



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57758 (13) C2

(51) 7 C07D498/22,471/14,A61K31/435

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

(54) АНАЛОГИ КАМПТОТЕЦИНУ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

(21) 99063449
(22) 05 12 1997
(24) 15 07 2003
(86) PCT/FR97/02218, 05 12 1997
(31) 96/15774
(32) 20 12 1996
(33) FR
(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р.
(72) Бігг Денніс, FR, Лавернь Олів'є, FR, Пла Родас Франсіск, FR, Помм'є Жак, FR, Улібаррі Жерар, FR
(73) СОС'ЄТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ Е ДАПЛІКАСЬОН С'ЕНТІФІК (С К Р А С), FR
(56) WO 9700876, А, 09 01 1997
WO 9411376, А, 26 05 1994
UA 98010316, 21 06 1996
(57) 1 Аналог камптотецину, який відрізняється тим, що його вибирають зі сполук, що відповідають таким формулам
гідрохлорид 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(1,2,5,6-тетрагідропіридинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метилпіперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-піролідинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-метилпіперазинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-диметиламінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,

2

9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперазинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
12-бензилпіперазинметил-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
12-(4-бензилпіперазинметил)-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
12-(4-бензилпіперазинметил)-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
12-(4-бензилпіперазинметил)-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-диметиламінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
5-етил-12-діетиламінометил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піролідинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(1,2,5,6-тетрагідропіридинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
12-діізобутиламінометил-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,

(13) C2

(11) 57758

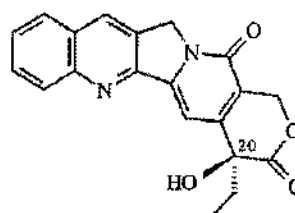
(19) UA

5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперазинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-диметиламінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 гідрохлорид 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону,
 гідрохлорид 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(1,2,5,6-тетрагідропіридинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону,
 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піролідинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 12-(4-бензилпіперазинометил)-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 10-бензилокси-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 або її фармацевтично прийнятна сіль
 2 Сполука за п 1, яка **відрізняється** тим, що її вибирають зі сполук, які відповідають таким формулам

5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метилпіперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 5-етил-12-діетиламінометил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піролідинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 гідрохлорид 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону,
 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,
 або її фармацевтично прийнятна сіль
 3 Сполука за будь-яким з пп 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що використовується як лікарський препарат
 4 Сполука за п 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що використовується як протипухлинний лікарський препарат
 5 Сполука за п 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що використовується як протівірусний лікарський препарат
 6 Сполука за п 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що використовується як протипаразитний лікарський препарат
 7 Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну з сполук за будь-яким з пп 1 або 2 як активний компонент та фармацевтично прийнятний носій

Камптотецин являє собою природну сполуку, яку вперше виділили з листків та кори китайської рослини з назвою *camptotheca acuminata* (див Wall et al J Amer Chem Soc 88 3888 (1966)) Камптотецин є пентациклічною сполукою, що складається з фрагменту індолізіно[1,2-*b*]хіноліну, злитого з α -гідроксилактоном з шістьма членами Вуглець у положенні 20, який містить групу α -гідрокси, є асиметричним і надає молекулі обертальної енергії Природна форма

камптотецину має абсолютну "S"-конфігурацію щодо вуглецю-20 і відповідає такій формулі



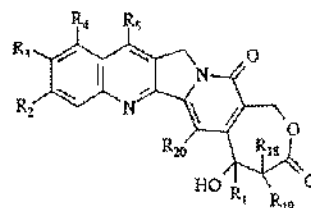
Камптотецин відзначається антипроліферативною дією у клітинних лініях деяких ракових клітин, включаючи клітинні лінії пухлин товстої кишки, легень та грудей людини (Suffness, M et al The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Bross A, ed, Vol 25, p 73 (Academic Press, 1985)) Висловлюють припущення, що антипроліферативна дія камптотецину пов'язується з його інгібуючою дією на топоізомеразу I ДНК

Доведено, що присутність α -гідроксилактону є обов'язковою умовою для активності камптотецину як *in vivo*, так і *in vitro* (Camptothecins New Anticancer Agents, Putmesil, M et al, ed, p 27 (CRC Press, 1995), Wall M et al Cancer Res 55 753 (1995), Hertzberg et al, J Med Chem 32 715 (1982) та Crow et al, J Med Chem 35 4160 (1992)) Цей винахід стосується нового класу сполук камптотецину, в яких β -гідроксилактон заміщає природний α -гідроксилактон камптотецину. Сполуки цього винаходу відзначаються потужною біологічною активністю, якої не можна очікувати для сполук відомого рівня техніки

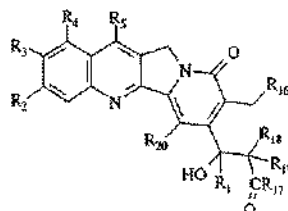
Таким чином, об'єктом цього винаходу є нові аналоги камптотецину, які відрізняються від усіх відомих похідних камптотецину у тому розумінні, що вони містять β -гідроксилактон (або його розімкнену гідроксикарбоксильну форму) замість α -гідроксилактону (або його розімкненої гідроксикарбоксильної форми), або фармацевтичне прийнятна сіль одного із останніх. Під похідною камптотецину розуміють сполуку, що має такий самий структурний каркас, як і у камптотецині (тобто фрагмент індолізино[1,2-b]хіноліну, злитий з α -гідроксилактоном з шістьма членами), як з іншими хімічними заміщеннями структурного каркасу, так і без них. Різноманітні похідні камптотецину є добре відомими фахівцям, про що йдеться далі у тексті. Під β -гідроксилактоном розуміють лактон, який містить додатковий атом вуглецю між атомом вуглецю карбоксильної групи та α -вуглецем з гідроксильною групою в α -гідроксилактоні

Аналоги камптотецину цього винаходу можуть, таким чином, містити заміщення у індолізино[1,2-b]хіноліновому фрагменті (наприклад, призначені для покращення розчинності сполуки), або розімкнений або замкнений β -гідроксилактон (наприклад, призначений для поліпшення стійкості сполуки). До прикладів заміщення у зімкнутому β -гідроксилактоні належать алкільне заміщення (наприклад, етил) на β -вуглеці. До прикладів заміщення у розімкнутому β -гідроксилактоні належить алкільне заміщення на β -вуглеці, заміщення (наприклад, амідування) у результативній карбоновій кислоті та заміщення (наприклад, утворення естеру) або супресії одержаної гідроксильної групи

Більш конкретним об'єктом винаходу є сполуки формули (I) та формули (II),



(I)



(II)

у рацемичній або енантімерній формі або у будь-яких комбінаціях цих форм, в яких

R_1 являє собою нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, нижчий галоалкіл, нижчий алкокси нижчий алкіл або нижчий алкілтіо нижчий алкіл,

R_2 , R_3 та R_4 являють собою незалежно H, галоген, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, ціано, нижчий ціаноалкіл, нітро, нижчий нітроалкіл, амід, нижчий амідалкіл, пдразино, нижчий пдразиноалкіл, азид, нижчий азидоалкіл, $(CH_2)_mNR_6R_7$, $(CH_2)_mOR_6$, $(CH_2)_mSR_6$, $(CH_2)_mCO_2R_6$, $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$, $(CH_2)_mC(O)R_8$, $(CH_2)_mOC(O)R_8$, $O(CH_2)_mNR_6R_7$, $OC(O)NR_6R_7$, $OC(O)(CH_2)_mCO_2R_6$, або $(CH_2)_n[N=X]$, $OC(O)[N=X]$, $(CH_2)_mOC(O)[N=X]$ (в яких $[N=X]$, у цьому винаході являє собою гетероциклічну групу з 4 - 7 членами з атомом азоту N, який є членом гетероциклічної групи, а X являє собою залишкові члени, які є необхідними для доповнення гетероциклічної групи, вибраної з групи, яка складається з O, S, CH_2 , CH, N, NR_9 та COR_{10}), заміщений або незаміщений арил або нижчий арилалкіл (тобто заміщений від одного до чотирьох разів в арильній групі або гетероциклі), в яких замісником є нижчий алкіл, галоген, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл), або R_2 та R_3 разом утворюють ланцюг із 3 або 4 членами, в яких елементи ланцюга вибирають з групи, що складається з CH, CH_2 , O, S, N або NR_9 ,

R_5 являє собою H, галоген, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий алкілтіо нижчий алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчий алкіл, ціано, ціаноалкіл, нижчий алкіл нижчий сульфоніалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нітро, $(CH_2)_mC(O)R_8$, $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$, $(CH_2)_mNR_6R_7$, $(CH_2)_mN(CH_3)(CH_2)_nNR_6R_7$, $(CH_2)_mOC(O)R_8$, $(CH_2)_mOC(O)NR_6R_7$, $(CH_2)_mS(O)R_{11}$, $(CH_2)_mP(O)R_{12}R_{13}$, $(CH_2)_2P(S)R_{12}R_{13}$ або $(CH_2)_n[N=X]$, $OC(O)[N=X]$, $(CH_2)_mOC(O)[N=X]$, заміщений або незаміщений арил або нижчий арилалкіл (тобто заміщений від одного до чотирьох разів в арильній або гетероарильній групі), в яких замісником є нижчий алкіл, галоген, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл,

R_6 та R_7 являють собою незалежно H, нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкіл нижчий

аміноалкіл, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, або заміщений або незаміщений арил або нижчий арилалкіл (тобто заміщений від одного до чотирьох разів в арильній групі), в яких замісником є нижчий алкіл, галоген, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл,

R_8 являє собою H, нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий алкіл нижчий аміноалкіл, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, або заміщений, або незаміщений арил або нижчий арилалкіл (тобто заміщений від одного до чотирьох разів в арильній групі), в яких замісником є нижчий алкіл, галоген, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл,

R_9 являє собою H, нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, арил або арил, заміщений однією або кількома групами, що їх вибирають з таких радикалів нижчий алкіл, галоген, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси нижчий алкіл,

R_{10} являє собою H, нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, нижчий алкокси, арил або арил, заміщений (тобто такий, що має від одного до чотирьох замісників в арильній групі) однією або кількома групами, що їх вибирають з таких радикалів нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксіалкіл або нижчий алкокси нижчий алкіл,

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

R_{12} та R_{13} являють собою незалежно нижчий алкіл, арил, нижчий алкокси, арилокси або аміно,

R_{14} та R_{15} являють собою незалежно H, нижчий алкіл або арил,

R_{16} являє собою H або OR_{21} ,

R_{17} являє собою OR_6 або NR_6R_7 ,

R_{18} та R_{19} являють собою незалежно H, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси або гідрокс,

R_{20} являє собою H або галоген,

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

m є цілим числом в інтервалі від 0 до 6,

n є 1 або 2, і

q є цілим числом від 0 до 1

$[N=X]$ являє собою гетероциклічну групу з 4 - 7 членами, причому X являє собою ланцюг, необхідний для укомплектування згаданої гетероциклічної групи, і його вибирають з групи, що складається з O, S, CH_2 , CH, N, NR_9 та COR_{10} або їх фармацевтичне прийнятна сіль

Конкретним об'єктом винаходу є сполуки визначених вище формул I та II, в яких R_1 являє собою нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий галоалкіл, нижчий алкокси нижчий алкіл або нижчий алкілтіо нижчий алкіл, R_5 являє собою H, галоген, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нижчий

алкокси, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий алкілтіо нижчий алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчий алкіл, ціано, ціаноалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нітро, $(CH_2)_mC(O)R_8$, $(CH_2)_mNR_8C(O)R_8$, $(CH_2)_mNR_6R_7$, $(CH_2)_mN(CH_3)(CH_2)_nNR_6R_7$, $(CH_2)_mOC(O)R_7$, $(CH_2)_mOC(O)NR_6R_7$, або $(CH_2)_m[N=X]$, $OC(O)[N=X]$, $(CH_2)_mOC[N=X]$, арил або нижчий арилалкіл, заміщений або незаміщений, R_{12} , та R_{13} являють собою незалежно нижчий алкіл, R_{16} являє собою OR_{21} , і R_{18} , R_{19} та R_{20} являють собою H

У кращому варіанті R_2 являє собою H або галоген, краще H, хлор або фтор, і R_3 являє собою H, нижчий алкіл, галоген або OR_6 , в яких R_6 являє собою H, нижчий алкіл або нижчий арилалкіл, краще H, фтор, хлор, метил або метокси Крім того, у кращому варіанті R_2 та R_3 разом утворюють метилендіокси або етилендіокси

