-СРТ,
  - 20) 10-гідрокси-5-трифторетокси-СРТ,
  - 21) 7-етил-10-гідрокси-5-трифторетокси-СРТ,
  - 22) 7-етил-5-піролідиноетокси-СРТ,
  - 23) 7-етил-5-диметиламінопропокси-СРТ,
  - 24) 7-етил-10-гідрокси-5-фторетокси-СРТ,
  - 25) 5-(2'-гідроксиетокси)-7-етил-СРТ,
  - 26) 5-(2'-метоксиетокси)-СРТ,
- де СРТ позначає 20(S)-камптотецин, а \* відмічає сполуки, відомі з літератури

Більшість сполук, отриманих згідно з цим вином, мають розчинність у воді в інтервалі від 1 мг до 10 мг на 1 мл при 37°C. В таблиці 1А наводяться дані по максимально переносимій дозі (MTD), що визначалася на мишах Swiss Albino, стійкості лактону в сироватній крові (через 3 години), розчинності, фармакокінетиці MTD і активності in vitro після впливу протягом 1 години для сполук прикладів 11, 26 і 27.

Експерименти здійснюються відповідно до приведених нижче протоколів.

#### 1. Визначення MTD на мишах Swiss Albino

Кожний миш Swiss Albino ін'єкціюють одноразову дозу сполуки, що випробовується, в день, що позначається як день 1. Дози, що випробовуються, становлять 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 8,3, 6,25 і 3,13 мг/кг маси тіла. За тваринами спостерігають щодня на предмет смертності і захворюваності і реєструють масу тіла тварин, які виживають, в 1, 5, 10 і 14 день. Максимальну переносиму дозу визначають як дозу, при якій сполука, що досліджується, не викликає будь-якої хворобливості і зниження маси тіла більш ніж на 30% в порівнянні з днем 1 (Відповідно до протоколу, якого дотримуються в Національному інституті раку США.)

#### 2. Стійкість лактону в сироватній крові

У здорового добровольця беруть 2 мл крові в пробірку, що містить 40 мкл гепарину (572 ME) для запобігання коагуляції, готують 4 мМ і 40 мМ робочі розчини лікарського засобу в ДМСО і додають до аліквот сироватної крові для одержання кінцевої концентрації 100 мкМ і 1 мкМ, відповідно. Лікарський засіб інкубують в сироватній крові при 37°C і відбирають 20-мкл зразки в 180 мкл охолодженого метанолу (-30°C) через різні проміжки часу (0, 1, 2 і 3 години). Струшують і перемішують, а потім центрифугують при 11000 об/хв протягом 3 хвилин на мікроцентрифузі при кімнатній температурі. Розводять 100 мкл супернатанту водою до 300 - 500 мкл, в залежності від сигнального відгуку (УФ у

випадку концентрації сполуки 100 мкМ і флуоресценція у випадку концентрації сполуки 1 мкМ). Розведений зразок (200 мкл) вводять в колонку для ВЕРХ, попередньо врівноважену рухливою фазою. Вимірюють площу під піком, що відповідає певним формам лактону. Площу піка в нульовий момент часу приймають за 100% і обчислюють частку площі піка лактону в різні моменти часу, щоб визначити рівноважну стійкість лактону як придбану при сталій частці лактону в два послідовних моменти часу (Biochemistry, 1994, 33 10325-10336, і J Pharm Sci, 1995, 84 518-519).

#### 3. Фармакокінетика при MTD

Всі дослідження здійснюються на мишах Swiss albino з масою в інтервалі 35 - 40 г. Тварин не годують протягом ночі перед введенням дози лікарського засобу і дають корм через 3 години після введення дози. Тваринам вводять дозу інтраперитонеально у вигляді розчину в суміші ДМСО-вода (50/50 о/о). Зразки крові відбирають у пробірки з гепарином з очної западини через 1, 2, 4, 6 і 8 годин після введення дози і центрифугують при 13000 об/хв протягом 10 хв. Відокремлюють зразки плазми і аналізують за допомогою ВЕРХ. До 50 мкл зразку додають 100 мкл охолодженого підкисленого метанолу і перемішують для осадження білків. Зразок центрифугують при 13000 об/хв протягом 10 хв. Доводять 100 мкл супернатанту до об'єму 200 мкл сумішшю метанол - вода (50/50, о/о) і 100 мкл вводять в пристрій ВЕРХ. Для кількісної оцінки використовують площу піка лікарського засобу. Зразки для калібрування, контролю і витягу готують за допомогою внесення 50 мкл контрольної плазми з відомою кількістю лікарського засобу і обробляють їх так само, як зразки (J Natl Cancer Inst, 1996, 88 817-824).

#### 4. Розчинність згідно з методом ВЕРХ

Надлишок сполуки замочують у 0,5 мл 0,1 М натрій-ацетатного буферу при рН 5,0 протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчин фільтрують через насадку для шприца з 0,45-мкм полівиніліденфторидним (PVDF) фільтром (Gelman Sciences). Фільтрат вводять в пристрій для ВЕРХ в різних об'ємах (10 і 20 мкл). Реєструють хроматограми. Зареєстровані відгуки екстраполюють від калібровочної кривої і обчислюють розчинність сполуки (J Med Chem, 1995, 38 400).

#### 5. Розчинність згідно з традиційним методом

Сполуку суспендують в 5 мл деіонізованої води і гріють при 27°C протягом 10 хв. Потім розчин фільтрують і фільтрат упарюють до сухого стану з використанням метанолу, і зважують твердий залишок.

#### 6. Активність in vitro після впливу протягом 1 години

Вирощують клітини в 15 мл повного середовища (RPMI-1640 з 10% фетальної коров'ячої сироватки і 0,2% NaHCO<sub>3</sub>) протягом 3 - 5 діб і одержують клітини в кількості 10<sup>6</sup> клітин/матрац. Середовище видаляють, а зв'язані клітини промивають забуференим фосфатом фізіологічним розчином (ЗФР). Додають 1 мл 0,1% трипсин-ЕДТК і інкубують протягом 5 хвилин при 37°C. Обережно витягають матраці і додають 5 мл повного середовища. Витягають клітинну суспензію і центрифугують при 2000 об/хв протягом 5 хв. Супернатант відки-

дають і клітинний осад суспендують в 5мл повного середовища. Підраховують число клітин у гемоцитометрі. Розводять клітинну суспензію до 10000 клітин на 100мкл у повному середовищі. Висівають 100мкл клітинної суспензії в кожну з 96 лунок титраційного мікропланшету і інкубують протягом 24 годин при 37°C і 5% CO<sub>2</sub>. Припиняють процес у "порожнинці" для порівняння (засіяної окремо) 25мкл 50% холодної трихлороцтової кислоти (TCA). Інкубують протягом 1 години при 4°C. Промивають планшет (п'ять разів) деіонізованою водою. Планшет сушать на повітрі і зберігають при 4°C для визначення розміру T<sub>0</sub>. Здійснюють підхоже розведення сполуки, що випробовується, в повному середовищі і додають 100мкл у кожну лунку, щоб підтримати кінцеву концентрацію в інтервалі від 10<sup>-4</sup>M до 10<sup>-8</sup>M. Інкубують протягом 1 години при 37°C і 5% CO<sub>2</sub>. Центрифугують титраційний мікропланшет при 1000об/хв протягом 5хв. Вида-

ляють супернатант. Промивають клітини двічі 100мкл 3ФР для видалення слідів сполуки, що випробовується. Додають 200мкл повного середовища в кожну лунку і інкубують протягом 48 годин при 37°C і 5% CO<sub>2</sub>. Переривають ріст клітин за допомогою додавання 50мкл холодної 50% TCA. Інкубують планшет протягом 1 години при 4°C. Промивають планшети деіонізованою водою (п'ять разів) і сушать на повітрі. Додають у кожну лунку 100мкл розчину сульфородаміну В (0,4% у 1% оцтовій кислоті). Витримують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Промивають (п'ять разів) 1% оцтовою кислотою і сушать на повітрі. Додають 100мкл 10мМ основи Trizma (Sigma), обережно струшують на планшетному шейкері протягом 15 хвилин, і зчитують оптичну густину при 490nm на спектрофотометрі для зчитування планшетів (відповідно до протоколу, якого дотримуються в Національному інституті раку США).

Таблиця 1А

MTD, яка визначена на мишах Swiss Albino

Спосіб введення	Приклад 11	Приклад 26	Приклад 27
інтраперитонеальний	400мг	200мг	400мг
Внутрішньовенний	100мг	25 - 50мг	200мг

Стойкість лактону в сироватці крові (через 3 години)

Концентрація	Приклад 11		Приклад 26	Приклад 27	
	Діастереомер А	Діастереомер В		Діастереомер А	Діастереомер В
100мкМ	3,73 ± 1,50	6,15 ± 2,53	-	4,58 ± 1,72	11,9 ± 2,91
1мкМ	-	-	5,3	-	-

Розчинність

Спосіб визначення	Приклад 11	Приклад 26	Приклад 27
Метод ВЕРХ	0,17мг/мл	0,8мг/мл	0,5мг/мл
Традиц Метод	<1мг/мл	6мг/мл	2 - 3мг/мл

Фармакокінетика при МTD

Параметр	Приклад 11	Приклад 26	Приклад 27
AUC <sub>0-1</sub> (мкМ год)	18,47 ± 2,1	561,69 ± 41,8	23,10 ± 2,7
C <sub>max</sub> (мкМ)	6,95 ± 1,2	264,15 ± 21,9	7,4 ± 0,8
T <sub>max</sub> (год)	1,00 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,33 ± 0,6
K <sub>елім</sub>	0,37 ± 0,07	0,38 ± 0,06	0,29 ± 0,02
Період напіввивед (год)	1,92 ± 0,4	1,84 ± 0,3	2,38 ± 0,2

Активність in vitro після впливу протягом 1 години (величина G150)

Клітинна лінія	Приклад 11	Приклад 26	Приклад 27
SF-268	6 x 10 <sup>-6</sup> M	> 10 <sup>-4</sup> M	> 10 <sup>-4</sup> M
OVCAR-8	4,5 x 10 <sup>-6</sup> M	> 10 <sup>-4</sup> M	7,5 x 10 <sup>-5</sup> M
MCF-7/ADR	1,5 x 10 <sup>-6</sup> M	> 10 <sup>-4</sup> M	6 x 10 <sup>-5</sup> M
DU-145	3,5 x 10 <sup>-7</sup> M	5 x 10 <sup>-5</sup> M	3,5 x 10 <sup>-7</sup> M
ACHN	5,5 x 10 <sup>-7</sup> M	> 10 <sup>-4</sup> M	8 x 10 <sup>-5</sup> M
HOP-62	6 x 10 <sup>-5</sup> M	> 10 <sup>-4</sup> M	2 x 10 <sup>-5</sup> M
UACC-62	4 x 10 <sup>-5</sup> M	7,5 x 10 <sup>-8</sup> M	9 x 10 <sup>-5</sup> M