Більш конкретно, об'єктом винаходу є сполуки формули I та II, для яких R_2 являє собою атом водню або галогену, R_3 являє собою атом галогену, нижчий алкіл або нижчий алкокси, R_4 та R_{16} являють собою атоми водню, та R_{18} , R_{19} та R_{20} являють собою атоми водню, або їх фармацевтичне прийнятна сіль, У такому разі для R_5 краще вибирати аміноалкільний радикал

Більш конкретним об'єктом винаходу є ряд продуктів, що їх описано нижче у прикладах і які відповідають таким формулам

Гідрохлорид - 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(1,2,5,6-тетрагідропіридинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метил піперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-піролідинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метил піперазинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-диметиламіно-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-морфоліно метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно [1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперазинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-12-бензилпіперазинметил-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-12-(4-бензилпіперазинметил)-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,

13Н)-діон

-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-12-(4-бензилпіперазинометил)-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-12-(4-бензилпіперазинометил)-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-диметиламінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-12-діетиламінометил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метил піперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піролідинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(1,2,5,6-тетрагідропіридинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-12-діізобутиламінометил-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піперидин метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-диметиламінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
гідрохлорид-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону

гідрохлорид-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(1,2,5,6-тетрагідропіридинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону

-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метил піперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метил піперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-

піролідинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-12-(4-бензилпіперазинометил)-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-10оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперидин метил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,

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

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

або їх фармацевтичне прийнятна сіль

Більш конкретним об'єктом винаходу є визначені вище сполуки формули II, в яких R₁ являє собою етильну групу, R₂ та R₃ являють собою незалежно Н, нижчий алкіл, галоген, галогенід нижчого алкілу або (CH₂)_mOR₆, або R₂ та R₃ разом утворюють метилендіокси або етилендіокси, R₄ та R₅ являють собою незалежно Н, нижчий алкіл, (CH₂)_mNR₆R₇, або (CH₂)_n[N=X], незаміщений або заміщений нижчим алкілом, R₂₀ являє собою Н і R₁₇ являє собою OR₆, в якому R₆ являє собою Н або нижчий алкіл, або NR₆R₇, в якому R₆ та R₇ незалежно являють собою Н, нижчий алкіл, арил або арил нижчого алкілу В оптимальному варіанті R₄ являє собою Н або (CH₂)_mNR₆R₇, в якому R₆ та R₇ являють собою незалежно Н або нижчий алкіл, R₅ являє собою Н, нижчий алкіл або (CH₂)_n[N=X], незаміщений або заміщений нижчим алкілом, і R₁₇ являє собою OR₆, в якому R₆ являє собою Н або нижчий алкіл, або їх фармацевтичне прийнятна сіль Як приклад заміщеного або незаміщеного [N=X] може розглядатися піперидил, морфолініл, піперазиніл, імідазоліл та радикал 4-метилпіперазиніл

У кращому варіанті R₂ являє собою Н або галоген, краще Н, хлор або фтор, R₃ являє собою Н, нижчий алкіл, галоген або OR₆ в яких R₆ являє собою Н, нижчий алкіл або арил нижчого алкілу, краще Н, фтор, хлор, метил або метокси Крім того, у кращому варіанті R₂ та R₃ разом утворюють діоксиметилен або діоксіетилен

Більш конкретним об'єктом винаходу є ряд продуктів, що їх описано нижче у прикладах, зокрема продукти, що відповідають таким формулам

-5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метил піперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,

-5-етил-12-діетиламінометил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,

-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метил піперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон,

-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піролідинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-

3,15(4H,13H)-діон,

гідрохлорид-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4H,13H)-діону,

-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метил піперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4H,13H)-діон,

-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4H,13H)-діон,

або їх фармацевтичне прийнятна сіль

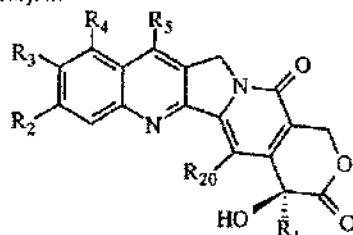
У цьому тексті термін нижчий стосовно алкільної групи і груп алкілтію та алкокси означає групи лінійних або розгалужених насичених аліфатичних вуглеводнів, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, т-бутіл, метилтію, етилтію, метокси та етокси. Стосовно алкенільної або алкінільної груп термін нижчий означає групи, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю і одну або декілька подвійних або потрійних зв'язків, такі як винільна, алільна, ізопропенільна, пентенільна, гексанільна, етинільна пропенільна, пропінільна та бутинільна групи. Термін циклоалкіл означає кільце з 3 - 7 атомами вуглецю, такі як циклопропільна, циклобутильна, циклопентильна або циклогексильна групи. Термін арил означає моно-, ди- або трициклічну вуглеводневу сполуку з принаймні одним ароматичним кільцем, причому кожне кільце містить максимум 7 членів, таку як феніл, нафтил, антрацил, біфеніл або інденіл. Термін галоген означає хлор, бром, йод або фтор. Радикали, що відповідають експресіям нижчого галоалкілу, нижчого ціаноалкілу, нижчого нітроалкілу, нижчого амідалькілу, нижчого гідразіноалкілу, нижчого азидоалкілу, нижчого арилалкілу, нижчого гідроксильного алкілу, нижчого алкілокси, нижчого алкілтію нижчого алкілтію та нижчого сульфоніалкілу нижчого алкілу, заміщуються, відповідно, атомами галогену в кількості від одного до трьох, групами ціано, нітро, амід, гідразіно, азидо, арилу, гідрокси, нижчого алкокси, нижчого алкілтію або нижчого сульфоніалкілу. Радикал нижчий алкіламіно може містити одну або дві групи нижчого алкілу і являти собою, наприклад, NHCH_3 , NHCH_2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ або $\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. До прикладів $[\text{N}=\text{X}]$ належать групи піперидинілу, морфолінілу, піперизинілу та імідазолілу.

Як було виявлено для камптотецину, атом вуглецю, що має функцію гідрокси у групі β -гідроксильного лактону або β -гідроксикарбоксилату сполук цього винаходу, є асиметричним. Таким чином, для сполук цього винаходу можливі дві енантімерні форми, тобто такі, що відповідають конфігураціям "R" та "S". Цей винахід включає дві енантімерні форми та будь-які комбінації цих форм, включаючи рацемічні суміші "RS". З метою спрощення наведеного описового матеріалу, у разі, коли у структурних формулах не вказано конкретну конфігурацію, слід розуміти, що представлені обидві енантімерні форми та їх суміші.

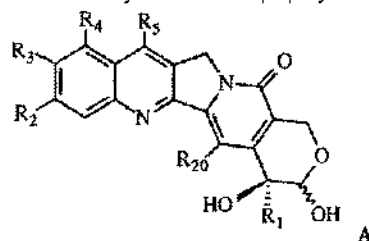
Об'єктом цього винаходу є також способи приготування сполуки загальних формул I та II, або починаючи з камптотецину або заміщених камптотецинів, або шляхом повного хімічного синтезу.

Таким чином, винахід стосується способу приготування сполук формул I та II цього винаходу, і, зокрема, продуктів, формули яких наведено вище, починаючи з камптотецину або заміщених камптотецинів, які відзначаються тим, що

- камптотецин α -гідроксильний лактон загальної формули

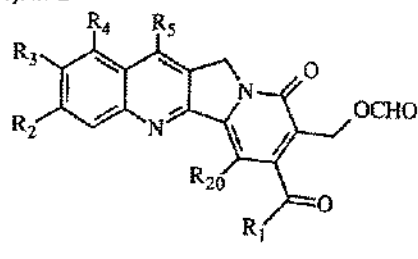


в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 та R_{20} є такими, як вказано вище, відновлюють з метою одержання α -гідроксильного лактону загальної формули A



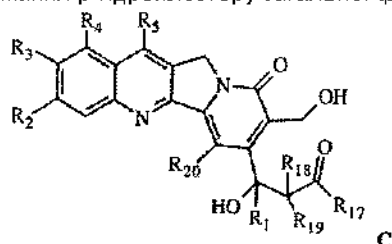
в яких R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 та R_{20} є такими, як вказано вище,

- в утвореній таким чином сполуці A зв'язок вуглець-вуглець, що зв'язує суміжні карбіноли, "вирізають" шляхом обробки відповідним окисником, одержуючи при цьому сполуку формули B



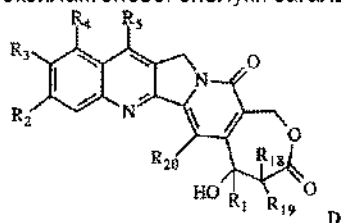
в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 та R_{20} є такими, як вказано вище,

- далі виконують обробку функціоналізованим алкілувальним агентом, і формільну функцію сполуки формули B "вирізають" з метою одержання β -гідроксильного лактону загальної формули C



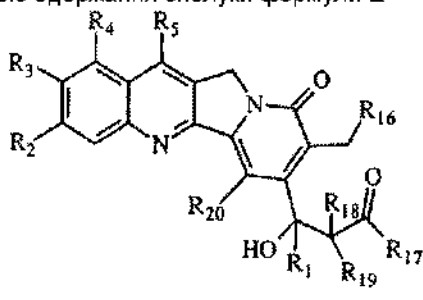
в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{18} , R_{19} та R_{20} є такими,

як вказано вище, R_{17} являє собою OR_6 і R_6 являє собою нижчий алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчого алкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкокси нижчого алкілу або арил, або арил нижчого алкілу, згадану сполуку загальної формули С циклізують з метою одержання (β -гідроксилактонової сполуки загальної формули D



в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{18} , R_{19} та R_{20} є такими, як вказано вище,

- лактон загальної формули D розмикають з метою одержання сполуки формули E



в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{17} , R_{18} , R_{19} та R_{20} є такими, як вказано вище, R_{16} являє собою OR_{21} в якій R_{21} являє собою H або нижчий алкіл, і R_{17} являє собою OR_6 або NHR_6 та R_6 являє собою H, нижчий алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчого алкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкокси нижчого алкілу або арил, або арил нижчого алкілу

Деякі сполуки загальної формули E одержують також шляхом гідролізу естерної функції відповідних сполук формули D. Сполуки загальної формули E, в якій R_{16} та/або R_{17} являють собою незалежно радикал гідроксид, естерифікують або амідифікують у стандартних умовах, відомих фахівцям, з метою одержання відповідних естерів або амідів формули E

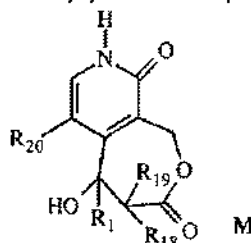
У описаному вище способі групи R_1 , R_2 , R_3 та R_4 за необхідністю захищають згідно зі стандартними способами захисту (Greene T, Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Під час використання цього способу відновлення виконують з використанням відновника у відповідному розчиннику, наприклад, боргідриду натрію у метанолі. Стадію, що відповідає утворенню сполуки B, починаючи зі сполуки A, виконують в окиснювальних умовах, наприклад, тетраацетатом свинцю, періодною кислотою або метaperiodатом натрію у відповідному розчиннику, наприклад, оцтовій кислоті. Обробку функціоналізованим алкілювальним агентом проводять з використанням похідної з металом, наприклад, літєм або цинком, карбоксильного естеру у безводному апротонному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані. Стадію лактонізації, яка дозволяє одержати сполуку D, починаючи зі сполуки C, зазвичай виконують у кислотному

середовищі, наприклад, шляхом обробки трифтороцтовою кислотою або парами соляної кислоти, розчиненими у безводному розчині, такому як дихлорметан або діоксан. Розмикання лактонового кільця сполуки D з метою одержання сполуки E виконують, наприклад, шляхом гідролізу у лужному середовищі з подальшою нейтралізацією.

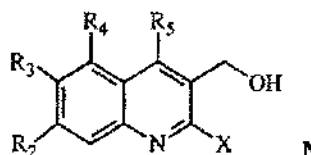
Приклади заміщених камптотецинів, що їх використовують як початкові продукти, можна знайти в Американських патентах №№ 4 473 692, 4 604 463, 4 894 956, 5 162 532, 5 395 939, 5315 007, 5 264 579, 5 258 516, 5 254 690, 5 212 317 та 5 341 745, патентних заявках PCT №№ US91/08028, US94/06451, US90/05172, US92/04611, US93/10987, US91/09598, EP94/03058 та EP95/00393, та європейській патентній заявці №№ 325 247, 495 432, 321 122 та 540 099.

Отже, винахід також стосується способу приготування сполук формул I та II, які відзначаються тим, що

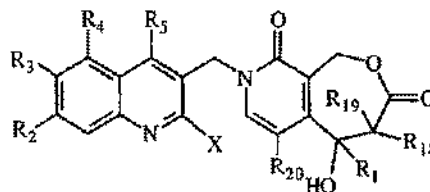
- сполуку загальної формули M



в якій R_1 , R_{18} та R_{19} є такими, як вказано вище, і R_{20} являє собою атом водню або галогену, з'єднують з 2-гало-3-хінолін-метанолом загальної формули N



в якій R_2 , R_3 , R_4 та R_5 є такими, як вказано вище, і X являє собою атом галогену, з метою одержання сполуки формули O



в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{18} , R_{19} , R_{20} та X є такими, як вказано вище,

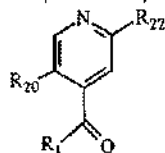
- далі сполуку загальної формули O циклізують з метою одержання сполуки загальної формули D, яка визначена вище

У описаному вище способі групи R_1 , R_2 , R_3 та R_4 за необхідністю захищають згідно зі стандартними способами захисту (Greene T, Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Утворення сполуки O, починаючи зі сполук загальних формул M та N, виконують з використанням способу, відомого фахівцям під назвою реакції Міцунобу (див Mitsunobu, O et al Synthesis, p1 (1981))

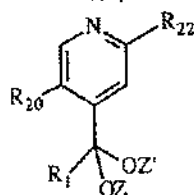
Гідроксильну функцію сполуки N заміщають нуклеофілом, таким як сполука M або її депротонована похідна, шляхом обробки фосфіном, наприклад, трифенілфосфіном, і похідною азодикарбоксилату, наприклад, діетилазодикарбоксилату, в апротонному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані або N,N-диметилформаміді. Циклізацію сполуки O в оптимальному варіанті виконують у присутності паладієвого каталізатора (наприклад, діацетату паладію) у лужному середовищі (створеному, наприклад, ацетатом лужного металу, як варіант, об'єднаного з агентом перенесення фази, наприклад, бромідом тетрабутиламонію), в апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил або N,N-диметилформамід, у температурному інтервалі від 50°C до 120°C (R. Grigg et al, Tetrahedron 46, page 4003 (1990)).

Сполуки загальної формули M є новими, їх приготують способом, який відзначається тим, що

- карбоніл піридину загальної формули



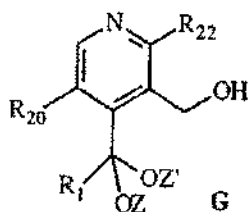
в якій R₁ та R₂₀ є такими, як вказано вище, і R₂₂ являє собою атом галогену або нижчий алкокси, захищають ацетальною функціональною групою, з метою одержання сполуки загальної формули F



(F)

в якій R₁, R₂₀ та R₂₂ є такими, як вказано вище, і групи Z та Z' являють собою незалежно нижчий алкіл або разом утворюють насичений вуглеводневий ланцюг з 2 - 4 атомами вуглецю

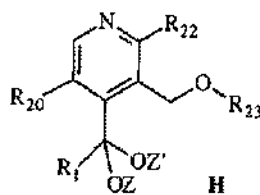
- гідроксиметильну функціональну групу вводять у сполуку загальної формули F з метою одержання сполуки загальної формули G



G

в якій R₁, R₂₀, R₂₂, Z та Z' є такими, як вказано вище,

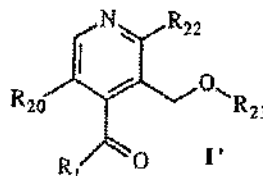
- далі спиртову функціональну групу сполуки загальної формули G захищають з метою одержання сполуки загальної формули H



H

в якій R₁, R₂₀, R₂₂, Z та Z' є такими, як вказано вище, і R₂₃ являє собою захисну групу спиртової функціональної групи

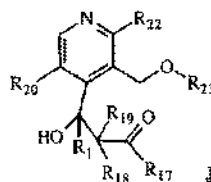
- ацеталь сполуки загальної формули H депротектують з метою одержання сполуки загальної формули I'



I'

в якій R₁, R₂₀, R₂₂ та R₂₃ є такими, як вказано вище,

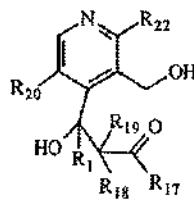
- сполуку формули I' обробляють функціоналізованим алкіпувальним агентом з метою одержання β-гідроксистеру загальної формули J



J

в якій R₁, R₂₀, R₂₂ та R₂₃ є такими, як вказано вище, і R₁₇, R₁₈ та R₁₉ є такими, як у загальній формулі II

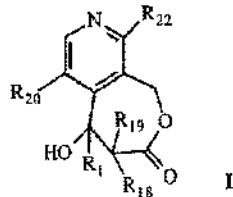
- захисну групу R₂₃ сполуки загальної формули J розщеплюють з метою одержання сполуки загальної формули K,



K

в якій R₁, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₂ є такими, як вказано вище, R₁₇ являє собою OR₆ або NHR₅ і R₆ являє собою H, нижчий алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл нижчого алкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкокси нижчого алкілу або арилу, або арил нижчого алкілу,

- сполуку загальної формули K циклізують у сполуку загальної формули L

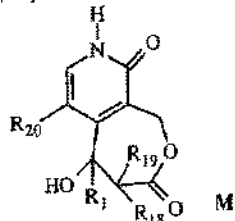


L

в якій R₁, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₂ є такими, як вказано вище, і нарешті

- радикал R₂₂ сполуки L перетворюють на

карбоніл з метою одержання сполуки загальної формули M

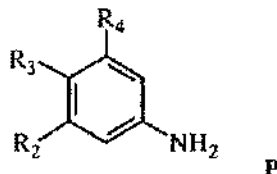


в якій R₁, R₁₈, R₁₉, R₂₀, та R₂₂ є такими, як вказано вище

Карбонільну функціональну групу 4-ацил-2-пиридину (одержану, наприклад, згідно з Lammattina J L J Heterocyclic Chem 20, p 553 (1983)) в оптимальному варіанті захищають ацетальною функціональною групою, в оптимальному варіанті циклічним ацеталем, згідно зі стандартними умовами, відомими фахівцям (Greene T, Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Одержаний у такий спосіб проміжний продукт обробляють алкоголем натрію або калію в апротонному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі) або спиртом, з якого одержують спирт, у температурному інтервалі від 0°C до 100°C, з метою одержання сполуки загальної формули F. До останньої можуть приєднувати ліганд у положенні 3 шляхом обробки арил- або алкіллітєм (наприклад, мезитиллітєм) в ефірному розчині, такому як тетрагідрофуран у температурному інтервалі від -100°C до 0°C. Формілювальний електрофіл, такий як N,N-диметилформамід, додають до одержаного у такий спосіб лігандованого проміжного продукту, і одержаний у такий спосіб альдегід обробляють, після гідролізу, відновником, таким як боргидрид натрію, з метою одержання сполуки загальної формули G. Захист спиртової функціональної групи сполуки G виконують згідно зі стандартними умовами, відомими фахівцям, з метою одержання сполуки загальної формули H. До прикладів захисних груп спиртової функціональної групи належать такі групи, які утворюють ефіри (тобто метил, метоксиметил, тетрагідропіраніл, 2-метоксіетокси метил, бензилоксиметил, т-бутил та бензил (заміщений або незаміщений)), а також естери (тобто формат, ацетат та ізобутират). Стосовно інших прикладів захисних груп первинних гідроксильних груп дивіться Greene T, Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981). Депротектування сполуки загальної формули H з метою одержання сполуки загальної формули I' виконують у вибіркових умовах, які зберігають цілісність радикалу R₂₃, наприклад, шляхом обробки у кислотному середовищі (наприклад, трифтороцтовою кислотою). Вибіркові умови для захисту та депротектування функціональних груп відомі фахівцям (Greene T, Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Обробку сполуки I' функціоналізованим алкілювальним агентом з метою одержання β-гідроксистеру загальної формули J виконують з використанням енолату літію або цинк-вмісної похідної карбоксильного естеру у безводному апротонному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані. Захисну

групу R₂₃ сполуки загальної формули J розщеплюють з метою одержання сполуки загальної формули K в умовах депротектування, відомих фахівцям. Наприклад, коли R₂₃ являє собою бензильну групу, спиртовий розчин сполуки загальної формули J з доданням до нього паладієвим катализатором піддають обробці у штучній водневій атмосфері під тиском від 0,5 до 10 бар. Циклізацію одержаної у такий спосіб сполуки загальної формули K виконують у кислотному середовищі (наприклад, шляхом обробки трифтороцтовою кислотою, або парами соляної кислоти, розчиненими у безводному розчині, такому як дихлорметан або діоксан) з метою одержання β-гідроксилактонового кільця з сімома членами, такого самого, як у сполуці загальної формули L. Сполуки загальної формули L можуть бути перетворені на пірідони загальної формули M, наприклад, шляхом обробки теплою соляною кислотою або шляхом обробки триметилсилілідом.

2-гало-3-хінолін-метаноли загальної формули N одержують, починаючи з ацетанлідів загальної формули P



в якій R₂, R₃ та R₄ є такими, як показано для загальних формул сполук I та II. У наведених нижче способах групи R₂, R₃ та R₄ за необхідністю захищають згідно зі стандартними способами захисту (Greene T, Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)).

Таким чином, сполуки формули N одержують у такий спосіб: ацетанліди формули P піддають N-ацетилюванню шляхом обробки ацетилювальним агентом, наприклад, оцтовим ангідридом. Одержані у такий спосіб ацетанліди обробляють у температурному інтервалі від 50°C до 100°C, в оптимальному варіанті при 75°C, реагентом, відомим фахівцям під назвою реагент Вільсмейєра (Vilsmeier's reagent) (одержаним під дією фосфорилоксихлориду оп NN-диметилформамід у температурному інтервалі між 0°C та 10°C) з метою одержання відповідного 2-хлор-3-хінолінкарбальдегіду (наприклад, див Meth-Cohn et al J Chem Soc, Perkin Trans, I p 1520 (1981), Meth-Cohn et al 7 Chem Soc, Perkin Trans I p 2509 (1981), і Nakasimhan et al J Am Chem Soc, 772 p 4431 (1990)). Атом хлору у положенні 2 в 2-хлор-3-хінолінкарбальдегідах заміщають атомом йоду або бромом шляхом нагрівання продукту у інертному розчиннику, такому як ацетонітрил, у присутності солі йоду або бромиду (наприклад, йодиду натрію або бромиду тетрабутиламонію). Для каталізу цього перетворення може знадобитися трохи кислоти, наприклад, концентрованої соляної кислоти. 2-гало-3-хінолінкарбальдегіди легко відновити до відповідних 2-гало-3-хінолінметанолів загальної формули N, у стандартних умовах, відомих фахівцям, таких як обробка у спиртовому

розчиннику (наприклад, метанолі) боргдридом натрію у температурному інтервалі від 0°C до 40°C

Сполуки формули N одержують, крім того, у такий спосіб визначені вище аніліни загальної формули P ацилюють шляхом реакції з нітрилом (наприклад, хлорацетоннітрилом або пропіоннітрилом) у присутності трихлориду бору та іншої кислоти Люїса, такої як трихлорид алюмінію, тетрахлорид титану або хлорид діетилалюмінію в апротонному розчиннику або суміші апротонних розчинників, після чого піддають гідролізу (cf Sugawara T et al J Am Chem Soc 700 p 4842 (1978)) Одержаний у такий спосіб проміжний продукт після цього обробляють етилмалонілхлоридом в апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил у присутності основи, такої як тріетиламін, після чого обробляють лужним спиртом, наприклад, метилом натрію у метанолі, з метою одержання етилового 2-гідрокси-3-хінолінкарбоксилату, заміщеного у положенні 4 Його перетворюють на етил 2-хлор-3-хінолінкарбоксилат шляхом обробки фосфорилоксилхлоридом Коли положення 4 хіноліну має хлорметильну групу, заміщення нуклеофілу виконують шляхом обробки вторинним аміном, наприклад, диметиламіном, N-метилпіперазином, морфоліном або піперидином Етил 2-хлор-3-хінолінкарбоксилат після цього відновлюють гідридодібутилалюмінієм в апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, з метою одержання 2-хлор-3-хінолінметанолу загальної формули N Аналогі проміжних сполук (N) описано в літературі і, зокрема, у заявці МПК 95/05427