Крім того, деякі сполуки, отримані згідно з цим винаходом, виявляють гарну протиракову активність in vitro стосовно клітинних ліній різноманітних

пухлин людини, відповідно до результатів, отриманими при аналізі 60 клітинних ліній пухлин людини, що виконані в Національному інституті раку

(NCI), Bethesda, Мэриленд, США

В табл. 1 наводиться активність стосовно клітинних ліній *in vitro*, яка виражена у величинах IC50, для різних С-циклічних аналогів 20(S)-камптотецину, що одержані згідно з цим винаходом. В картах 1 - 3 наводяться дані, які одержані на основі усереднених графіків NCI для повного інгібування росту (TGI) різних типів людських ракових клітинних ліній для сполук, що отримані у прикладах 27, 28 і 43. З метою порівняння, включені також подібні дані для топотекану, які отримані на основі усередненого графіку NCI. Дані, подані в таблицях 2 і 3, показують, що С-циклічні аналоги 20(S)-камптотецину, які одержані згідно з цим винаходом, виявляють протипухлинну активність, рівну або переважаючу активність топотекану у відношенні деяких клітинних ліній різних панелей ракових клітин. В табл. 4 наводяться дані, що одержані для сполуки, яка отримана в прикладі 32, стосовно клітинних ліній пімфони, яка зв'язана зі СНІДом (ARL). Всі сполуки, які використані в програмі протиракового скринінгу *in vitro* NCI, є сумішами, що містять як діастереомери з 20(S), 5(S), так і конфігурації 20(S), 5(R) у різних співвідношеннях.

Результати, подані в картах 1 - 3 і таблицях 1 - 4, одержують при проведенні експериментів відповідно до протоколів Національного інституту раку (NCI), що наведені нижче.

Кожна випробовувана сполука скринінгується по відношенню до групи з 60 людських клітинних ліній, що отримані з восьми органів. При типовій процедурі, клітинні суспензії, що розводять відповідно до конкретного типу клітин і очікуваної густини клітин-мішеней (5000 - 40000 клітин на ямку, базуючись на особливостях клітинного росту), вносять у 96-ямкові титраційні мікропланшети. Інокуляти лишають перед інкубацією на 24 годин при 37°C для стабілізації. У ямки титраційного мікропланшета в момент часу "нуль" додають 100мкл аліквоти розведених в два рази призначених для дослідів концентрацій. Звичайно сполуки, що до-

сліджують, оцінюють при п'яти - 10-кратному разведенні. Найвища концентрація в ямці, що використана при дослідах, становить  $10^{-4}$ М. Потім клітини інкубують в присутності лікарського засобу (сполука, яка досліджується) ще протягом 48 годин в атмосфері з 5% CO<sub>2</sub> і 100% вологості. По закінченні цього періоду клітини, що прилипли, фіксують на планшеті за допомогою трихлороцтової кислоти, і після декількох промивань клітинний прошарок обробляють барвником для білків сульфородаміном В. Потім, за допомогою автоматичного спектрофотометру для читання планшетів, при довжині хвилі 515нм, зчитують оптичну густину, що пропорційна масі білка. Дані вносять у мікрокомп'ютер і з використанням спеціально розробленої програми одержують остаточні результати.

Сполуки формули 1 цього винаходу і їх фармацевтично прийнятні солі, що описані вище, і композиції, що їх містять, є корисними як протиракові і противірусні засоби. Введення нових активних сполук формули 1, у чистій формі або у формі підходящої фармацевтичної композиції, можна здійснити за допомогою будь-якого способу введення, прийнятого для доставки подібних засобів. Так, наприклад, активні засоби можна вводити перорально, назально, парентерально або місцево, у твердій, напівтвердій, форми ліофілізованого порошку або рідкій лікарській формі, наприклад, у формі таблеток, супозиторіїв, пілюль, капсул, порошоків, розчинів, суспензій, емульсій, кремів, лосьйонів, аерозолів, мазів, ін'єкцій або подібній формі, переважно - у виді підходящих стандартних лікарських форм, для спрощення введення точних доз. Композиції будуть включати звичайний фармацевтичний носій, розріджувач або ексципієнт і активну нову сполуку формули 1, і, крім того, можуть включати будь-які лікарські засоби, фармацевтичні засоби, носії, ад'юванти і т.п.

Цей винахід описується докладно за допомогою конкретних прикладів, наведених нижче, які наводяться тільки для ілюстрації і не повинні розглядатися як такі, що обмежують об'єм винаходу.

Таблиця 1

№п/п	Сполука	IC50(мкм) <sup>a</sup>
1	5-Метоксикамптотецин*	8,5
2	5-Етоксикамптотецин*	9,54
3	5-н-Бутоксикамптотецин*	6,16
4	5-(2'-Гідроксиетокси) камптотецин	1,51
5	5-(2'-Хлоретокси) камптотецин	4,57
6	7-Етил-5-етоксикамптотецин*	1/41
7	9-Метокси-7-етил-5-етоксикамптотецин	2/13
8	7-етил-5-хлоретоксикамптотецин	2,75
9	7-Етил-5-аміноетоксикамптотецин	18,6
10	7-Етил-5-піролідиноетоксикамптотецин	18,6
11	7-Етил-5-піперидиноетоксикамптотецин	> 30
12	7-Етил-5-N,N-диметиламіноетоксикамптотецин	13,8
13	7-Етил-5-N,N-диметиламінопропоксикамптотецин	> 30
14	9-Метокси-5-етоксикамптотецин	2,45
15	5-Трифторетоксикамптотецин	1,82
16	5-Аміноетоксикамптотецин	30,0
17	7-Етил-5-трифторетоксикамптотецин	7,41
18	7-Етил-5-(2'-гідроксиетокси) камптотецин	4,78
19	5-Фторетоксикамптотецин	1,58
20	10-Гідрокси-3-Трифторетоксикамптотецин	0,38

№п/п	Сполука	IC50(мкМ) <sup>a</sup>
21	9-Нітро-5-трифторетоксикамптотецин	0,46
22	10-Гідрокси-3-(2'-гідроксиетокси) камптотецин	8,12
23	9-Нітро-5-(2'-гідроксиетокси) камптотецин	7,94
24	7-Етил-5-фторетоксикамптотецин	4,36
25	5-Метоксиетоксикамптотецин	2,23
26	9-Нітро-5-метоксиетоксикамптотецин	2,04
27	12-Нітро-5-етоксикамптотецин	> 30
28	12-Нітро-5-гідроксикамптотецин	> 30
29	9-Аміно-5-метоксикамптотецин	6,76
30	9-Гідрокси-5-етоксикамптотецин	6,68

IC50 = середнє значення мінімальної концентрації лікарського засобу (мкМ), необхідної для одержання 50% інгібування росту клітин (G150) при аналізі NCI 60 клітинних ліній пухлин людини

\* Відзначає C-5-заміщені похідні камптотечину, які відомі з літератури

Таблиця 2

Клітинна панель	Лейкоз	CNS		Молочна залоза	Товста кишка
Клітинна лінія	MOLT 4	SF295	U251	MCF7	HT29
Топотекан	1,2	2,18	2,81	100	> 100
Приклад 25	3,0	2,15	3,57	9,2	7,90

Таблиця 3

Кліт. панель	NSLC			Рак товстої кишки			Яєчники		Нирков	CNS	
Кліт. лінія	EKVX	H 460	H 322M	HCC 2998	HT 29	HCT 15	SK OV3	OVCAR 8	UO31	SF 268	U251
Топотекан	100	1,2	16,9	15,8	> 100	44,6	5,12	18,19	2,51	56	2,81
Приклад 26	63	1,0	31,6	10,47	46	36,3	3,80	13,4	3,89	30,9	7,58

Всі наведені вище величини стосуються концентрації в мкМ (мікромолі) для повного інгібування росту \*(TGI)

\*TGI позначають мінімальні концентрації засобу (сполуки, що досліджується), необхідні для одержання повного інгібування росту клітин при аналізі NCI 60 клітинних ліній пухлин людини in vitro

Таблиця 4\*

Активність сполуки прикладу 32 in vitro проти клітинних ліній лімфоми, що зв'язана зі СНІДом

Назва клітин	G150*	TGI**
CCRF - CEM	0,318	1,83
RL	0,463	3,94
KD488	0,246	2,28

AS 283	0,268	0,678
PA 682	0,456	7,23
SU-DHL-7	0,609	3,51

\* G150 позначає мінімальну концентрацію (мкМ) сполуки, що досліджується, яка необхідна для 50% інгібування росту клітин

\*\* TGI позначає мінімальну концентрацію (мкМ) сполуки, що досліджується, яка необхідна для повного інгібування росту клітин

## КАРТА 1

Дані по протираковій активності in vitro сполуки прикладу 27

(Подані тут дані відносять до величин концентрації, у мкМ, для повного інгібування росту (TGI))

NSLC						
Клітинні лінії	HIP 62	HIP 92	H 226	H 23	H 460	H 522
Приклад 27	4,95	4,88	4,75	0,91	5,09	7,66
Топотекан	0,04	7,90	10,96	0,87	1,20	4,16

## Рак товстої кишки

Клітинні лінії	COLO 205	HCC 2998	HCT 116	HCT 15	HT 29	KM 12
Приклад 27	19,5	7,67	4,06	20,0	2,41	10,6
Топотекан	7,94	15,8	2,51	44,6	100	6,45

## Рак молочної залози

Клітинні лінії	MCF 7 / ADR	MDA-MB-435	MDA-N	BT 549	T 47D
Приклад 27	1,25	9,62	11,0	11,4	0,81
Топотекан	1,50	2,5	не визн	> 100	1,8

КАРТА 2

## Дані по протираковій активності in vitro сполуки приклада 28

(Подані тут дані відносять до величин концентрації, у мкМ, для повного інгібування росту (TGI))

## NSLC

Клітинні лінії	HIP 92	H 226	H 23	H 322M	H 460	H 522
Приклад 28	8,44	4,3	0,76	30,2	1,22	13,0
Топотекан	7,90	10,96	0,87	16,9	1,20	4,16

## Рак товстої кишки

Клітинні лінії	COLO 205	HCC 2998	HCT 116	HCT 15	HT29	KM 12
Приклад 28	9,48	7,65	8,01	> 30	7,94	27,4
Топотекан	7,94	15,80	2,51	44,6	100	6,45

## Рак молочної залози

Клітинні лінії	MCF 7 / ADR	MDA-MB-435	BT-549	MDA-N	T 47D
Приклад 28	1,21	11,4	32	13,4	1,09
Топотекан	1,5	2,5	> 100	не визн	1,8