Об'єктом цього винаходу є також - як нова промислова продукція і, зокрема, як нова промислова продукція, що її призначено для приготування продуктів формули I або II - продукти описаних вище формул I та II

Деякі сполуки цього винаходу приготують у формі фармацевтично прийнятних солей згідно з традиційними способами До прийнятних солей належать - як приклад, що не обмежує об'єму винаходу - адитивні солі неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, сульфат, фосфат, дифосфат, гідробромід та нітрат, або органічних кислот, такі як ацетат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, лактат, метансульфонат, р-толуолсульфонат, памоат, саліцилат, оксалат та стеарат Солі, утворені з цих основ, такі як гідроксид натрію або калію також утворюють частину сфери застосування цього винаходу, коли їх використовують Інші приклади фармацевтично прийнятних солей див у "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci 66:1 (1977) Сполуки цього винаходу відзначаються корисними фармакологічними властивостями Так, сполуки цього винаходу справляють інгібуючий вплив на топоізомеразу I та/або II і відзначаються протипухлинною активністю Існуючий рівень техніки підтверджує, що сполуки цього винаходу відзначаються протипаразитною та/або протівірусною активністю Сполуки цього винаходу використовують також для різноманітних терапевтичних застосувань

Фармакологічні властивості сполук цього винаходу проілюстровані далі у тексті у частині, присвяченій опису експериментів

Сполуки використовують для інгібування топоізомераз, наприклад, типу I та/або II, в організмі хворого, наприклад, ссавця, такого як людина, шляхом введення в організм такого хворого терапевтичне ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II)

Сполуки цього винаходу відзначаються також протипухлинною активністю, їх використовують для лікування пухлин, наприклад, пухлин, що експресують топоізомеразу в організмі хворого, шляхом введення в нього терапевтичне ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II) Прикладами пухлин або ракових утворень є ракові утворення у стравоході, шлунку, кишечнику, прямій кишці, ротовій порожнині, глотці, гортані, легенях, товстій кишці, грудях, шийці матки, тілі матки, яєчнику, простаті, яєчках, сечовому міхурі, нирках, печінці, підшлунковій залозі, тканині кісток, сполучних тканинах, шкірі, очах, мозку та центральній нервовій системі, а також ракові утворення у щитовидній залозі, лейкемія, хвороба Ходжкіна, лімфоми, не пов'язані з хворобою Ходжкіна, різновиди мієломи хвороби та ін

Їх використовують також для лікування паразитних інфекцій шляхом інгібування гемофлагелатів (наприклад, у трипаносом або лейшманіом) або шляхом інгібування симпластів (наприклад, при малярії), і для лікування вірусних інфекцій та хвороб

Ці властивості роблять продукти формули I та II придатними для фармацевтичного використання Об'єктом цієї заявки є також - як ліки - визначені вище продукти формули I та II, а також адитивні солі фармацевтичне прийнятних неорганічних або органічних кислот згаданих продуктів формули I та II, а також фармацевтичні композиції, що містять принаймні один з видів ліків, що їх визначено вище як активний компонент

Таким чином, винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку цього винаходу або її адитивну сіль фармацевтичне прийнятної кислоти, у комбінації з фармацевтичне прийнятним носієм згідно з вибраним способом введення (наприклад, оральним, внутрішньовенним, внутрішньочеревинним, внутрішньом'язовим, трансдермальним або підшкірним) Фармацевтичну композицію (наприклад, терапевтичну) застосовують у вигляді твердої речовини, рідини, ліпосоми або ліпідної міцели

Фармацевтичну композицію застосовують у вигляді твердої речовини, наприклад, у вигляді порошків, пілюль, гранул, таблеток, ліпосом, желатинових капсул або супозиторіїв Пілюлю, таблетку або желатинову капсулу покривають речовиною, яка є здатною захищати композицію від впливу шлункової кислоти або ферментів у шлунку пацієнта протягом тривалого періоду часу, завдяки чому композиція може потрапляти у нерозщепленому вигляді у тонку кишку пацієнта Сполуку також вводять локально, наприклад, у тій

ділянці, де знаходиться пухлина. Сполуку також вводять за методом тривалого вивільнювання (наприклад, з використанням композиції тривалого вивільнювання або інфузійного насосу). До відповідних твердих носіїв належать, наприклад, фосфат кальцію, стеарат магнію, карбонат магнію, тальк, цукри, лактоза, декстрин, крохмаль, желатин, целюлоза, метилцелюлоза, натрієва карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідін та парафін. Фармацевтичні композиції, що містять сполуку цього винаходу, застосовують також у рідкому вигляді, наприклад, у вигляді розчинів, емульсій, суспензій або препаратів тривалого вивільнювання. Відповідними рідкими носіями є, наприклад, вода, органічні розчинники, такі як гліцерин або гліколи, наприклад, поліетиленгліколь, а також їх суміші, розбавлені у різних пропорціях водою.

Об'єктом цього винаходу є також використання продуктів визначених вище формул (I) або (II) для приготування ліків, призначених для інгібування топоізомерази, зокрема, топоізомерази типу I або типу II, ліків, призначених для лікування пухлин, ліків, призначених для лікування паразитних інфекцій, а також ліків, призначених для лікування вірусних захворювань.

Дозування сполук цього винаходу, призначених для лікування зазначених захворювань або розладів, змінюється відповідно до способів введення, віку та ваги тіла пацієнта, а також стану його здоров'я, і визначається безпосередньо лікарем-куратором або ветеринаром. Цю кількість ліків, що її призначає лікар-куратор або ветеринар, у цьому описі названо "ефективна терапевтична кількість".

Характеристику фармакологічних властивостей сполук цього винаходу наведено нижче у частині, присвяченій опису експериментів.

Сполуки використовують для інгібування топоізомерази, наприклад, типу I та/або II, в організмі хворого, наприклад, ссавця, такого як людина, шляхом введення в організм такого хворого терапевтичне ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II).

Сполуки цього винаходу відзначаються також протипухлинною активністю, їх використовують для лікування пухлин, наприклад, пухлин, що експресують топоізомеразу, в організмі хворого шляхом введення в нього терапевтичне ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II). До прикладів пухлин або ракових утворень відносяться ракові утворення у стравоході, шлунку, кишечнику, прямій кишці, ротовій порожнині, глотці, гортані, легенях, товстий кишечник, грудях, шийці матки, тілі матки, яєчнику, простаті, яєчках, сечовому міхурі, нирках, печінці, підшлунковій залозі, тканині кісток, сполучних тканинах, шкірі, очах, мозку та центральній нервовій системі, а також ракові утворення у щитовидній залозі, лейкоз, хвороба Ходжкіна, лімфоми, не пов'язані з хворобою Ходжкіна, різновиди мієломної хвороби та ін.

Іх використовують також для лікування паразитних інфекцій, шляхом інгібування гемофлагелатів (наприклад, у трипаносом або лейшманіом) або шляхом інгібування симпластів

(наприклад, при малярії), і для лікування вірусних інфекцій та хвороб.

Ці властивості роблять продукти формули I та II придатними для фармацевтичного використання. Об'єктом цієї заявки є також - як ліки - визначені вище продукти формули I та II, а також адитивні солі фармацевтичне прийнятних неорганічних або органічних кислот згаданих продуктів формули I та II, а також фармацевтичні композиції, що містять принаймні один з видів ліків, що їх визначено вище як активний компонент.

Таким чином, винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку цього винаходу або її адитивну сіль фармацевтичне прийнятної кислоти, у комбінації з фармацевтичне прийнятним носієм згідно з вибраним способом введення (наприклад, оральним, внутрішньочеревинним, внутрішньом'язовим, трансдермальним або підшкірним). Фармацевтичну композицію (наприклад, терапевтичну) застосовують у вигляді твердої речовини, рідини, ліпосоми або ліпідної міцели.

Фармацевтичну композицію застосовують у вигляді твердої речовини, наприклад, у вигляді порошків, пілюль, гранул, таблеток, ліпосом, желатинових капсул або супозиторіїв. Пілюлю, таблетку або желатинову капсулу покривають речовиною, яка є здатною захищати композицію від впливу шлункової кислоти або ферментів у шлунку пацієнта протягом тривалого періоду часу, завдяки чому композиція може потрапляти у нерозщепленому вигляді у тонку кишку пацієнта. Сполуку також вводять локально, наприклад, у тій ділянці, де знаходиться пухлина. Сполуку також вводять за методом тривалого вивільнювання (наприклад, з використанням композиції тривалого вивільнювання або інфузійного насосу). До відповідних твердих носіїв належать, наприклад, фосфат кальцію, стеарат магнію, карбонат магнію, тальк, цукри, лактоза, декстрин, крохмаль, желатин, целюлоза, метилцелюлоза, натрієва карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідін та парафін. Фармацевтичні композиції, що містять сполуку цього винаходу, застосовують також у рідкому вигляді, наприклад, у вигляді розчинів, емульсій, суспензій або препаратів тривалого вивільнювання. Відповідними рідкими носіями є, наприклад, вода, органічні розчинники, такі як гліцерин або гліколи, наприклад, поліетиленгліколь, а також їх суміші, розбавлені у різних пропорціях водою.

Об'єктом цього винаходу є також використання продуктів визначених вище формул (I) або (II) для приготування ліків, призначених для інгібування топоізомерази, зокрема, топоізомерази типу I або типу II, ліків, призначених для лікування пухлин, ліків, призначених для лікування паразитних інфекцій, а також ліків, призначених для лікування вірусних захворювань.

Дозування сполук цього винаходу, призначених для лікування зазначених захворювань або розладів, змінюється відповідно до способів введення, віку та ваги тіла пацієнта, а також стану його здоров'я і визначається

безпосередньо лікарем-куратором або ветеринаром. Цю кількість ліків, що її призначає лікар-куратор або ветеринар, у цьому описі названо "ефективна терапевтична кількість".

За винятком іншого, усі використовувані у цьому тексті технічні та наукові терміни мають ті ж самі значення, як і ті, що є відомими пересічному фахівцеві у галузі, до якої належить винахід. Це також стосується усіх публікацій Патентні заявки, усі патенти та уся інша література, про яку згадано у цьому описі, включено у вигляді посилань.

Нижче наведено приклади, які ілюструють згадані процедури і жодним чином не можуть розглядатися як такі, що обмежують об'єм винаходу.

Опис прикладів

Приклад 1 трет-бутил- β -етил- β -гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індопізино-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат

1 а 4-етил-3,4-дигідрокси-1H-пірано [3',4' 6,7] індопізино [1,2-b]хінолін-14(4H,12H)-он

Борпідрид натрію (14г, 370ммоль) по частинах додають до суспензії (S)-(+)-камптотецину (14г, 40ммоль, яку можна придбати у різних комерційних джерелах, таких як Aldrich Chemical Co (Milwaukee, WI)), у метанолі (750мл), і одержану суміш поступово нагрівають до 55°C з метою одержання прозорого розчину, який після цього перемішують протягом 16 год при температурі оточуючого середовища. Розчинник після цього випаровують під зниженим тиском, залишок розчиняють у воді (250мл), нейтралізують шляхом додавання оцтової кислоти (21 мл) і залишають у спокої на 2 год при 4°C. Одержану суспензію фільтрують і послідовно промивають холодною водою, ацетоном та діетиловим ефіром, в результаті чого одержують потрібний продукт, після висушування під зниженим тиском, у вигляді у вигляді твердої речовини білого кольору з т.п. 280°C.

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

Розчин метаперіодату натрію (14г, 65ммоль) у воді (140мл) по краплинах додають до суспензії 4-етил-3,4-дигідрокси-1H-пірано [3',4' 6,7] індопізино [1,2-b]хінолін-14(4H,12H)-ону (13,4г, 38ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (720мл), і одержаний розчин перемішують протягом однієї години при температурі оточуючого середовища. Реакційну суміш після цього виливають у суміш під/вода (650мл), і одержану суспензію після цього перемішують протягом півгодини, далі фільтрують і послідовно промивають водою, ізопропіловим спиртом та діетиловим ефіром, в результаті чого одержують потрібний продукт (11,5г), після висушування під зниженим тиском, у вигляді твердої речовини, блідо-жовтого кольору з т.п. > 200°C (d).