## Рак нирок

Клітинні лінії	786-0	A 498	ACHN	CAKI	RXF 393	SN12C	UO 31
Приклад 28	0,85	1,76	0,37	0,75	15,9	2,31	1,23
Топотекан	0,12	1,69	0,28	0,51	1,41	1,58	2,51

КАРТА 3

## Дані по протираковій активності in vitro сполуки приклада 43

(Подані тут дані відносять до величин концентрації, у мкМ, для повного інгібування росту (TGI))

## NSLC

Клітинні лінії	HOP 62	H 226	H 23	H 460
Приклад 4 3	3,92	6,89	2,52	14,2
Топотекан	0,04	10,96	0,87	1,20

## Рак товстої кишки

Клітинні лінії	COLO 205	HCC 2998	HCT 116	HT 29	KM 12
Приклад 4 3	37,3	23,2	23,6	18,9	41,9
Топотекан	7,94	15,8	2,51	100	6,45

## Рак молочної залози

Клітинні лінії	MCF 7 / ADR / RES	MCF 7
Приклад 4 3	9,30	17,8
Топотекан	1,5	100

ПРИКЛАДИ  
Приклад 1Одержання 5-метоксикамптотецину  
(відома сполука)

Стадія 1 До суміші 20(S)-камптотецину формули 3 (2г) і хлориду заліза (3) (2г), що розчинена у 80мл метанолу, додають по краплях 10мл сірчаної кислоти і нагрівають при 70°C протягом 24год. Надлишок кислоти і метанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 1,8г жовтуватого порошку, що містить 5-метоксикамптотецин і 5-гідроксикамптотецин у співвідношенні 5:1.

Стадія 2 Поділ суміші за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші розчинників метанол - хлороформ, дає 1,5г 5-метоксикамптотецину і 300мг 5-гідроксикамптотецину. Результати аналізу 5-метоксикамптотецину: т.пл. 156°C,  $[\alpha]_D^{25}$  при 28°C = +41,74 (с 0,103, CHCl<sub>3</sub>), ІК 3426, 1747, 1664, 1616, 1228, 1155, 1046, 762 см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц) δ 8,42 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8Гц, 1H), 7,88 (т, J = 6,8Гц, 1H), 7,68 (т, J = 6,8Гц, 1H), 7,58 (с, 0,5H), 7,54 (с, 0,5H), 6,95 (с, 0,5H), 6,80 (с, 0,5H), 5,74 (д, J = 16,5Гц, 0,5H), 5,72 (д, J = 16,5Гц, 0,5H), 5,25 (д, J = 16,5Гц, 1H), 3,75 (с, 1H), 3,70 (с, 1,5H), 3,50 (с, 1,5H), 2,01 - 1,82 (м, 2H), 1,06 (т, J = 7Гц, 3H), M<sup>-</sup>с (m/z) 379 (M+H), 348, 319.

#### Приклад 2

Одержання 5-гідроксикамптотецину (відома сполука)

Стадія 1 Одержання 5-метоксикамптотецину

5-Метоксикамптотецин формули 1, де R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = Me, одержують із 20(S)-камптотецину формули 3 так, як описано в прикладі 1.

Стадія 2 Розчиняють 1,5г 5-метоксикамптотецину формули 1, де R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = Me, у 50мл метанолу і обробляють 50мл 50% HCl. Розчин кип'ятять з оберненим холодильником протягом 30год. По закінченні нагрівання надлишок води і метанолу видаляють у виді азеотропної суміші, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Після випарювання розчинника і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші розчинників етилацетат - хлороформ одержують 1,2г 5-гідроксикамптотецину, т.пл. 220°C,  $[\alpha]_D^{25}$  при 26°C = +28,00 (с 0,1 в CHCl<sub>3</sub>), ІК 3367, 1749, 1658, 1591, 1159, 1046 см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>, 200МГц) δ 8,50 (с, 1H), 8,20 (д, J = 8Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8Гц, 1H), 7,85 (т, J = 6,8Гц, 1H), 7,64 (т, J = 6,8Гц, 1H), 7,58 (с, 0,5H), 7,56 (с, 0,5H), 7,06 (с, 0,5H), 7,01 (с, 0,5H), 6,95 (ушир, д, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 5,67 (д, J = 16,5Гц, 1H), 5,25 (д, J = 16,5Гц, 1H), 5,05 (ушир, д, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 2,05 - 1,88 (м, 2H), 1,06 (т, J = 7Гц, 3H), M<sup>-</sup>с (m/z) 364 (M+1), 348, 320, 277, 236, 91, 57.

#### Приклад 3

Одержання 5-етокси-7-етилкамптотецину (відома сполука)

Стадія 1 До суміші 7-етилкамптотецину формули 2, де R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = Et (1,5г), і хлориду заліза (3) (1,35г), розчиненої в 150мл етанолу, додають по краплях 9мл сірчаної кислоти і гріють при 85°C протягом 30год. Надлишок кисло-

ти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 1,6г коричнюватого порошку, що містить 5-етокси-7-етилкамптотецин і 5-гідрокси-7-етилкамптотецин у співвідношенні 10:1.

Стадія 2 Поділ суміші за допомогою колонкової хроматографії дає 1г 5-етокси-7-етилкамптотецину і 100мг 5-гідрокси-7-етилкамптотецину, т.пл. 150°C,  $[\alpha]_D^{25}$  при 27°C = +10,528 (с 0,085, CHCl<sub>3</sub>), ІК 3419, 1751, 1662, 1613, 1157, 1075, 1050, 764 см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц) δ 8,20 (д, J = 8Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8Гц, 1H), 7,81 (т, J = 6,8Гц, 1H), 7,66 (т, J = 7,3Гц, 1H), 7,54 (с, 0,5H), 7,51 (с, 0,5H), 7,01 (с, 0,5H), 6,89 (с, 0,5H), 5,72 (д, J = 16,5Гц, 0,5H), 5,71 (д, J = 16,5Гц, 0,5H), 5,28 (д, J = 16,5Гц, 0,5H), 5,26 (д, J = 16,5Гц, 0,5H), 4,3 - 3,6 (м, 3H), 3,5 - 3,1 (м, 2H), 2,05 - 1,71 (м, 2H), 1,45 (т, J = 7,5Гц, 3H), 1,06 (т, J = 7Гц, 3H).

#### Приклад 4

Одержання 5-гідрокси-7-етилкамптотецину (відома сполука)

Стадія 1 Одержання 5-етокси-7-етилкамптотецину

5-Етоксикамптотецин формули 1, де R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = Et, одержують із 20(S)-камптотецину формули 2 так, як описано в прикладі 3.

Стадія 2 Додають 50мл 25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до 1,0г 5-етокси-7-етилкамптотецину формули 1, де R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = Et, розчиненого в 30мл етанолу, і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 30год. По закінченні нагрівання надлишок води і етанолу видаляють у виді азеотропної суміші, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Після випарювання розчинника і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі одержують 700мг 5-гідрокси-7-етилкамптотецину, т.пл. 252°C, ІК 3349, 1752, 1656, 1605, 1159, 1054, 766 см<sup>-1</sup>, часткові результати <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + AMCO - d<sub>6</sub>) δ 7,19 (ушир, з, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 7,15 (с, 0,5H), 7,05 (с, 0,5H), 5,75 (ушир, с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 5,65 (д, J = 16,5Гц, 1H), 5,25 (д, J = 16,6Гц, 1H), 3,52 - 3,19 (м, 2H), 1,45 (т, J = 7,5Гц, 3H), 1,02 (м, 3H).

#### Приклад 5

Одержання 5-етокси-9-метоксикамптотецину формули 1,

де R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = Et

Стадія 1 До суміші 9-метоксикамптотецину формули 2, де R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H (1г), і хлориду заліза (3) (500мг), розчиненої в 50мл етанолу, додають по краплях 10мл сірчаної кислоти і гріють при 85°C протягом 22год. Надлишок кислоти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає темний коричнюватий порошок.

Стадія 2 Очищення вказаного вище залишку за допомогою колонкової хроматографії з використанням силікагелю дає 500мг 5-етокси-9-метоксикамптотецину формули 1 і 300мг 5-

гідрокси-9-метоксикамптотецину, т пл 235°C,  $[\alpha]_D$  при 30°C = + 34,18 (с 0,093, MeOH), ІК 3436, 1748, 1665, 1619, 1461, 1366, 1093, 814 см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц) δ 8,81 (с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,53 (д, СГ = 5,5Гц, 1H), 6,96 (д, J = 7Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,72 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,75 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,27 (д, J = 16Гц, 1H), 4,24 - 3,90 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,80 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 1,90 (м, 2H), 1,31 (м, 3H), 1,01 (м, 3H), М-с (m/z) 422 (M+1), 394, 378, 350, 305, 98, 57

#### Приклад 6

Одержання 5-гідрокси-9-метоксикамптотецину (відома сполука)

Стадія 1 Спочатку одержують 5-етокси-9-метоксикамптотетин формули 1 де R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = Et, так, як описано в прикладі 5

Стадія 2 Додають 25мл 80% HCl до 560мг 5-етокси-9-метоксикамптотетину формули 1, де R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = Et, розчиненого в 25мл етанолу, і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 16год. По закінченні нагрівання надлишок води і етанолу видаляють у виді азеотропної суміші, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Після випарювання і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі одержують 520мг 5-гідрокси-9-метоксикамптотецину, т пл 182°C,  $[\alpha]_D$  при 30°C = + 39,68 (с 0,012, MeOH), ІК 3398, 1749, 1656, 1616, 1577, 1465, 1383, 1154 см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8,81 (с, 1H), 7,81 - 7,61 (м, 2H), 7,50 (д, J = 5,5Гц, 1H), 7,12 - 6,71 (м, 2H), 5,70 (д, J = 16Гц, 1H), 5,30 (д, J = 16Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 1,98 - 1,75 (м, 2H), 1,10 - 0,98 (м, 3H), М-с (m/z) 394 (M+1), 377, 348, 268, 149, 88, 57

#### Приклад 7

Одержання 5-етокси-9-метокси-7-етилкамптотетину формули 1,

де R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = Et

Стадія 1 До суміші 9-метокси-7-етилкамптотетину формули 2, де R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = Et (100мг), і хлориду заліза (3) (100мг), розчиненої в 32мл етанолу, додають по краплях 2мл сірчані кислоти і гріють при 85°C протягом 4год. Надлишок кислоти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 120мг залишку, що містить 5-етокси-9-метокси-7-етилкамптотетин і 5-гідрокси-9-метокси-7-етилкамптотетин у співвідношенні 1:4