1 в трет-бутил- β -етил- β -гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індопізино-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат

Суспензію цинку (6,5г, 100ммоль), перемішану за допомогою магнітної мішалки у безводному діетиловому ефірі (50мл) у аргонівій атмосфері, активують шляхом додавання по краплинах хлортриметилсилану (0,75мл, 5,7ммоль)

Перемішування продовжують протягом 15 хв при температурі оточуючого середовища, після чого реакційне середовище нагрівають з дефлегмуванням. Нагрівальну баню після цього забирають, і по краплинах зі швидкістю, яка забезпечує збереження стану дефлегмування, додають трет-бутил бромацетат (15мл, 100ммоль). Середовище знову піддають зовнішньому нагріванню, яке продовжують протягом однієї години. Одержаному ефірному розчину реактиву Реформатського дають охолонути до температури оточуючого середовища, після чого переносять з використанням канюли до суспензії 8-формілоксиметил-7-пропіоніліндопізино [1,2-b]хінолін-9(11H)-ону (1,6г, 4,7ммоль) у безводному тетрагідрофурані (40мл) у аргонівій атмосфері. Реакційну суміш перемішують в умовах дефлегмування протягом однієї години, після чого дають охолонути до температури оточуючого середовища, реакцію зупиняють шляхом додавання насиченого хлориду амонію (100мл), і екстракцію виконують хлороформом (3 x 100мл). Об'єднані хлороформні екстракти висушують на сульфаті натрію, випаровують і залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелевій колоні (1 - 2% MeOH/CH₂Cl₂), в результаті чого одержують 0,64г (31%) бажаного продукту у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, т.п. 146 - 149°C.

ЯМР-¹H (CDCl₃) 0,93 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,99 (m, 2H), 2,97 (dd, 2H), 3,5 (se, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

ЯМР-¹³C (CDCl₃) 8,18, 27,90, 34,59, 45,34, 49,91, 58,55, 77,39, 82,42, 100,52, 127,67, 127,97, 128,10, 128,64, 129,44, 129,79, 130,42, 130,99, 142,86, 148,69, 152,75, 155,16, 162,38, 172,24.

ІЧ(KBr) 764, 1016, 1157, 1580, 151, 1726.

Приклад 2 етил- β -етил- β -гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індопізино-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат

Суспензію цинку (500мг, 7,64ммоль) та 8-формілоксиметил-7-пропіоніліндопізино [1,2-b]хінолін-9(11H)-ону (400мг, 1,15ммоль) у безводному тетрагідрофурані (20мл), що містять 10мг гідроксину нагрівають з дефлегмуванням у аргонівій атмосфері. Нагрівальну баню забирають, і екзотермічну реакцію ініціюють шляхом додавання краплини етилбромацетату та невеличкого кристалу йоду. Дефлегмування підтримують шляхом додавання по краплинах етилбромацетату (500мл, 4,48ммоль), після чого реакційну суміш знову нагрівають до дефлегмування протягом однієї години. Після охолодження до температури оточуючого середовища реакцію зупиняють шляхом додавання насиченого хлориду амонію (10мл) та метанолу (30мл). Одержану суміш перемішують протягом 5хв, після чого фільтрують і випаровують. Залишок розчиняють у дихлорметані (30мл), промивають водою і висушують на сульфаті натрію. Після цього розчинник видаляють і за допомогою колонкової хроматографії виконують очищення (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98/2), одержуючи 230мг (49%) потрібної сполуки у

вигляді твердої речовини жовтого кольору, т п 157 - 161°C

ЯМР-¹H (CDCl₃) 0,93 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 2,02 (m, 2H), 3,07 (dd, 2H), 4,11 (q, 2H), 4,9 (se, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,36 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (CDCl₃) 8,09, 14,01, 34,67, 44,85, 49,94, 58,31, 61,09, 77,21, 100,78, 127,78, 127,96, 128,11, 128,72, 129,16, 129,65, 130,60, 131,32, 142,76, 148,28, 152,55, 155,09, 162,22, 172,59

ІЧ (KBr) 766, 1009, 1184, 1582, 1647, 1750

Приклад 3 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Трет-бутил(β-етил-β-гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11Н)-індолізино-[1,2-б]хінолін-7-іл)-пропіонат (1,45г, 3,32ммоль) розчиняють у безводному дихлорметані (25мл) і обробляють насиченим розчином гідрохлориду у дихлорметані (100мл). Одержану суміш витримують при -20°C протягом 16год. Осад фільтрують, промивають метанолом і висушують під зниженим тиском, в результаті чого одержують 862мг (55%) потрібного продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору, т п > 300°C

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

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

ІЧ (KBr) 761, 1127, 1204, 1285, 1580, 1653, 1757

Приклад 4 β-етил-(β-гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11Н)-індолізино-[1,2-б]хінолін-7-іл)-пропіонова кислота

Водний розчин гідроксиду калію (0,1N, 30мл) додають до 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону (500мг, 1,38ммоль), і одержану суспензію перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 16год, одержуючи практично прозорий розчин, який фільтрують. Фільтрат підкислюють рН 3,5 1N соляною кислотою, шляхом фільтрації виділяють осад жовтого кольору, промивають водою та ацетоном, після чого висушують під зниженим тиском 415мг (79 %) потрібної сполуки одержують у вигляді моногідрату, т п 165 - 167°C

ЯМР-¹H (DMSO) 0,82 (t, 3H), 2,10 (t, 2H), 2,83 (d, 2H), 3,12 (d, 2H), 3,25 (se, 1H), 4,81 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,76 (se, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 12,15 (se, 1H)

ЯМР-¹³C (DMSO) 8,16, 34,80, 46,71, 50,36, 55,73, 76,53, 100,17, 127,50, 128,00, 128,26, 128,69, 129,06, 130,01, 130,45, 131,63, 142,57, 148,09, 153,19, 156,07, 161,22, 172,27

ІЧ (KBr) 1020, 1188, 1413, 1586, 1651, 1694

Приклад 5 метилβ-етил-β-гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11Н)-індолізино-[1,2-б]хінолін-7-іл)-пропіонат

5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону (180мг, 0,5ммоль), у суспензії з

метанолом (50мл) обробляють 6N сухим гідрохлоридом у метанолі (0,5мл) і витримують в умовах дефлегмування до повного розчинення (4год). Леткі сполуки випаровують і залишок розчиняють у дихлорметані (50мл), промивають розбавленим гідроксидом натрію (0,05N, 15мл) та розчином солі (15мл). Органічну фракцію висушують на сульфаті натрію і випаровують. Твердий залишок очищають з використанням хроматографії у силікагелевій колоні (MeOH при 3% / CH₂Cl₂) і очищений продукт розводять у діетиловому ефірі, фільтрують і висушують, одержуючи 120мг (58%) потрібної сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, т п 163 - 166°C

ЯМР-¹H (CDCl₃) 0,93 (t, 3H), 2,2 (m, 2H), 3,05 (dd, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 5,22 (d, 2H), 5,52 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,36 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (CDCl₃) 7,74, 35,54, 46,82, 50,15, 51,67, 58,10, 65,33, 78,03, 100,17, 125,57, 127,70, 128,04, 128,10, 128,35, 129,53, 130,39, 130,94, 143,87, 148,75, 152,94, 157,83, 161,74, 171,35

ІЧ (KBr) 1207, 1595, 2855, 1709

Приклад 6 етилβ-етил-α,α-дифтор-β-гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11Н)-індолізино-[1,2-б]хінолін-7-іл)-пропіонат

Приблизно половину загальної кількості етилбромдифторацетату (1,8мл, 14ммоль), 8-формілоксиметил-7-пропіоніліндолізино[1,2-б]хінолін-9(11Н)-ону (2,0г, 5,75ммоль, одержаного за Прикладом 1 б) у суспензії з безводним ТГФ (тетрагідрофураном) (10мл), по краплинах додають у аргонівій атмосфері до суспензії цинку (1,25г, 17,2ммоль) у безводному ТГФ в умовах дефлегмування (40мл), після чого додають решту етилбромдифторацетату. Реакційну суміш витримують в умовах дефлегмування протягом ще півгодини. Після охолодження до температури оточуючого середовища реакцію зупиняють шляхом додавання насиченого хлориду амонію (20мл), і реакційну суміш екстрагують дихлорметаном (3 x 20мл). Об'єднані органічні екстракти висушують і концентрують. Залишок розводять у діетиловому ефірі (10мл), фільтрують і очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98/2), одержуючи 664мг (26%) продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору, т п 208 - 209°C

ЯМР-¹H (CDCl₃) 0,91 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,32 (m, 2H), 4,8 (se, 1H), 4,38 (q, 2H), 5,09 (d, 2H), 5,13 (dd, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,22 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (CDCl₃) 6,97, 13,93, 28,63, 50,18, 56,27, 63,15, 77,20, 81,96 (t), 101,27, 116,40 (t), 127,67, 127,77, 127,97, 128,31, 129,26, 130,33, 130,94, 131,23, 143,16, 148,34, 150,20, 151,91, 161,21, 163,21 (t)

ІЧ (KBr) 1124, 1308, 1591, 1647, 1748

Приклад 7 етилβ-етил-β-гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11Н)-індолізино-[1,2-б]хінолін-7-іл)-пропіонат

Суспензію цинку (1,25г, 19,1ммоль), 8-метил-7-пропіоніліндолізино [1,2-б]хінолін-9-(11Н)-он (500мг, 1,43ммоль, яку одержують способом,

запропонованим Kingsbury, W D, Tetrahedron Lett 29 6847 (1988)), і ацетат срібла (250мг, 1,50ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10мл) перемішують при температурі оточуючого середовища у аргонівій атмосфері. Через 10хв реакційну суміш активують шляхом додавання по краплинах молярного розчину хлордіетилалюмінію (10мл, 10ммоль), після чого по краплинах додають етил бромацетат (1,25мл, 11,3ммоль), і одержаний суміш дають прореагувати протягом ще 5год. Реакцію зупиняють шляхом послідовного додавання етилового спирту (10мл) та насиченого розчину тартрату калію та натрію (10мл). Одержану суміш перемішують протягом ще години, фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Залишок розводять у дихлорметані (30мл), промивають водою, висушують, концентрують і очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , CH_2Cl_2 / MeOH 98/2), одержуючи 93мг (15%) потрібного продукту у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, т п 185 - 188°C

ЯМР- ^1H (CDCl_3) 0,91 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,99 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,10(dd, 2H), 4,11 (q, 2H), 4,6 (se, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,34 (s, 1H)

ЯМР- ^{13}C (CDCl_3) 8,02, 13,99, 14,72, 33,14, 43,97, 50,02, 61,0, 76,54, 101,90, 127,65, 127,84, 128,08, 128,81, 128,88, 130,74, 131,59, 131,65, 140,33, 147,64, 152,96, 153,61, 162,11, 172,91

IR (KBr), 762, 1192, 1576, 1653, 1740

Приклад 9 трет-бутил-(β -етил-(β -гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індопізино-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат

Оцтовий ангідрид (70мкл, 0,7ммоль) по краплинах додають до розчину трет-бутил- β -етил- β -гідрокси-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індопізино-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонату (200мг, 0,46ммоль) та тріетиламіну (140мкл, 1ммоль) у дихлорметані (5мл), і одержану суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 21год. Леткі компоненти випаровують і залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелевій колоні (1 - 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), одержуючи 152мг потрібної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору, т п 195 - 196°C

ЯМР- ^1H (CDCl_3) 0,88 (t, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,93 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,97 (dd, 2H), 4,8 (se, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,59 (dd, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,34 (s, 1H)

ЯМР- ^{13}C (CDCl_3) 8,02, 21,06, 27,91, 35,05, 45,58, 50,16, 59,23, 77,52, 82,26, 100,59, 124,21, 127,91, 128,10, 128,14, 128,97, 129,18, 130,68, 131,46, 142,85, 148,29, 152,43, 158,49, 161,83, 171,13, 171,90

Приклад 9 5,12-діетил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепіно[3',4' 6,7]-індопізино[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Цю сполуку приготівляють способом, аналогічним Прикладу 1, за винятком того, що у Стадії 1а, замість камптотецину використовують 7-етил камптотецин (Sawada and collaborators, Chem Pharm Bull 39 2574 (1991)). Потрібну сполуку одержують у вигляді твердої речовини яскраво-жовтого кольору, т п > 270°C

ЯМР- ^1H (DMCO) 0,92 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,93

(q, 2H), 3,08 (d, 2H), 3,25 (q, 2H), 3,51 (d, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,52 (dd, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,18(d, 1H), 8,32(d, 1H)

ЯМР- ^{13}C (DMCO) 8,46, 14,15, 22,42, 36,50, 42,54, 49,95, 61,45, 73,35, 99,68, 122,61, 124,27, 126,76, 127,70, 128,27, 129,92, 130,18, 145,17, 145,82, 148,57, 152,15, 155,89, 159,26, 172,08

Приклад 10 β -етил-(12-етил-8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індопізино-[1,2-b]хінолін-7-іл)- β -гідрокси-пропіонова кислота

Цю сполуку приготівляють способом, аналогічним Прикладу 4, за винятком того, що замість 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепіно [3',4' 6,7]-індопізино[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діону використовують 5,12-діетил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепіно[3',4' 6,7]-індопізино[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон. Він представлений у вигляді твердої речовини білого кольору із сируватим відтінком, т п 238 - 239°C

ЯМР- ^1H (DMCO) 0,82 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,01 (m, 2H), 2,85 (d, 2H), 3,18 (d, 2H), 3,22 (q, 2H), 4,81 (s, 2H), 5,00 (se, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,78 (se, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 12,10 (se, 1H)

ЯМР- ^{13}C (DMCO) 8,12, 14,15, 22,41, 34,78, 46,74, 49,65, 55,71, 76,51, 100,04, 124,22, 126,63, 127,48, 128,12, 128,21, 129,94, 130,02, 143,10, 145,59, 148,69, 152,62, 156,03, 161,22, 172,22

Приклад 11 8-етил-2,3,8,9-тетрагідро-8-гідрокси-10H,12H-[1,4]діоксипіно[2,3-g]оксепіно[3',4' 6,7]-індопізино[1,2-b]хінолін-10,13(15H)-діон

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

Воду дистилюють азеотропним способом (протягом ночі) за допомогою апарату Діна - Старка (Dean Stark apparatus) з суміші 2-хлор-4-пропіонілпіридину (10г, 59ммоль), одержаного способом, запропонованим у Lamattina, J L J Heterocyclic Chem 20, p 553 (1983), етиленгліколю (20мл) та р-толуолсульфонові кислоти (250мг) у толуолі (150мл). Розчинник після цього видаляють у вакуумі, кислоту нейтралізують насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100мл), і продукт екстрагують ефіром. Об'єднані ефірні екстракти промивають розчином солі, висушують на сульфаті натрію і випаровують, одержуючи 13,3г (96%) неочищеного продукту, захищеного карбонільною групою, який нагрівають з дефлегмуванням з 3 еквівалентами метоксиду натрію в ацетонітрилі до завершення реакції (перевіреної за допомогою хроматографії тонких шарів SiO_2 , пропорція трет-бутилметилксид/гексан (ТБМО/ГКС) дорівнює 50/50). Розчин ацетонітрилу після цього фільтрують і випаровують. Залишок розводять в ефірі, промивають водою та розчином солі, висушують на сульфаті натрію і випаровують, одержуючи олію коричневого кольору, яку дистилюють (70 - 75°C, 0,04мбар), 10,7г (сумарний вихід 81%) продукту (F) збирають у вигляді прозорої рідини

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

Трет-бутиллітій (1,7М у пентані, 100мл, 170ммоль) з використанням канюли по краплинах

додають до розчину броммезитилену (13мл, 85ммоль) у безводному тетрагідрофурані (300мл) при -78°C у аргонівій атмосфері. Одержаний осад білого кольору перемішують при -78°C протягом однієї години, після чого додають 2-етил-2-(2-метокси-4-піридил)-1,3-діоксолан (10г, 44,8ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 15хв при -78°C , протягом однієї години при 0°C і протягом однієї години при температурі оточуючого середовища. Після повторного охолодження до -78°C додають безводний розчин N,N-диметилформаміду (100ммоль), і реакційну суміш дають нагрітись до температури оточуючого середовища, після чого перемішують протягом 16год, після чого за допомогою аналізу з використанням хроматографії тонких шарів (SiO_2 , ТБМО/ГКС у пропорції від 50/50) перевіряють повну витрату початкового продукту. Реакцію зупиняють насиченим хлоридом амонію, і реакційну суміш екстрагують діетиловим ефіром (200мл, 50мл, 50мл). Об'єднані екстракти висушують на сульфаті натрію і випаровують, одержуючи олію жовтого кольору, яку очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , ТБМО/ГКС у пропорції від 0/100 до 5/95 - для елюювання метиленових похідних, після чого у пропорції від 20/80 до 50/50 - для елюювання продукту), з метою одержання проміжного альдегіду (7г). Альдегід розчиняють у метанолі (100мл) і обробляють боргидридом натрію (5г, 132ммоль), і одержану суміш перемішують до повної витрати проміжного альдегіду (приблизно 1год) з аналітичним контролем за допомогою хроматографії тонких шарів. Розчинник після цього випаровують, залишок розводять в ефірі, промивають водою та розчином солі, висушують і розчинник випаровують. Колонкова хроматографія (SiO_2 , ТБМО/ГКС у пропорції від 10/90 до 50/50) залишку дає на виході 7г (сумарний вихід 62%) продукту (G) у вигляді олії жовтого кольору.

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

Розчин 2-етил-2-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил)-1,3-діоксолану (7г, 30ммоль) та бензилхлориду (5мл, 45ммоль) у безводному тетрагідрофурані (50мл) по краплинах додають до суспензії гідриду натрію (80% у мінеральній олії, 1,85г, 61ммоль) у безводному тетрагідрофурані (100мл), і реакційну суміш витримують в умовах дефлегмування протягом 16год. Реакційній суміші після цього дають охолонути до температури оточуючого середовища, реакцію зупиняють водою (50мл), і реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у діетиловому ефірі (150мл) і промивають водою та розчином солі, висушують і випаровують. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , ТБМО/ГКС у пропорції від 5/95 до 20/80) дає на виході продукт, який захищають бензилом (H), 9г, (87%) у вигляді прозорої олії.

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

2-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-2-етил-1,3-діоксолан (9г, 27ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою (10мл) і водою (5мл) при температурі бані 120°C протягом 3год

Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і залишкові сліди кислот нейтралізують шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Екстрагування виконують ефіром, після цього проводять колонкову хроматографію (SiO_2 , ТБМО/ГКС у пропорції 10/90), в результаті чого одержують 5,5г (70%) продукту (I).

11 д трет-бутил(β-етил-β-гідрокси-(β-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-пропанат (J)

Трет-бутил бромацетат (13мл, 80ммоль) по краплинах додають до цинкової суспензії (5,3г, 80ммоль), активованої 6N HCl протягом 10сек, після чого послідовно промивають водою, до одержання нейтрального pH, ацетоном та діетиловим ефіром у безводному тетрагідрофурані (60мл) в умовах дефлегмування. Реакційне середовище витримують в умовах дефлегмування протягом ще 10хв по завершенні додавання. Після цього додають розчин 1-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-пропан-1-ону (5,8г, 20ммоль) у безводному тетрагідрофурані (20мл), і реакційну суміш перемішують в умовах дефлегмування протягом ще години. Реакцію зупиняють при 0°C насиченим водним розчином хлориду амонію (100мл), і реакційну суміш екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти висушують на сульфаті натрію і випаровують, одержуючи олію жовтого кольору, яку очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , ТБМО/ГКС у пропорції від 5/95 до 10/90) з метою одержання трет-бутилового естеру (J) (7г, 95%) у вигляді прозорої рідини.

11 е трет-бутилβ-етил-β-гідрокси-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил)-пропанат (K)

Трет-бутилβ-етил-β-гідрокси-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-пропанат (1г, 2,5ммоль) піддають гідрогенлізу під атмосферним тиском та при температурі оточуючого середовища, з використанням як каталізатора 5%-го паладію на вугіллі (50мг) та як розчинника абсолютного етанолу (10мл). По завершенні реакції (6год) каталізатор відділяють шляхом фільтрації, і розчинник випаровують, після чого залишається 0,7г (90%) продукту (K), чистота якого є достатньою для подальшого використання під час синтезу.

11 ж 5-етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-9-метокси-оксепіно[3,4-с]піридин-3(4H)-он (L)

Трет-бутилβ-етил-β-гідрокси-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил)-пропанат (8,8г, 28ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою (30мл) протягом 3год при температурі оточуючого середовища. Леткі компоненти випаровують, і залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ у пропорції від 100/0 до 98/2), одержуючи прозору олію, в результаті чого після обробки толуолом одержують 5,9г продукту (L) (89%) у вигляді кристалів білого кольору, т п $97 - 98^{\circ}\text{C}$.

11 з 6-етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-оксепіно[3,4-с]піридин-3,9(4H,8H)-діон (M)

5-етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-9-метокси-оксепіно[3,4-с]піридин-3(4H)-он (0,5г, 2,1ммоль) нагрівають в умовах дефлегмування протягом

9 год у 1N соляній кислоті (20мл) Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском, і залишок знову висушують шляхом дворазового додавання та випаровування толуолу, після чого залишають на ніч у вакуумі у присутності пентоксиду фосфору Одержану олію розчиняють у безводному розчині ацетонітрилу (5мл) і перемішують в аргонівій атмосфері протягом 24 год Осад відфільтровують і висушують, одержуючи 0,23г (49%) твердої речовини білого кольору (M), т п 118 - 119°C

11 і 6,7-етилendioкси-2-йод-3-хінолін-метанол (N)

Використовують процедури, що їх описано у Meth-Cohn et al, J Chem Soc Perkin Trans I, p 1520 (1981), Meth-Cohn, J Chem Soc Perkin Trans I, p 2509 (1981), і Nakasimhan et al J Am Chem Soc 112, p 4431 (1990) 3,4-етилendioксиацетанілід (22г, 113ммоль) додають до реактиву Вільсмейєра (Vilsmeier reagent), одержаного шляхом додавання по краплинах фосфорил оксихлориду (71мл, 0,77ммоль) до безводного розчину диметилформаміду (23мл, 0,28ммоль), охолоджують за допомогою водно-льодяною бані і знову перемішують протягом 0,5 год у штучній аргонівій атмосфері Одержану суміш нагрівають при 75°C протягом 16 год Після охолодження до температури оточуючого середовища реакційну суміш додають до суміші льоду з водою (300мл) і екстрагують дихлорметаном (5 x 200мл) Об'єднані органічні екстракти висушують на сульфаті натрію, фільтрують і концентрують Твердий залишок перетворюють на суспензію у дихлорметані (20мл), фільтрують і висушують під зниженим тиском, одержуючи 10г (35%) 2-хлор-6,7-етилendioксихінолін-3-карбальдегіду у вигляді твердої речовини жовтого кольору, т п 222 - 224°C Цей проміжний продукт обробляють йодидом натрію (30г, 0,2ммоль) і концентрують соляною кислотою (1,5мл) в ацетонітрилі в умовах дефлегмування (150мл) протягом 24 год Після охолодження до температури оточуючого середовища розчинник видаляють під зниженим тиском, і залишок розводять у водному розчині тетрагідрофурану в концентрації 50% (200мл), фільтрують, промивають тетрагідрофураном і висушують під зниженим тиском, одержуючи 12г 6,7-етилendioкси-2-йодхінолін-3-карбальдегіду у вигляді твердої речовини жовтого кольору, т п 155 - 157°C Згаданий проміжний продукт обробляють боргідридом натрію (2г, 52ммоль) у метанолі (200мл) при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год Розчинник видаляють під зниженим тиском, і залишок розчиняють у воді і фільтрують Одержану тверду речовину висушують під зниженим тиском у присутності пентоксиду фосфору, одержуючи 11г (6,7-етилendioкси-2-йодхінолін-3-іл)-метанолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору, т п 178 - 180°C