Стадія 2 Поділ суміші за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші розчинників етилацетат-хлороформ дає 15мг 5-етокси-9-метокси-7-етилкамптотетину формули 1 і 55мг 5-гідрокси-9-метокси-7-етилкамптотетину, т пл 240°C, ІК 3443, 1747, 1663, 1609, 1458, 1254, 1180, 1074 см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц) δ 7,80 - 7,68 (м, 2H), 7,50 (с, 0,5H), 7,47 (с, 0,5H), 7,01 (с, 0,5H), 6,98 (д, J = 8Гц, 1H), 6,89 (с, 0,5H), 5,76 (д, J = 16Гц, 1H), 5,28 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,26 (д, J = 16Гц, 0,5H), 4,25 - 3,81 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,72 - 3,28 (м, 2H), 3,15 (ушир, с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 2,02 - 1,82 (м, 2H), 1,37 - 1,33 (м, 3H), 1,05 - 0,95

(м, 3H), М-с (m/z) 451 (M+1), 406, 377, 362, 347, 331, 261, 181, 149, 97

#### Приклад 8

Одержання 5-гідрокси-9-метокси-7-етилкамптотетину формули 13,

де R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = Et

Стадія 1 Спочатку одержують 5-етокси-9-метокси-7-етилкамптотетин формули 1, де R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = Et, так, як описано в прикладі 7

Стадія 2 Додають 5мл 50% HCl до 100мг 5-етокси-9-метокси-7-етилкамптотетину формули 1, де R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = Et, розчиненого в 5мл етанолу, і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 26год. По закінченні нагрівання надлишок води і етанолу видаляють у виді азеотропної суміші, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Після випарювання розчинника і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі одержують 80мг 5-гідрокси-9-метокси-7-етилкамптотетину, т пл 242°C, ІК 3440, 1742, 1660, 1610, 1456, 1250, 1160 см<sup>-1</sup>,

#### Приклад 9

Одержання 5-етоксикамптотетину

(відома сполука)

Стадія 1 До суміші 20(S)-камптотетину формули 3 (1г) і хлориду заліза (3) (1г), розчиненої в 50мл етанолу, додають по краплях 12мл ефірату BF<sub>3</sub> і нагрівають при 85°C протягом 40год. Надлишок кислоти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 1г жовтуватого порошку, що містить 17-етоксикамптотетин і 5-гідроксикамптотетин у співвідношенні 6:1

Стадія 2 Поділ вказаної суміші за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші розчинників етилацетат - гексан дає 700мг 5-етоксикамптотетину і 120мг отриманого раніше 5-гідроксикамптотетину, т пл 140°C,  $[\alpha]_D$  при 28°C = + 29,703 (с 0,101, CHCl<sub>3</sub>), ІК 3423, 1746, 1663, 1616, 1155, 1070, 1040 см<sup>-1</sup>, часткові дані <sup>1</sup>Н ЯМР у CDCl<sub>3</sub> δ 6,9 (с, 0,5H), 6,78 (с, 0,5H), 4,25 - 3,85 (м, 2H), 3,70 (с, 1H), 2,00 - 1,80 (м, 2H), 1,40 - 1,22 (м, 3H), 1,12 - 0,98 (м, 3H), М-с (m/z) 393 (M+1), 378, 362, 348, 319, 247, 219, 57

#### Приклад 10

Одержання 5-бутоксикамптотетину

(відома сполука)

Стадія 1 До суміші 20(S)-камптотетину формули 3 (500мг) і хлориду заліза (3) (500мг), розчиненої в 15мл н-бутанолу, додають по краплях сірчану кислоту і нагрівають при 100°C протягом 20год. Надлишок кислоти і н-бутанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає порошкоподібну речовину

Стадія 2 Очищення вказаної вище речовини за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші розчинників етилацетат - гексан дає 300мг 5-



бутоксикаммпотетину і 50мг отриманого раніше 5-гідроксикаммпотетину, т пл 82°C,  $[\alpha]_D$  при 28°C = + 28,00 (с 0,1,  $\text{CHCl}_3$ ), часткові дані  $^1\text{H}$  ЯМР у  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  6,92 (с, 0,5H), 6,79 (с, 0,5H), 4,12 - 3,75 (м, 2H), 3,80 (ушир, с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмінюваний), 2,00 - 1,82 (м, 2H), 1,75 - 1,52 (м, 2H), 1,50 - 1,29 (м, 2H), 1,15 - 0,82 (м, 6H), М-с (m/z) 422 (M+1), 363, 348, 319, 84, 51

#### Приклад 11

Одержання 5-етокси-9-гідроксикаммпотетину формули 1,

де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{Et}$

Стадія 1 До суміші 9-гідроксикаммпотетину формули 2, де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$  (200мг), і хлориду заліза (3) (250мг), розчиненої в 40мл етанолу, додають по краплях 1,5мл сірчаної кислоти і гріють при 85°C протягом 26год. Надлишок кислоти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують сумішшю 5% метанол - хлороформ. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 170мг залишку, що містить 5-етокси-9-гідроксикаммпотетин і 5,9-дигідроксикаммпотетин у співвідношенні 3 : 1

Стадія 2 Поділ суміші за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші розчинників етилацетат - хлороформ дає 75мг 5-етокси-9-гідроксикаммпотетину формули 1 і 25мг 9,5-дигідроксикаммпотетину, т пл 230°C, ІК 3400, 2920, 1745, 1663, 1597, 1360, 1280, 1228, 1157, 1083, 902, 816 $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,83 (с, 1H), 7,78 (д, J = 6,8Гц, 1H), 7,67 - 7,56 (м, 2H), 7,01 (с, 0,5H), 6,98 (с, 0,5H), 6,91 (с, 0,5H), 6,81 (с, 0,5H), 5,70 (д, J = 16Гц, 1H), 5,33 (д, J = 16Гц, 1H), 4,15 - 3,91 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,05 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 409 (M+1), 364, 335, 320, 291, 267, 263, 221, 206, 171, 159, 129, 111, 98, 85

#### Приклад 12

Одержання 9,5-дигідроксикаммпотетину формули 13,

де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$

Стадія 1 Спочатку одержують 5-етокси-9-гідроксикаммпотетин формули 1, де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ , і  $\text{R}^6 = \text{Et}$ , так, як описано в прикладі 11

Стадія 2 Додають 25мл 80%  $\text{HCl}$  до 560мг 5-етокси-9-гідроксикаммпотетину формули 1, де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ , і  $\text{R}^6 = \text{Et}$ , розчиненого в 25мл етанолу, і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 16год. По закінченні нагрівання надлишок води і етанолу видаляють у виді азеотропної суміші, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають ропою і сушать над безв сульфатом натрію. Після випарювання розчинника і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі одержують 320мг 9,5-дигідроксикаммпотетину (13), т пл 102°C, ІК 3400, 1744, 1659, 1594, 1462, 1361, 1280, 1229, 1049, 820 $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO} - d_6$ )  $\delta$  10,82 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмінюваний), 7,63 - 7,69 (м, 2H), 7,22 (с, 0,5H), 7,19 (с, 0,5H), 7,11 (д, J = 7Гц, 1H), 6,98 (с, 0,5H), 6,95 (с, 0,5H), 6,50 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмінюваний), 5,42 (с, 2H), 1,89 (м, 2H), 0,90 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 380 (M+1), 320, 305, 293, 264

#### Приклад 13

Одержання 5-етокси-9-гідрокси-7-етилкампто-

тецину формули 1,

де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ ,  $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Et}$

Стадія 1 До суміші 9-гідрокси-7-етилкамптотецину формули 2, де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , і  $\text{R}^5 = \text{Et}$  (150мг), і хлориду заліза (3) (150мг), розчиненої в 30мл етанолу, додають по краплях 2мл сірчаної кислоти і гріють при 85°C протягом 40год. Надлишок кислоти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 120мг залишку, що містить 5-етокси-9-гідрокси-7-етилкамптотецин і 5,9-дигідрокси-7-етилкамптотецин у співвідношенні 5 : 1

Стадія 2 Поділ суміші за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші розчинників ацетону і хлороформу дає 85мг 5-етокси-9-гідрокси-7-етилкамптотецину формули 1 і 15мг 5,9-дигідрокси-7-етилкамптотецину, т пл 240°C, ІК 3500, 2976, 1749, 1662, 1588, 1555, 1461, 1390, 1147, 1079, 921 $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO} - d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмінюваний), 7,62 - 7,67 (м, 2H), 7,57 (п, J = 8Гц, 1H), 7,08 - 7,18 (м, 2H), 6,50 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмінюваний), 5,39 (с, 2H), 4,08 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,35 (т, J = 7Гц, 3H), 0,87 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 437 (M+1), 392, 363, 348, 333, 291, 261, 246, 219, 191, 149, 119, 89

#### Приклад 14

Одержання 9,5-дигідрокси-7-етилкамптотецину формули 13,

де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ ,  $\text{R}^5 = \text{Et}$

Стадія 1 Спочатку одержують 5-етокси-9-гідрокси-7-етилкамптотецин формули 1, де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , і  $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Et}$ , так, як описано в прикладі 13

Стадія 2 Додають 35мл 80%  $\text{HCl}$  до 560мг 5-етокси-9-гідрокси-7-етилкамптотецину формули 1, де  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , і  $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Et}$ , розчиненого в 25мл етанолу, і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 16год. По закінченні нагрівання надлишок води і етанолу видаляють у виді азеотропної суміші, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають ропою і сушать над безв сульфатом натрію. Після випарювання розчинника і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі одержують 380мг 9,5-дигідрокси-7-етилкамптотецину формули 13, т пл 165°C, ІК 3351, 2929, 1744, 1657, 1606, 1480, 1218, 1162, 1035, 872 $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO} - d_6$ )  $\delta$  10,62 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмінюваний), 7,60 - 7,57 (м, 2H), 7,16 - 7,00 (м, 3H), 5,40 (с, 2H), 3,42 (кв, J = 7,6Гц, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,33 (т, J = 7Гц, 3H), 0,89 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 408 (M+1), 380, 336, 319, 291, 267, 235, 219, 185, 127, 99, 83

#### Приклад 15

Одержання 9-нітро-5-етоксикаммпотетину формули 1, де

$\text{R}^1 = \text{NO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ ,  $\text{R}^6 = \text{Et}$

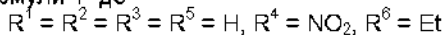
Стадія 1 До суміші 9-нітрокаммпотетину формули 2, де  $\text{R}^1 = \text{NO}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$  (1г), і хлориду заліза (3) (1г), розчиненої в 100мл етанолу, додають по краплях 10мл сірчаної кислоти і гріють при 85°C протягом 24год. Надлишок кислоти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок про-

мивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 900мг жовтуватого порошку.