11 й 5-етил-8-(6,7-етилendioкси-2-йод-3-хінолінметил)-1,5-дигідро-5-гідрокси-оксепіно[3,4-с]піридин-3,9(4Н,8Н)-діон (O)

Діетилазодикарбоксилат (570 1, 3,6ммоль) по краплинах додають протягом 5хв до розчину 5-

етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-оксепіно[3,4-с]піридин-3,9(4Н,8Н)-діону (400мг, 1,79ммоль), сполуки, одержаної у попередній Стадії 11 і (770мг, 2,23ммоль) і трифенілфосфіну (934мг, 3,58ммоль) у суміші безводного розчину ТГФ/ДМСО ((диметилсульфоксиду) (8/1 об/об, 45мл), і одержану суміш перемішують у штучній аргонівій атмосфері при температурі оточуючого середовища протягом 16 год Реакційну суміш після цього концентрують під зниженим тиском, і залишок розчиняють у хлороформі (100мл) Одержаний розчин промивають розчином солі (4 x 50мл), висушують на сульфаті натрію і випаровують Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH у пропорції від 99/1 до 98/2), одержуючи 650мг (66%) продукту (O) у вигляді твердої речовини білого кольору, т п 165 - 167°C

11 к 8-етил-2,3,8,9-тетрагідро-8-гідрокси-10Н,12Н-[1,4]діоксипіно[2,3-г]оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-10,13(15Н)-діон

5-етил-8-(6,7-етилendioкси-2-йодхінолін-3-іл)метил-4,5-дигідро-5-гідрокси-(1Н,3Н)оксепіно[3,4-с]піридин-3-діон (600мг, 1,1ммоль), бромід тетрабутил-амонію (352мг, 1,1ммоль), ацетат натрію (359мг, 4,4ммоль) та ацетат паладію II (98мг, 0,43ммоль) розчиняють у безводному розчині ацетонітрилу (40мл) і нагрівають при 90°C у аргонівій атмосфері протягом 16 год Після охолодження до температури оточуючого середовища, з червонуватого розчину виділяють осад білого кольору Осад відфільтровують і висушують під зниженим тиском Неочищений продукт перетворюють на суспензію у воді, фільтрують і висушують під зниженим тиском над пентоксидом фосфору, одержуючи в результаті 250мг потрібної сполуки у вигляді прозорої речовини жовтого кольору, т п > 250°C

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

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

Приклад 12 10-бензилокси-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно [3',4' 6,7]-індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

12 а (6-бензилокси-2-йод-3-хінолін)-метанол Цю сполуку приготівляють способом, аналогічним описаному для Стадії 11 і Прикладу 11, але з використанням 4-бензилоксиацетаніліду замість 3,4-етилendioксиацетаніліду Очищення за допомогою хроматографії на силікагелевій колоні і використання як елюента дихлорметану є необхідними для виділення проміжного продукту 6-бензилокси-2-хлорхінолін-3-карбальдегіду, т п 180 - 182 °C (вихід 8%), у достатній мірі чистого Далі в результаті галогеного обміну одержують 6-бензилокси-2-йодхінолін-3-карбальдегід, т п 155 - 157°C, і подальше відновлення боргідридом натрію дає на виході (6-бензилокси-2-йодхінолін-3-іл)-метанол, т п 147 - 149°C

12 б 8-(6-бензилокси-2-йод-3-хінолінметил)-1,5-дигідрокси-5-етил-5-гідрокси-оксепіно [3,4-с]піридин-3,9(4Н,8Н)-діон

Цю сполуку приготувляють способом, аналогічним описаному у Стадії 11 й Прикладу 11, але з використанням 8-(6-бензилокси-2-йодхінолін-3-іл)-метанолу замість (6,7-етилендіокси-2-йодхінолін-3-іл)-метанолу. Ця сполука має вигляд твердої речовини білого кольору з т п 197 - 199° С

12 в 10-бензилокси-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно [3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку приготувляють способом, аналогічним описаному у Стадії 11 к Прикладу 11, але з використанням 8-(6-бензилокси-2-йод-3-хінолінметил)-1,5-дигідрокси-5-етил-5-гідрокси-оксепіно[3,4-с]піридин-3,9(4Н,8Н)-діону замість 5-етил-8-(6,7-етилендіокси-2-йодхінолін-3-іл)метил-4,5-дигідро-5-гідрокси-(1Н,3Н)оксепіно[3,4-с]піридин-3-діону. Потрібну сполуку одержують у вигляді прозорої речовини жовтого кольору т п > 250°С

ЯМР-¹Н (ДМСО) 0,90 (t, 3Н), 1,85 (m, 2Н), 3,08 (d, 1Н), 3,50 (d, 1Н), 5,25 (s, 2Н), 5,30(s, 2Н), 5,50 (dd, 2Н), 6,05 (s, 1Н), 7,30-7,70 (m, 8Н), 8,10(d, 1Н), 8,55(s, 1Н)

ЯМР-¹³С (ДМСО) 8,43, 36,48, 38,28, 50,65, 61,42, 70,00, 73,32, 99,05, 107,71, 122,05, 123,42, 128,18, 128,26, 128,70, 129,40, 130,19, 130,48, 130,63, 136,65, 144,18, 144,90, 150,53, 155,91, 157,31, 159,24, 172,06

Приклад 13 -(12-бензилокси-8-гідроксиметил-9-оксо(11Н)-індолізино[1,2-б]хінолін-7-іл)-β-етил-β-гідрокси-пропіонова кислота (Е)

Цю сполуку приготувляють способом, аналогічним описаному у Прикладі 4, але з використанням 10-бензилокси-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону замість 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону. Вона має вигляд твердої речовини жовтого кольору, т п 171 - 173°С

ЯМР-¹Н (ДМСО) 0,80(1, 3Н), 2,00 (m, 2Н), 2,85 (d, 1Н), 3,15 (d, 1Н), 4,80(s, 2Н), 5,25 (s, 2Н), 5,30 (s, 2Н), 5,75 (se, 1Н), 7,30 (s, 1Н), 7,35-7,70 (m, 7Н), 8,10(d, 1Н), 8,55(s, 1Н)

ЯМР-¹³С (ДМСО) 8,11, 34,75, 46,68, 50,35, 55,70, 69,97, 76,51, 99,45, 107,78, 123,28, 127,64, 128,18 (2С), 128,26, 128,70 (2С), 129,33, 130,17, 130,47, 130,57, 136,69, 142,79, 144,17, 150,93, 156,03, 157,19, 161,20

Приклад 14 5-етил-4,5-дигідро-5,10,-дигідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

10-бензилокси-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон (370мг, 0,79ммоль) обробляють воднем під атмосферним тиском і при температурі оточуючого середовища, з використанням як катализатора 10%-го паладію на вугіллі (60мг) і як розчинника трифтороцтової кислоти (15мл). По завершенні реакції (16год) до реакційної суміші додають дихлорметан (50мл) та метанолу (50мл), катализатор відфільтровують, і леткі компоненти

випаровують під зниженим тиском, в результаті чого одержують потрібну неочищену сполуку з вмістом слідів трифтороцтової кислоти. Ці сліди видаляють шляхом сумісного дистилювання з 1,4-діоксаном. Продукт одержують у вигляді твердої речовини оранжевого кольору, т п 150°С (d), чистота якої є достатньою для подальшого використання під час синтезування

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

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

Приклад 15 11-(диметиламіно)метил-5-етил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

15 а 11-(диметиламіно)метил-5-етил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1Н-оксетно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Суспензію 10-бензилокси-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону (260мг, 0,69ммоль) в оточувальній кислоті (15мл) обробляють водним розчином формальдегіду в концентрації 37% (500мкл) і водним розчином диметиламіну в концентрації 40% (500мкл), і одержану суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 16год. Реакційну суміш концентрують до сухого стану, і залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH у пропорції від 100/0 до 90/10), з подальшим кристалізуванням з ацетонітрилу, одержуючи 102мг потрібної сполуки

15 б Гідрохлорид 11-(диметиламіно)метил-5-етил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону

Розбавлену соляну кислоту (1Н) по краплинах додають до суспензії 11-(диметиламіно) метил-5-етил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1Н-оксепіно [3',4' 6,7]-індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону (102мг) у воді до повного розчинення. Воду випаровують під зниженим тиском, і залишок перетворюють на суспензію в ацетонітрилі (5мл) і фільтрують, одержуючи 103мг потрібної солі з т п 248°С (d)

ЯМР-¹Н (ДМСО) 0,88 (t, 3Н), 1,85 (m, 2Н), 2,84 (s, 6Н), 3,08 (d, 1Н), 3,5 (d, 1Н), 4,73 (s, 2Н), 5,25 (s, 2Н), 5,47 (dd, 2Н), 7,33 (s, 1Н), 7,38 (s,1Н), 7,72 (d, 1Н), 8,19(d, 1Н), 8,99 (s, 1Н), 9,92 (se, 1Н), 11,45(s, 1Н)

ЯМР-¹³С (ДМСО) 8,46, 34,36, 42,44 (3С), 50,61 (2С), 61,42, 73,35, 99,19, 108,63, 122,21, 122,36, 126,86, 129,13, 130,61, 133,09, 143,53, 144,70, 149,76, 155,98, 157,17, 159,27, 172,06

Приклад 16 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3-фтор-4-метоксіаніліну способом, описаним для Стадій 11i, 11j та 11к Прикладу 11. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°С

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

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

ІЧ (KBr) 1259, 1503, 1602, 1737

Приклад 17 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3-хлор-4-метоксіаніліну способом, описаним для Стадій 11і, 11й та 11к Прикладу 11 Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

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

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

ІЧ (KBr) 1208, 1479, 1606, 1656, 1724

Приклад 18 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3,4-дифтораніліну способом, описаним для Стадій 11і, 11й та 11к Прикладу 11 Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

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

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

ІЧ (KBr) 1266, 1512, 1581, 1618, 1751

Приклад 19 7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-9Н,11Н-[1,3]діоксол[4,5-*g*]оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-9,12[14Н]-діон

Цю сполуку одержують з 3,4-метилендіоксіаніліну способом, описаним для Стадій 11 і, 11й та 11к Прикладу 11 Одержують тверду речовину кремового кольору, т п > 250°C

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

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

ІЧ (KBr) 1248, 1459, 1606, 1731

Приклад 20 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-метокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3-хлор-4-метоксіаніліну способом, описаним для Стадій 11 і, 11й та 11к Прикладу 11 Одержують тверду

речовину білого кольору т п > 250°C

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

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

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

Приклад 21 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 4-метоксіаніліну способом, описаним для Стадій 11 і, 11й та 11к Прикладу 11 Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

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

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

ІЧ (KBr) 1251, 1604, 1655, 1735

Приклад 22 9,11-дихлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3,5-дихлораніліну способом, описаним для Стадій 11 і, 11й та 11к Прикладу 11 Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 3,07 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,41 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,91 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,39, 36,45, 42,51, 51,03, 61,39, 73,25, 100,62, 123,55, 124,63, 127,60, 128,08, 128,56, 132,06, 132,19, 134,53, 143,77, 148,80, 154,88, 155,82, 159,13, 171,98

ІЧ (KBr) 1064, 1275, 1586, 1651, 1743

Приклад 23 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 3-фтор-4-метиланіліну способом, описаним для Стадій 11 і, 11й та 11ж Прикладу 11 Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,89 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,08 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,39 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,61 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,40, 15,14, 36,45, 42,52, 50,60, 61,41, 73,28, 99,71, 112,00, 122,66, 125,38, 127,66, 129,59, 130,28, 144,49, 147,88, 152,88, 155,85, 159,18, 162,25, 172,02

ІЧ (KBr) 1054, 1580, 1651, 1760

Приклад 24 5-етил-10-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 4-фтораніліну способом, описаним для Стадій 11 і, 11й та 11к Прикладу 11 Одержують тверду речовину білого кольору т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 3,07

(d, 1H), 3,45 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,39 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,80 (q, 1H), 7,99 (q, 1H), 8,23 (q, 1H), 8,68 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,40, 36,46, 42,48, 50,66, 61,41, 73,31, 99,68, 111,83, 122,75, 128,93, 130,93, 131,22, 131,93, 144,46, 145,27, 152,60, 155,89, 159,21, 172,04