Стадія 2 Очищення отриманої вище твердої речовини за допомогою колонкової хроматографії з використанням у якості елюенту суміші розчинників ацетон - хлороформ дає 700мг 9-нітро-5-етоксикамптотетину формули 1 і 80мг 9-нітро-5-гідроксикамптотетину формули 13, де  $R^1 = NO_2$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ , т.пл. 202°C, ІК (KBr) 3474, 1743, 1666, 1622, 1526, 1344, 1154, 1073, 831 $cm^{-1}$ ,  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 200МГц)  $\delta$  9,23 (с, 1H), 8,52 (д, J = 9Гц, 1H), 8,47 (д, J = 9Гц, 1H), 7,92 (т, J = 8,2Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,71 (д, J = 16Гц, 1H), 5,28 (д, J = 16Гц, 1H), 4,39 - 3,98 (м, 2H), 3,75 (ушир, с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 1,99 - 1,79 (м, 2H), 1,32 (т, J = 7Гц, 3H), 1,04 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 438 (M+1), 407, 393, 364, 349, 319, 262, 118.

#### Приклад 16

Одержання 12-нітро-5-етоксикамптотетину формули 1, де



Стадія 1 До суміші 12-нітрокамптотетину формули 2, де  $R^4 = NO_2$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H$  (2г), і хлориду заліза (3) (2г), розчиненої в 150мл етанолу, додають по краплях 15мл сірчаної кислоти і гріють при 85°C протягом 24год. Надлишок кислоти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає смолисту тверду речовину.

Стадія 2 Очищення отриманого вище залишку за допомогою колонкової хроматографії з використанням у якості елюенту суміші розчинників ацетон - хлороформ, дає 1,4г жовтуватого порошку, що містить 12-нітро-5-етоксикамптотетин формули 1 і 100мг 12-нітро-5-гідроксикамптотетину формули 13, де  $R^4 = NO_2$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H$ , т.пл. 250°C, ІК (KBr) 3450, 1750, 1666, 1618, 1525, 1357, 1154, 1042, 766 $cm^{-1}$ ,  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 200МГц)  $\delta$  8,49 (с, 1H), 8,17 (д, J = 9Гц, 1H), 8,14 (д, J = 9Гц, 1H), 7,75 (т, J = 8,2Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,95 (с, 0,5H), 6,82 (с, 0,5H), 5,71 (д, J = 16Гц, 1H), 5,26 (д, J = 16Гц, 1H), 4,31 - 3,91 (м, 2H), 3,75 (м, ушир, с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 2,05 - 1,81 (м, 2H), 1,35 (т, J = 7Гц, 3H), 1,05 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 438 (M+1), 420, 393, 376, 364, 349, 319, 84.

#### Приклад 17

Одержання 10-гідрокси-5-етоксикамптотетину (відома сполука)

Стадія 1 До суміші 10-гідроксикамптотетину формули 2, де  $R^2 = OH$ ,  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (200мг) і хлориду заліза (3) (200мг), розчиненої в 10мл етанолу, додають по краплях 1,5мл сірчаної кислоти і нагрівають при 85°C протягом 24год. Надлишок кислоти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують сумішшю 5% метанол - етилацетат. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає жовту тверду речовину.

Стадія 2 Очищення отриманої вище твердої речовини за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші розчинників ацетон - хлороформ дає 100мг

10-гідрокси-5-етоксикамптотетину формули 1 і 20мг 10,5-дигідроксикамптотетину формули 13, де  $R^2 = OH$ ,  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ , т.пл. 165°C, ІК (KBr) 3384, 1747, 1662, 1608, 1229, 1044, 831 $cm^{-1}$ ,  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$  +  $DMCO$ , 200МГц)  $\delta$  9,8 (1H, ушир, с,  $D_2O$  обмінюваний), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6Гц, 1H), 7,56 - 7,39 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,85 (с, 0,5H), 6,70 (с, 0,5H), 5,58 (д, J = 16Гц, 1H), 5,35 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,21 (д, J = 16Гц, 0,5H), 4,35 - 3,75 (м, 4H), 3,50 (ушир, с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 2,10 - 3,78 (м, 2H), 1,22 (т, J = 7Гц, 3H), 1,05 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 409 (M+1), 392, 364, 349, 335, 320, 291, 235, 117, 84.

#### Приклад 18

Одержання 10-гідрокси-7-етил-5-етоксикамптотетину

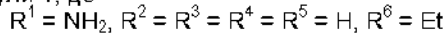
(відома сполука)

Стадія 1 До суміші 10-гідрокси-7-етилкамптотетину формули 2, де  $R^2 = OH$ ,  $R^1 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Et$  (200мг), і хлориду заліза (3) (200мг), розчиненої в 10мл етанолу, додають по краплях 1,7мл сірчаної кислоти і нагрівають при 80°C протягом 20год. Надлишок кислоти і етанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає тверду речовину.

Стадія 2 Очищення отриманого вище твердого залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші розчинників ацетон - хлороформ дає 85мг 10-гідрокси-7-етил-5-етоксикамптотетину у виді жовтуватого порошку і 20мг 10,5-дигідрокси-7-етилкамптотетину формули 13, де  $R^2 = OH$ ,  $R^1 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Et$ , т.пл. 190°C, ІК (KBr) 3227, 1746, 1660, 1599, 1231, 1078, 800 $cm^{-1}$ ,  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$  +  $DMCO$ )  $\delta$  9,6 (ушир, с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 8,01 (д, J = 8,7Гц, 1H), 7,51 - 7,35 (м, 3H), 6,92 (с, 0,5H), 6,80 (с, 0,5H), 5,66 (д, J = 16Гц, 1H), 5,22 (д, J = 16Гц, 1H), 3,85 - 3,65 (м, 2H), 3,35 - 2,95 (м, 2H), 1,95 - 1,75 (м, 2H), 1,37 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,17 (т, J = 7,2Гц, 3H), 0,99 (т, J = 7,4Гц, 3H), М-с (m/z) 437 (M+1), 392, 363, 348, 333, 291, 147, 84.

#### Приклад 19

Одержання 9-аміно-5-етоксикамптотетину формули 1, де



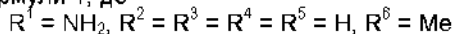
Стадія 1 До суміші 9-амінокамптотетину формули 2, де  $R^1 = NH_2$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (120мг), і хлориду заліза (3) (112мг), розчиненої в 10мл етанолу, додають по краплях 1,5мл ефірату трифториду бору ( $BF_3 \cdot Et_2O$ ) і гріють при 80°C протягом 16год. Етанол видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію, і після випарювання розчинника одержують тверду речовину у виді густої смоли.

Стадія 2 Очищення отриманого вище залишку за допомогою колонкової хроматографії з використанням у якості елюенту суміші розчинників ацетон - хлороформ дає 65мг 9-аміно-5-етоксикамптотетину формули 1, т.пл. 170°C, ІК 3221, 1744, 1681, 1231, 1157, 1074, 815 $cm^{-1}$ ,  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$  +  $DMCO$  -  $d_6$ )  $\delta$  8,69 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,63 - 7,51 (м, 2H), 7,08 (д, J = 5,41Гц, 1H), 6,90 (с, 0,5H), 6,80 (с, 0,5H), 5,65 (д, J = 16Гц, 1H),

5,26 (д, J = 16 Гц, 1H), 4,19 - 3,98 (м, 1H), 3,97 - 3,78 (м, 1H), 2,98 (ушир с, 3H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 1,95 - 1,80 (м, 2H), 1,39 - 1,19 (м, 3H), 1,11 - 0,95 (м, 3H), М-с (m/z) 407 (M+2), 389, 363, 334, 319, 290, 262, 233, 101

#### Приклад 20

Одержання 9-аміно-5-метоксиамптотетину формули 1, де

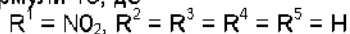


Стадія 1 До суміші 9-аміноамптотетину формули 2, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (180мг), і хлориду заліза (3) (162мг), розчиненої в 15мл метанолу, додають по краплях 2мл ефірату трифториду бору (BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O) і гріють при 80°C протягом 16год. Метанол видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію, і після випарювання розчинника одержують тверду речовину у вигляді густої смоли.

Стадія 2 Очищення отриманого вище залишку за допомогою колонкової хроматографії з використанням у якості елюенту суміші розчинників ацетон - хлороформ дають 125мг 9-аміно-5-метоксиамптотетину формули 1, т.пл. 200°C, ІК (KBr) 3364, 2925, 1744, 1680, 1610, 1156, 1081, 811см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,63 - 7,46 (м, 2H), 6,97 (д, J = 7 Гц, 1H), 6,89 (с, 0,5H), 6,80 (с, 0,5H), 5,6 (д, J = 16 Гц, 1H), 5,25 (д, J = 16 Гц, 1H), 3,57 (с, 1,5H), 3,46 (с, 1,5H), 3,41 (ушир, с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 3,15 (ушир, с, 2H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 2,05 - 1,89 (м, 2H), 1,01 (т, J = 7 Гц, 3H), М-с (m/z) 393 (M+1), 376, 363, 349, 334, 319, 290, 262, 233, 205, 116

#### Приклад 21

Одержання 9-нітро-5-гідроксиамптотетину формули 13, де



Стадія 1 Спочатку одержують 9-нітро-5-етоксиамптотетин формули 1, де  $R^1 = NO_2, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = Et$ , як описано в прикладі 15.

Стадія 2 Додають 80мл 50% HCl до 1,0г 9-нітро-5-етоксиамптотетину формули 1, де  $R^1 = NO_2, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = Et$ , розчиненого в 20мл етанолу, і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 30год. По закінченні нагрівання надлишок води і етанолу видаляють у вигляді азеотропної суміші, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Після випарювання розчинника і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі одержують 700мг 9-нітро-5-гідроксиамптотетину формули 13, т.пл. 278°C, ІК (KBr) 3402, 1744, 1657, 1602, 1533, 1155, 1051, 833см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO, 200МГц) δ 9,28 (с, 1H), 8,50 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,96 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 0,5H), 7,58 (с, 0,5H), 7,12 (с, 0,5H), 7,08 (с, 0,5H), 5,67 (д, J = 16 Гц, 1H), 5,27 (д, J = 16 Гц, 1H), 1,92 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 1,07 (т, J = 7 Гц, 3H)

#### Приклад 22

Одержання 10,5-дигідроксиамптотетину (відома сполука)

Стадія 1 Спочатку одержують 10-гідрокси-5-етоксиамптотетин формули 1, де  $R^2 = OH, R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = Et$ , так, як описано в прикладі 17.

Стадія 2 Додають 10мл 50% HCl до 250мг 10-гідрокси-5-етоксиамптотетину формули 1, де  $R^2 = OH, R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = Et$ , розчиненого в 10мл етанолу, і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 20год. По закінченні нагрівання надлишок води і етанолу видаляють у вигляді азеотропної суміші, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Після випарювання розчинника і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі одержують 210мг 10,5-дигідроксиамптотетину(13), т.пл. 240°C, ІК (KBr) 3226, 1743, 1659, 1596, 1382, 1231, 1048, 832см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO) δ 10,0 (ушир, с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 8,31 (с, 0,5H), 8,29 (с, 0,5H), 8,05 (д, J = 6 Гц, 0,5H), 7,95 (д, J = 6 Гц, 0,5H), 7,95 (д, J = 6 Гц, 0,5H), 7,50 - 7,31 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 6,95 (с, 0,5H), 6,85 (с, 0,5H), 5,55 (д, J = 16 Гц, 1H), 5,25 (д, J = 16 Гц, 1H), 3,99 (ушир, с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 2,05 - 1,81 (м, 2H), 1,0 (т, J = 7 Гц, 3H), М-с (m/z) 381 (M+1), 352, 336, 320, 264, 149, 83

#### Приклад 23

Одержання 12-нітро-5-гідроксиамптотетину формули 13, де

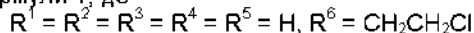


Стадія 1 Спочатку одержують 12-нітро-5-етоксиамптотетин формули 1, де  $R^4 = NO_2, R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H, R^6 = Et$ , як описано в прикладі 16.

Стадія 2 Додають 125мл 50% HCl до 2г 12-нітро-5-етоксиамптотетину формули 1, де  $R^4 = NO_2, R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H, R^6 = Et$ , розчиненого в 30мл етанолу, і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 24год. По закінченні нагрівання надлишок води і етанолу видаляють у вигляді азеотропної суміші, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Після випарювання розчинника і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі одержують 1,5г 12-нітро-5-гідроксиамптотетину формули 13, т.пл. 247°C, ІК (KBr) 3371, 1746, 1664, 1602, 1532, 1380, 1048, 829см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц) δ 8,58 (с, 1H), 8,17 (д, J = 9 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 9 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,12 (с, 0,5H), 7,08 (с, 0,5H), 5,71 (д, J = 16 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 16 Гц, 1H), 3,90 (ушир, с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 1,99 - 1,85 (м, 2H), 1,05 (т, J = 7 Гц, 3H), М-с (m/z) 409 (M+1), 393, 380, 363, 348, 333, 318, 149, 85

#### Приклад 24

Одержання 5-(2'-хлоретокси)амптотетину формули 1, де



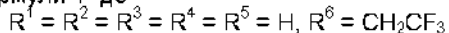
Стадія 1 До суміші 20(S)-амптотетину формули 3 (1г) і хлориду заліза (3) (1г), розчиненої в 25мл 2-хлоретанолу, додають по краплях 5мл сірчаної кислоти і нагрівають при 90°C протягом 24год. Надлишок кислоти і 2-хлоретанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 1,2г коричнюваті твердоді речовини.

Стадія 2 Отриману вище суміш розділяють за допомогою колонкової хроматографії, і одержують 650мг 5-(2'-хлоретокси)амптотетину формули 1 і

150мг отриманого раніше 5-гідроксиамп-тотетину формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ , т пл  $202^\circ C$ ,  $[\alpha]_D$  при  $28^\circ C = + 5,37$  (с 0,093,  $CHCl_3$ ), ІК 3354, 1744, 1662, 1622, 1223, 1160, 1090, 1044, 752,  $663 cm^{-1}$ , часткові дані  $^1H$  ЯМР у  $CDCl_3$   $\delta$  6,92 (с, 0,5H), 6,82 (с, 0,5H), 4,51 (т, J = 5Гц, 1,5H), 4,38 (т, J = 5Гц, 1,5H), 3,75 (с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 3,85 - 3,58 (м, 2, 2,00 - 1,78 (м, 2H), 1,06 (т, J = 7,5Гц, 3H), М-с (m/z) 426 (M+1), 381, 377, 383, 348, 319, 105, 84, 51

#### Приклад 25

Одержання 5-трифторетоксикам-тотетину формули 1 де

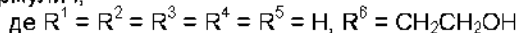


Стадія 1 До суміші 20(S)-амп-тотетину формули 3 (0,5г) і хлориду заліза (3) (0,5г), розчиненої в 18мл 2,2,2-трифторетанолу, додають по краплях сірчану кислоту і нагрівають при  $80^\circ C$  протягом 24год. Надлишок кислоти і трифторетанолу видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 600мг твердої речовини.

Стадія 2 Отриману вище тверду речовину очищають за допомогою колонкової хроматографії і одержують 250мг 5-трифторетоксикам-тотетину формули 1 і 150мг отриманого раніше 5-гідроксиамп-тотетину формули 13, т пл  $188^\circ C$ , ІК 3438, 1748, 1667, 1620, 1160, 1106,  $1003 cm^{-1}$ , часткові дані  $^1H$  ЯМР у  $CDCl_3$   $\delta$  6,84 (с, 0,5H), 6,75 (с, 0,5H), 5,21 - 4,90 (м, 1H), 4,80 - 4,38 (м, 2H), 3,70 (с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 2,0 - 1,79 (м, 2H), 1,15 - 0,99 (м, 3H), М-с (m/z) 447 (M+1), 378, 348, 304, 111, 69

#### Приклад 26

Одержання 5-(2'-гідроксиетокси)амп-тотетину формули 1,

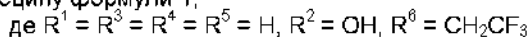


Стадія 1 До суміші 20(S)-амп-тотетину формули 3 (1г) і хлориду заліза (3) (1г), розчиненої в 10мл етиленглікол, додають по краплях 5мл сірчаного кислоти і нагрівають при  $70^\circ C$  протягом 36год. Надлишок кислоти і етиленглікол видаляють у вакуумі, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає 1,1г жовтуватого порошку.

Стадія 2 Отриману вище тверду речовину піддають очищенню за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші розчинників етилацетат - гексан і одержують 700мг 5-(2'-гідроксиетокси)амп-тотетину формули 1 і 200мг отриманого раніше 5-гідроксиамп-тотетину формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ , т пл  $190^\circ C$ ,  $[\alpha]_D$  при  $26^\circ C = + 28,30$  (с 0,106,  $CHCl_3$ ), ІК 3300, 3285, 1745, 1665, 1620, 1605, 1227, 1180, 1112,  $1047 cm^{-1}$ , часткові дані  $^1H$  ЯМР у  $CDCl_3$   $\delta$  7,01 (с, 0,5H), 6,92 (с, 0,5H), 4,30 - 3,71 (м, 4H), 3,75 (ушир, с, 2H,  $D_2O$  обмінюваний), 2,0 - 1,79 (м, 2H), 1,15 - 0,95 (м, 3H), М-с (m/z) 408 (M+1), 390, 378, 364, 348, 319, 101, 76

#### Приклад 27

Одержання 10-гідрокси-5-трифторетоксикам-тотетину формули 1,

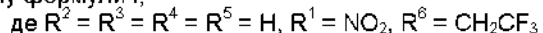


Стадія 1 Спочатку одержують 10,5-дигідроксиамп-тотетин формули 13, де  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = OH$ , як описано в прикладі 22

Стадія 2 Суміш 10,5-дигідроксиамп-тотетину формули 13, де  $R^2 = OH$ ,  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (200мг), і трифторетанолу (200мг) суспендують у 50мл дихлоретану і кип'ятять з оберненим холодильником в присутності сірчаної кислоти (0,5мл) протягом 18год. Реакційну суміш упарюють до сухого стану і залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає маслянистий залишок, який очищають на колонці з силікагелем з використанням у якості елюенту суміші ацетон - хлороформ, і одержують 140мг 10-гідрокси-5-трифторетоксикам-тотетину формули 1 у виді твердої речовини, т пл  $237^\circ C$ , ІК 3420, 1748, 1664, 1605,  $1159 cm^{-1}$ ,  $^1H$  ЯМР (DMCO - d6)  $\delta$  10,48 (с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 8,45 (с, 1H), 8,04 (д, J = 9Гц, 1H), 7,47 (д, J = 9Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,11 (с, 0,5H), 7,06 (с, 0,5H), 6,58 (с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 5,41 (с, 2H), 5,05 - 4,55 (м, 2H), 2,05 - 1,75 (м, 2H), 1,00 - 0,8 (м, 3H),  $^{13}C$  ЯМР (DMCO - d6)  $\delta$  172,4, 161,0, 157,7, 157,1, 151,2, 147,5, 144,3, 143,7, 131,0, 130,8, 129,8, 129,1, 124,0, 121,4, 120,7, 109,6, 96,6, 89,7, 72,3, 65,1, 30,4, 7,8, М-с (m/z) 462 (M+1), 418, 364, 320, 291, 263

#### Приклад 28

Одержання 9-нітро-5-трифторетоксикам-тотетину формули 1,

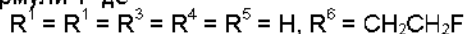


Стадія 1 Спочатку одержують 9-нітро-5-гідроксиамп-тотетин формули 13, де  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^1 = NO_2$ ,  $R^6 = CH_2CF_3$ , як описано в прикладі 21

Стадія 2 Суміш 9-нітро-5-гідроксиамп-тотетину формули 13, де  $R^1 = NO_2$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (100мг), і трифторетанолу (0,5мл) суспендують у 25мл дихлоретану і кип'ятять з оберненим холодильником в присутності сірчаної кислоти (0,3мл) протягом 18год. Реакційну суміш упарюють до сухого стану і залишок екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, ропою, і сушать над безв. сульфатом натрію. Випарювання розчинника дає маслянистий залишок, який очищають на колонці з силікагелем з використанням у якості елюенту суміші ацетон - хлороформ, і одержують 60мг 9-нітро-5-трифторетоксикам-тотетину формули 1 у виді твердої речовини, т пл  $210^\circ C$ , ІК 3457, 1745, 1665, 1623, 1527, 1154,  $1000 cm^{-1}$ ,  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  9,30 (с, 1H), 8,53 (д, J = 8,6Hz, 1H), 8,49 (д, J = 8,6Гц, 1H), 7,94 (т, J = 8Гц, 1H), 7,62 (с, 0,5H), 7,60 (с, 0,5H), 6,87 (с, 0,5H), 6,81 (с, 0,5H), 5,69 (д, J = 16Гц, 1H), 5,29 (д, J = 16Гц, 1H), 4,97 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 3,90 (ушир, с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 1,90 (м, 2H), 1,05 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 491 (M+1), 461, 446, 418, 393, 364, 349, 319, 290, 216

#### Приклад 29

Одержання 5-(2'-фторетокси)амп-тотетину формули 1 де



Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідроксиамп-тотетин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ , як описано в прикладі 2

Стадія 2 Суміш 5-гідроксикамптотецину формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (200мг), і 2-фторетанолу (2мл) суспендують у 30мл дихлоретану і кип'ятять з оберненим холодильником в присутності сірчаної кислоти (0,3мл) протягом 18год Реакційну суміш упарюють до сухого стану і залишок екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв сульфатом натрію Випарювання розчинника дає маслянистий залишок, який очищають на колонці із силікагелем із використанням у якості елюенту суміші ацетон - хлороформ і одержують 130мг 5-(2'-фторетокси)камптотецину формули 1 у виді твердої речовини, т пл 174°C/ ІК 1745, 1664, 1615, 1160, 1040, 752см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8,46 (с, 1H), 8,20 (д, J = 8Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8Гц, 1H), 7,83 (т, J = 6,8Гц, 1H), 7,65 - 7,55 (м, 2H), 6,86 (с, 0,5H), 6,78 (с, 0,5H), 5,68 (д, J = 16,5Гц, 1H), 5,26 (д, J = 16,5Гц, 1H), 4,90 - 4,20 (м, 4H), 4,44 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 2,05 - 1,85 (м, 2H), 1,12 - 0,95 (м, 3H), М-с (m/z) 410 (M+1), 365, 348, 319, 304

#### Приклад 30

Одержання 10-гідрокси-5-(2'-фторетокси)камптотецину формули 1

де  $R^1 = R^3, R^4, R^5 = H, R^2 = OH, R^6 = CH_2CH_2F$

Стадія 1 Спочатку одержують 10,5-дигідроксикамптотецин формули 13, де  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^2 = OH$ , як описано в прикладі 22

Стадія 2 Суміш 10,5-дигідроксикамптотецину формули 13, де  $R^2 = OH, R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (100мг), і 2-фторетанолу (2мл) суспендують у 25мл дихлоретану і кип'ятять з оберненим холодильником в присутності сірчаної кислоти (0,2мл) протягом 16год Реакційну суміш упарюють до сухого стану, і залишок екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, ропою і сушать над безв сульфатом натрію Випарювання розчинника дає маслянистий залишок, який очищають на колонці з силікагелем з використанням у якості елюенту суміші ацетон - хлороформ, і одержують 60мг 10-гідрокси-5-фторетоксикамптотецину формули 1 у виді твердої речовини, т пл 258 - 260°C, ІК 3225, 1748, 1660, 1593, 1159см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10,0 (ушир, с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 8,31 (с, 1H), 8,00 (д, J = 8Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,45 (д, J = 6Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,85 (с, 0,5H), 6,80 (с, 0,5H), 6,15 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 5,55 (д, J = 16Гц, 1H), 5,23 (д, J = 16Гц, 1H), 4,85 - 4,20 (м, 4H), 2,05 - 1,81 (м, 2H), 1,0 (т J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 426 (M+1), 382, 364, 320

#### Приклад 31

Одержання 5-(2'-фторетокси)-7-етилкамптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідрокси-7-етилкамптотецин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = Et$ , як описано в прикладі 4

Стадія 2 До суміші 80мг 5-гідрокси-7-етилкамптотецину і 0,1мл п-толуолсульфонові кислоти, суспендованої в 12мл бензолу, додають 20мг 2-фторетанолу і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 14год Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, розчином NaHCO<sub>3</sub>, ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою

колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші етилацетат - хлороформ і одержують 80мг 5-(2'-фторетокси)-7-етилкамптотецину, т пл 112°C, ІК 3070, 1748, 1665, 1605, 1456, 1155, 1038, 767см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (д, J = 9,2Гц, 1H), 8,17 (д, J = 9,2Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,4Гц, 1H), 7,67 (т, J = 7,4Гц, 1H), 7,57 (с, 0,5H), 7,54 (с, 0,5H), 7,00 (с, 0,5H), 6,89 (с, 0,5H), 5,69 (д, J = 16Гц, 1H), 5,27 (д, J = 16Гц, 1H), 4,81 - 4,12 (м, 4H), 3,51 - 3,15 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,45 (т, J = 7Гц, 3H), 1,05 (м, 3H) М-с (m/z) 438 (M+1), 420, 406, 376, 347, 332, 317, 245, 91

#### Приклад 32

Одержання 5-(2'-гідроксиетокси)-7-етилкамптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідрокси-7-етилкамптотецин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = Et$ , як описано в прикладі 4

Стадія 2 До суміші 250мг 5-гідрокси-7-етилкамптотецину і 10мл конц сірчаної кислоти, суспендованої в 25мл дихлоретану, додають 0,5мл етиленгліколю і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 14год Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою і ропою й упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші етилацетат - хлороформ і одержують 180мг 5-(2'-гідроксиетокси)-7-етилкамптотецину і 25мг вихідної речовини <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц) δ 8,20 (д, J = 8Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8Гц, 1H), 7,85 (т, J = 6,8Гц, 1H), 7,69 (т, J = 7,3Гц, 1H), 7,55 (с, 0,5H), 7,54 (с, 0,5H), 7,11 (с, 0,5H), 6,99 (с, 0,5H), 5,72 (д, J = 16,5Гц, 1H), 5,28 (д, J = 16,5Гц, 0,5H), 5,26 (д, J = 16,5Гц, 0,5H), 3,95 - 3,65 (м, 4H), 3,78 (ушир, с, 2H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 3,5 - 3,18 (м, 2H), 1,95 - 1,81 (м, 2H), 1,45 (т, J = 7,5Гц, 3H), 1,06(м, 3H)

#### Приклад 33

Одержання 5-(2'-гідроксиетокси)-10-гідроксикамптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 10,5-дигідроксикамптотецин формули 13, де  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^2 = OH$ , як описано в прикладі 22

Стадія 2 До суміші 80мг 10,5-дигідроксикамптотецину і 5мг п-толуолсульфонові кислоти, суспендованої в 10мл дихлоретану, додають 25мг етиленгліколю і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 16год Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою і ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші метанол - хлороформ і одержують 40мг 5-(2'-гідроксиетокси)-10-гідроксикамптотецину і 10мг вихідної речовини ІК 3070, 1760, 1660, 1600, 1558, 1509, 1384, 1160, 1047, 832см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + DMSO) δ 10,05 (ушир, 1H D<sub>2</sub>O обмінюваний), 8,35 (с, 1H), 8,05 (д, J = 9Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (д, J = 9Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,95 (с, 0,5H), 6,85 (с, 0,5H), 5,65 (д, J = 16Гц, 1H), 5,25 (д, J = 16Гц, 1H), 4,11 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 4,05 (ушир, с, 1H, D<sub>2</sub>O обмінюваний), 1,98 (м, 2H), 1,05 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 425, 408, 380, 364, 336, 320,

305, 264, 235, 147, 105

## Приклад 34

Одержання 5,10-дигідрокси-7-етилкамптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-етокси-10-гідрокси-7-етилкамптотецин формули 1,

де  $R^1 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = R^6 = Et$ ,  $R^2 = OH$ , як описано в прикладі 18

Стадія 2 Додають 12мл 25% HCl до 200мг 5-етокси-10-гідрокси-7-етилкамптотецину, розчиненого в 10мл етанолу, і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 24год Надлишок кислоти і етанолу відганяють, а решту розводять етилацетатом Органічний прошарок промивають 5% розчином  $NaHCO_3$  і ропою Випарювання розчинника і очищення твердої речовини на колонці з силікагелем із використанням у якості елюенту суміші ацетон - хлороформ дає 105мг 5,10-дигідрокси-7-етилкамптотецину, т пл 197°C, ІК 3268, 2975, 1748, 1656, 1597, 1514, 1230, 1161, 1052, 841 $cm^{-1}$ ,  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3 + DMSO$ )  $\delta$  10,0 (ушир, с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 8,05 (д, J = 9Гц, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,04 (с, 0,5H), 6,98 (с, 0,5H), 5,65 (д, J = 16Гц, 1H), 5,23 (д, J = 16Гц, 1H), 3,51 (ушир, с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 3,45 - 3,12 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,42 (т, J = 7Гц, 3H), 1,01 (т, J = 7Гц, 3H), М-с (m/z) 408 (M+1), 379, 364, 347, 335, 285, 169, 119, 101, 83

## Приклад 35

Одержання 5-(2'-гідроксиетокси)-10-гідрокси-7-етилкамптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 7-етил-5,10-дигідроксикамптотецин формули 13, де  $R^1 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^2 = OH$ ,  $R^5 = Et$ , як описано в прикладі 34

Стадія 2 До суміші 100мг 10,5-дигідрокси-7-етилкамптотецину і 5мг п-толуолсульфонові кислоти, суспендованої в 10мл дихлоретану, додають 50мг етиленгліколя і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 16год Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою і ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші метанол - хлороформ, і одержують 60мг 5-(2'-гідроксиетокси)-10-гідрокси-7-етилкамптотецину і 12мг вихідної речовини, т пл 124°C,  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3 + DMSO$ )  $\delta$  10,0 (ушир, с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 8,02 (д, J = 9Гц, 1H), 7,55 - 7,39 (м, 3H) 7,02 (с, 0,5H), 6,93 (с, 0,5H), 6,05 (ушир, с, 1H,  $D_2O$  обмінюваний), 5,63 (д, J = 16Гц, 1H), 5,23 (д, J = 16Гц, 1H), 3,94 - 3,54 (м, 2H), 3,41 - 3,05 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,40 (т, J = 7Гц, 3H), 1,02 (м, 3H), М-с (m/z) 408 (M+1), 379, 364, 347, 335, 285, 169, 119, 101, 83

## Приклад 36

Одержання 5-(2'-аміноетокси) камптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідроксикамптотецин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ , як описано в прикладі 2

Стадія 2 До суміші 60мг 5-гідроксикамптотецину і 5мг п-толуолсульфонові кислоти, суспендованої в 10мл бензолу, додають 15мг 2-аміноетанолу і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 14год Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують ети-

лацетатом Органічний прошарок промивають водою, розчином  $NaHCO_3$ , ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші метанол - хлороформ і одержують 36мг 5-(2'-аміноетокси) камптотецину і 10мг вихідної речовини, т пл 170°C, ІК 3451, 1740, 1664, 1604, 1383, 1189, 1042 $cm^{-1}$ , часткові дані  $^1H$  ЯМР у ( $CDCl_3 + DMSO - d_6$ )  $\delta$  7,5 (д,  $D_2O$  обмінюваний, 1H), 7,15 ( $D_2O$  обмінюваний, 1H), 7,02 (с, 0,5H), 6,92 (с, 0,5H), 5,65 (д, J = 16Гц, 1H), 5,28 (д, J = 16Гц, 1H), 4,24 - 3,85 (м, 2H), 2,35 (с,  $D_2O$  обмінюваний, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,15 - 1,85 (м, 3H), 1,12 - 0,95 (м, 3H), М-с (m/z) 408 (M+1), 364, 347, 319, 305, 291, 249, 103, 62

## Приклад 37

Одержання 5-(2'-аміноетокси)-7-етилкамптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідрокси-7-етилкамптотецин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Et$ , як описано в прикладі 4

Стадія 2 До суміші 85мг 7-етил-5-гідроксикамптотецину і 5мг п-толуолсульфонові кислоти, суспендованої в 20мл бензолу, додають 11мг 2-аміноетанолу і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 10год Реакцію гасять краплею піридину, і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, розчином  $NaHCO_3$ , ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші метанол - хлороформ і одержують 65мг 5-(2'-аміноетокси)-7-етилкамптотецину, т пл 230°C, часткові дані  $^1H$  ЯМР у ( $CDCl_3 + DMSO - d_6$ )  $\delta$  7,5 (д,  $D_2O$  обмінюваний, 1H), 7,15 (д,  $D_2O$  обмінюваний, 1H), 7,02 (с, 0,5H), 6,92 (с, 0,5H), 5,65 (д, J = 16Гц, 1H), 5,28 (д, J = 16Гц, 1H), 4,24 - 3,85 (м,  $D_2O$  2H), 2,35 (с,  $D_2O$  обмінюваний, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,15 - 1,85 (м, 3H), 1,12 - 0,95 (м, 1H), М-с (m/z) 408 (M+1), 364, 347, 319, 305, 103, 74, 62

## Приклад 38

Одержання 5-(3'-диметиламінопропокси) -7-етилкамптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідрокси-7-етилкамптотецин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Et$ , як описано в прикладі 4

Стадія 2 До суміші 50мг 7-етил-5-гідроксикамптотецину і 0,05мл сірчаної кислоти, суспендованої в 20мл бензолу, додають 30мг 3-диметиламіно-1-пропанолу і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 12год Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, розчином  $NaHCO_3$ , ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші метанол - хлороформ і одержують 42мг 5-(3'-диметиламінопропокси)-7-етилкамптотецину, т пл 113°C, часткові дані  $^1H$  ЯМР у ( $CDCl_3 + DMSO - d_6$ )  $\delta$  6,95 (с, 0,5H), 6,85 (с, 0,5H), 5,65 (д, J = 16Гц, 1H), 5,35 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,25 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,95 - 3,57 (м, 2H), 3,30 - 3,05 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,15 - 1,72 (м, 6H), 1,45 (т, J = 7,5Гц, 3H), 1,12 -

0,95 (м, 3H), М-с (m/z) 478 (M+1), 434, 375, 347, 331, 169, 102, 84, М-с (m/z) 478 (M+1), 434, 375, 347, 331, 169, 102, 84

#### Приклад 39

Одержання 5-(2'-N-піролідиноетокси)-7-етилкамптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідрокси-7-етилкамптотетин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Et$ , як описано в прикладі 4

Стадія 2 До суміші 100мг 7-етил-5-гідроксикамптотетину і 10мг камфорсульфонової кислоти, суспендованої в 25мл бензолу, додають 30мг 1-(2-гідроксметил)піридину і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 16год

Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, розчином  $NaHCO_3$ , ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміш метанол - хлороформ і одержують 85мг 5-(2'-N-піролідиноетокси)-7-етилкамптотетину, т пл 225°C, ІК 3424, 1749, 1666, 1616, 1384, 1156, 1078, 1049см<sup>-1</sup>, часткові дані <sup>1</sup>H ЯМР у  $CDCl_3$  δ 7,02 (с, 0,5H), 6,95 (с, 0,5H), 5,70 (д, J = 16Гц, 1H), 5,33 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,26 (д, J = 16Гц, 0,5H), 4,18 - 3,88 (м, 2H), 3,45 - 3,15 (м, 2H), 3,06 - 2,58(м, 8H), 2,05 - 1,72 (м, 6H), 1,43 (т, J = 8Гц, 3H), 1,15 - 0,95 (м, 3H), М-с (m/z) 446 (M+1), 375, 347, 331, 245, 169, 116, 97, 84

#### Приклад 40

Одержання 5-(2'-хлоретокси)-7-етилкамптотетину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідрокси-7-етилкамптотетин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Et$ , як описано в прикладі 4

Стадія 2 До суміші 500мг 7-етил-5-гідроксикамптотетину і 0,1мл конц сірчаної кислоти, суспендованої в 30мл бензолу, додають 700мг 2-хлоретанолу і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 8год із використанням приладу Діна-Старка Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, розчином  $NaHCO_3$ , ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміш етилацетат - хлороформ і одержують 400мг 5-(2'-хлоретокси)-7-етилкамптотетину, т пл 168°C, <sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ , 200МГц) δ 8,20 (д, J = 9,5Гц, 1H), 8,15 (д, J = 9,5Гц, 1H), 7,82 (т, J = 8Гц, 1H), 7,67 (т, J = 8Гц, 1H), 7,54 (д, 6,2Гц, 1H), 7,02 (с, 0,5H), 6,90 (с, 0,5H), 5,70 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,69(д, J = 16Гц, 0,5H), 5,26 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,25 (д, J = 16Гц, 0,5H), 4,61 - 3,95 (м, 2H), 3,78 - 3,58 (м, 2H), 3,50 - 3,15 (м, 2H), 1,98 - 1,78 (м, 2H), 1,45 (т, J = 7,5Гц, 3H), 1,12 - 0,95 (м, 3H), М-с (m/z) 455 (M+1), 437, 409, 392, 376, 347, 331, 245, 115, 81

#### Приклад 41

Одержання 5-(2'-диметиламіноетокси)-7-етилкамптотетину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідрокси-7-етилкамптотетин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Et$ , як описано в прикладі 4

Стадія 2 До суміші 100мг 7-етил-5-

гідроксикамптотетину і 0,1мл конц сірчаної кислоти, суспендованої в 10мл бензолу, додають 50мг 2-N,N-диметиламіноетанолу, і суміш кип'ятять з оберненим холодильником, з використанням приладу Діна-Старка, протягом 10год Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, розчином  $NaHCO_3$ , ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміш метанол - хлороформ і одержують 65мг 5-(2'-диметиламіноетокси)-7-етилкамптотетину Часткові дані <sup>1</sup>H ЯМР у  $CDCl_3$  δ 7,05 (с, 0,5H), 6,93 (с, 0,5H), 5,74 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,73 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,29 (д, J = 16Гц, 1H), 4,41 - 3,75 (м, 2H), 3,53 - 3,18 (м, 2H), 2,57 (кв, J = 6Гц, 2H), 2,26 (с, 2К), 2,23 (с, 3H), 2,05 - 1,86 (м, 2H), 1,47 (т, J = 8Гц, 3H), 1,18 - 1,01 (м, 3H)

#### Приклад 42

Одержання 5-(4'-амінобутоксикамптотетину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідроксикамптотетин, формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ , як описано в прикладі 2

Стадія 2 До суміші 53мг 5-гідроксикамптотетину і 8мг п-толуолсульфонової кислоти, суспендованої в 16мл бензолу, додають 14мг 4-амінобутанолу і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 10год Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, розчином  $NaHCO_3$ , ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміш етилацетат - хлороформ і одержують 45мг 5-(4'-амінобутоксикамптотетину, т пл 150°C, ІК 3397, 1745, 1664, 1617, 1384, 1224, 1162, 1038, 684, 570см<sup>-1</sup>, часткові дані <sup>1</sup>H ЯМР у ( $CDCl_3$  +  $DMCO$  - d6) δ 7,50 (д,  $D_2O$  обмінюваний, 1H), 6,95 (с, 0,5H), 6,85 (с, 0,5H), 6,25 (д,  $D_2O$  обмінюваний, 1H), 5,65 (д, J = 16Гц, 1H), 5,35 (д, J = 16Гц, 0,5H), 5,25 (д, J = 16Гц, 0,5H), 4,15 - 3,80 (м, 2H), 2,15 - 1,65 (м, 8H), 1,15 - 0,98 (м, 3H), М-с (m/z) 436 (M+1), 392, 347, 333, 305, 153, 123, 105, 90, 62

#### Приклад 43

Одержання 5-(2'-метоксиетокси)камптотетину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідроксикамптотетин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ , як описано в прикладі 2

Стадія 2 До суміші 120мг 5-гідроксикамптотетину і 0,13мл сірчаної кислоти, суспендованої в 18мл хлороформу, додають 20мг монометилового ефіру етиленгліколю і суміш кип'ятять з оберненим холодильником протягом 10год Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом Органічний прошарок промивають водою, розчином  $NaHCO_3$ , ропою і упарюють до сухого стану Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміш етилацетат - хлороформ і одержують 80мг 5-(2'-метоксиетокси)камптотетину, т пл 123°C, ІК 3294, 2933, 1748, 1665, 1617, 1384, 1155, 1077, 1045, 761см<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 8,51 (с, 1H), 8,24 (д, J = 8Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8Гц, 1H), 7,79 (т, J = 6,8Гц, 1H), 7,65 (т,

$J = 6,8\text{Гц}$ , 1H), 7,58 (с, 0,5H), 7,56 (с, 0,5H), 0,91 (с, 0,5H), 6,82 (с, 0,5H), 5,71 (д,  $J = 16\text{Гц}$ , 1H), 5,28 (д,  $J = 16\text{Гц}$ , 1H), 4,55 - 4,05 (м, 2H), 3,95 (ушир, с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмінюваний), 3,81 - 3,56 (м, 2H), 3,48 (с, 1,5H), 3,44 (с, 1,5H), 1,94 (м, 2H), 1,05 (т,  $J = 7\text{Гц}$ , 3H), М-с (m/z) 423 (M+1), 304, 347, 319, 304, 275, 218, 128, 101, 82

Приклад 44

Одержання 5-(2'-N-метилпіролідиноетокси)-7-етилкамптотецину

Стадія 1 Спочатку одержують 5-гідрокси-7-етилкамптотецин формули 13, де  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ,  $R^5 = \text{Et}$ , як описано в прикладі 4

Стадія 2 До суміші 50мг 5-гідрокси-7-

етилкамптотецину і 10мг п-толуолсульфонової кислоти, суспендованої в 15мл бензолу, додають 15мг 1-метил-2-піролідиноетанолу і суміш кип'яють з оберненим холодильником протягом 8год. Реакцію гасять краплею піридину і реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічний прошарок промивають водою, розчином  $\text{NaHCO}_3$ , ропою і упарюють до сухого стану. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші метанол - хлороформ і одержують 35мг 5-(2'-N-метилпіролідиноетокси)-7-етилкамптотецину, т.пл.  $102^\circ\text{C}$ . М-с (m/z) 504 (M+1), 460, 375, 347, 331, 275, 245, 128, 110, 84