ІЧ (KBr) 1209, 1589, 1659, 1739

Приклад 25 10-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 4-хлораніліну способом, описаним для Стадій 11 і, 11 й та 11 к Прикладу 11 Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п >250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 3,07 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,39 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,29(8, 1H), 8,67 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,40, 36,46, 42,47, 50,70, 61,42, 73,31, 100,00, 122,96, 127,31, 127,42, 128,87, 131,11, 132,12, 144,34, 146,53, 153,36, 155,88, 159,20, 172,04

ІЧ (KBr) 1069,1483, 1606, 1741

Приклад 26 9-хлор-5-етил-10-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з 4-хлор-3-фтораніліну способом, описаним для Стадій 11 і, 11 й та 11 к Прикладу 11 Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 3,07 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,39 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,68(s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,38, 36,47, 42,58, 50,71, 61,40, 73,26, 99,99, 113,59, 123,09, 124,28, 127,74, 130,64, 131,31, 144,13, 145,08, 153,57, 154,13, 155,84, 156,61, 159,14, 172,00

ІЧ (KBr) 1488, 1583, 1655, 1743

Приклад 27 5,12-діетил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-11-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Цю сполуку одержують з морфоліну способом, описаним у Прикладі 15 а Одержують тверду речовину білого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,87 (q, 2H), 2,53 (в, 4H), 3,03 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,57 (s, 4H), 4,02 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,38 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,0 (se, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,82 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,45, 3,49, 42,58, 53,04, 61,44, 66,33, 73,33, 98,81, 113,78, 121,81, 122,74, 126,80, 129,05, 129,91, 143,72, 145,07, 149,24, 155,06, 156,92, 159,28, 172,08

ІЧ (KBr) 1515, 1595, 1654, 1736

Приклад 28 5,12-діетил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

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

(Цей продукт одержують згідно з технологією, запропонованою Sugawara T, Toyoda T, Adachi M, Sasakura K, J Am, Chem Soc, 100 (1978), p 4842

- 4852) Трихлорид бору (1М у гептані, 156мл, 156ммоль) по краплинах додають, у штучній аргонівій атмосфері при 0°C, до розчину 3-фтор-4-метокси-аніліну (20г, 142ммоль) у безводному дихлорметані (200мл) Одержану у такий спосіб суспензію рожевого кольору витримують з перемішуванням протягом 5хв, після чого по краплинах додають пропіонітрил (33мл, 420ммоль) і далі малими частинами трихлорид алюмінію (20,8г, 156ммоль) Реакційне середовище нагрівають в умовах дефлегмування протягом 3год, охолоджують до 0°C, гідролізують шляхом обережного додавання 2N соляної кислоти (100мл), після чого нагрівають в умовах дефлегмування 45хв Після охолодження до 0°C одержують осад, який відфільтровують, промивають дихлорметаном, після чого розчиняють у воді (300мл) Фазу водного розчину підлогувають до лужного рН, екстрагують дихлорметаном і далі етилацетатом Органічну фазу висушують (MgSO₄), після чого випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, AcOEt/Hpt 1/99 to 20/80) Одержують 15,3г твердої речовини жовтого кольору

ЯМР-¹H (CDCl₃) 1,20 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,2 (s, 2H), 6,40 (d, 2H), 7,32 (d, 2H)

ІЧ (KBr) 857, 1148, 1240, 1561, 1583, 1662

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

Розчин етилмалонілхлориду (12,9мл, 100ммоль) у безводному розчині ацетонітрилу (30мл) по краплинах додають у аргонівій атмосфері і при 0°C до розчину 5-фтор-4-метокси-2-пропіоніланіліну (15,3г, 77,5ммоль) та тріетиламіну (13,9мл, 100ммоль) у безводному розчині ацетонітрилу (110мл) Реакційне середовище залишають у спокої до повернення до температури оточуючого середовища, за допомогою канюли і у аргонівій атмосфері по краплинах додають розчин етилату натрію (одержаний в результаті обробки 1,8г, 78ммоль, натрію у 80мл етанолу), після чого реакційне середовище витримують з перемішуванням 12год при температурі оточуючого середовища Реакційну суміш випаровують у охолоджену льодом воду (100мл) і протягом двох годин перемішують, після чого осад відфільтровують і промивають водою, етанолом та ефіром Одержують 19,4г твердої речовини білого кольору

ЯМР-¹H (ДМСО) 1,25 (m, 6H), 2,78 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,15(d,2H), 7,40 (d, 2H), 11,93(s, 1H)

ІЧ (KBr) 786, 1083, 1410, 1521, 1644, 1725

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

Суспензію етил 4-етил-7-фтор-2-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату (19,4г, 0,066ммоль) у фосфорилхлориді (243мл) нагрівають в умовах дефлегмування протягом 6год Фосфорилхлорид піддають дистильованню Реакційну суміш переливають з фільтруванням (декантують) у охолоджену льодом воду після чого розводять у дихлорметані до повного розчинення Органічну фазу промивають водою, потім чого насиченим розчином хлориду натрію Органічну фазу

висушують на сульфаті магнію, і розчинник випаровують. Залишок перетворюють на суспензію в ефірі, і неперетворений початковий продукт (4г) відфільтровують. Фільтрат випаровують, і залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ від 5/95 до 20/80) Одержують 10,9г твердої речовини білого кольору

ЯМР- ^1H (DMSO) 1,30 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 3,08 (q, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,49 (q, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,86 (d, 2H)

^1C (KBr) 865, 1016, 1082, 1190, 1224, 1253, 1272, 1508, 1571, 1732

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

Розчин етил 2-хлор-4-етил-7-фтор-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату (10,8г, 35ммоль) у безводному дихлорметані (200мл) по краплинах обробляють при температурі оточуючого середовища і у атмосфері інертного газу пдридод діізобутилалюмінію (1М у дихлорметані, 65мл, 65ммоль), після чого нагрівають при 40°C протягом 4год Після охолодження до 0°C обережно додають 20%-ий водний розчин солі Рошеля (Rochelle salt) (105мл) і дихлорметан (200мл), і реакційну суміш витримують з перемішуванням протягом 1год, після чого декантують і тричі промивають водою Органічну фазу висушують на сульфаті магнію, і розчинник випаровують Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ від 5/95 до 50/50) Одержують 6г твердої речовини білого кольору

ЯМР- ^1H (DMSO) 1,28 (t, 3H), 3,25 (q, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,77 (d, 2H), 5,27 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,73 (d, 2H)

^1C (KBr) 840, 864, 1023, 1232, 1267, 1317, 1444, 1511, 1569

28 д 5,12-діетил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

2-хлор-4-етил-7-фтор-6-метокси-3-хінолінметанол зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, описаною для Стадії 11к Одержують речовину жовтого кольору, т п > 275°C

ЯМР- ^1H (CF_3COOD) 1,07 (m, 3H), 1,62 (m, 3H), 2,27 (m, 2H), 3,44 (d, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,91 (d, 1H), 4,25 (s, 3H), 5,60 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,98 (d, 1H), 7,85(m, 1H), 8,16(t, 1H), 8,31 (s, 1H)

ЯМР- ^{13}C (CF_3COOD) 9,03, 14,20, 26,68, 38,77, 43,98, 53,79, 58,27, 64,73, 77,93, 106,85, 109,24, 110,15, 128,99, 129,20, 131,61, 137,32, 141,23, 144,13, 154,79, 158,32, 160,25, 160,81, 179,30

^1C (KBr) 1013, 1068, 1265, 1466, 1514, 1601, 1655, 1748

Приклад 29 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 28 б, 28 в та 28 г, застосовують до 2-ацетилалініну з метою одержання 2-хлор-4-метил-3-хінолінметанолу Цей останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й

Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 260°C

ЯМР ^1H (DMSO) 0,87 (t, 3H), 1,87 (q, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,80 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 5,27(s, 2H), 5,42 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25 (d, 1H)

ЯМР- ^{13}C (DMSO) 8,23, 36,26, 42,38, 62,00, 73,11, 78,65, 79,13, 79,25, 99,52, 122,36, 124,30, 127,67, 129,54, 129,55, 129,56, 140,11, 145,06, 148,07, 152,00, 155,79, 159,09, 171,89

^1C (KBr) 1649, 1751, 3404

Приклад 30 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метил

піперазінометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

30 а 5-хлор-2-хлорацетил-4-метоксіанілін

Цей продукт одержують згідно з технологією, запропонованою Sugawara T, Toyoda T, Adachi M, Sasakura K, J Am Chem Soc 100 (1978), р 4842 - 4852 Молярний розчин трихлориду бору в гексані (164мл, 164ммоль), хлорацетонітрил (11,4мл, 180ммоль), і молярний розчин хлориду діетилалюмінію в гексані (164мл, 164ммоль) по краплинах і послідовно у штучній атмосфері інертного газу при 0°C додають до розчину 3-хлор-4-метоксіаніліну (23,6г, 150ммоль) Реакційне середовище нагрівають в умовах дефлегмування протягом 1год, охолоджують до 0°C, гідролізують шляхом обережного додавання 2N соляної кислоти (90мл), після чого нагрівають до дефлегмування протягом 1год Реакційне середовище охолоджують і додають концентрований розчин соди до встановлення рН 14 Екстрагування виконують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, після чого солюють водою Далі висушують на сульфаті магнію, фільтрують та випаровують під зниженим тиском Залишок розводять у ізопентані, далі декантують, після чого нерозчинну частину розводять у мінімальній кількості ізопропілового ефіру, додають ізопентан для осадження продукту, після чого продукт фільтрують та висушують у вакуумі Одержують 17,26г твердої речовини коричневого кольору

ЯМР- ^1H (CDCl_3) 3,82 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,11 (s, 1H)

30 б Етил 7-хлор-4-хлорметил-2-гідрокси-6-метокси-3-хінолін-карбоксилат

Розчин етилмапонілхлориду (17мл, 131ммоль) по краплинах додають у штучній аргоновій атмосфері і при 0°C до розчину 5-хлор-2-хлорацетил-4-метоксіаніліну (17г, 73ммоль) та третиламіну (18,5мл, 131ммоль) у безводному розчині ацетонітрилу (310мл) Перемішування виконують протягом 2год при температурі оточуючого середовища, після чого по краплинах при 0°C додають розчин етанолату натрію в етанолі (одержаний шляхом реакції 1,88г, 80ммоль, натрію з 90мл етанолу) Перемішування виконують протягом 12год при температурі оточуючого середовища Додають 300мл води, і знову виконують перемішування протягом 20хв Осад відфільтровують, промивають водою,

етанолом та етиловим ефіром. Після висушування у вакуумі одержують 16,7г твердої речовини жовтуватого кольору.

ЯМР-¹H (ДМСО) 1,31 (t, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,36 (q, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

30 в. Етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолін-карбоксилат.

Суспензію етил 7-хлор-4-хлорметил-2-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату (116,7г, 50ммоль) у фосфорилхлориді (100мл) нагрівають з дефлегмуванням протягом 6 год. Фосфорилхлорид піддають дистильованню. Залишок розчиняють у воді, і перемішування виконують протягом 30хв. Осад відфільтровують і промивають водою до одержання нейтрального середовища. Осад розводять у дихлорметані і насиченому розчині хлориду натрію. Після фільтрування через шар броміліпериту фільтрат декантують. Органічну фазу знову промивають насиченим розчином хлориду натрію, далі висушують на сульфаті магнію, фільтрують та випаровують у вакуумі. Одержують 15,88г оли коричневого кольору.

ЯМР-¹H (CDCl₃) 1,47 (t, 3H), 4,08 (t, 3H), 4,55 (q, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H).

30 г. Етил 2,7-дихлор-6-метокси-4-(4-метилпіперазинометил)-3-хінолін-карбоксилат.

Суміш етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолін-карбоксилату (6,9г, 20ммоль) та N-метилпіперазину (9мл, 80ммоль) нагрівають до 60°C впродовж 30хв. Реакційну масу розбавляють водою і виконують екстрагування етилацетатом. Після декантування органічну фазу промивають водою, далі висушують на сульфаті магнію, фільтрують та випаровують під зниженим тиском. Залишок розчиняють у воді, перемішують протягом 15хв, фільтрують, промивають водою і висушують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ 5/95 до 8/92). Одержують 6,7г продукту, твердої речовини бежевого кольору.

ЯМР-¹H (CDCl₃) 1,45 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,35-2,70 (m, 8H), 3,86 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,48 (q, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

30 д. 2,7-дихлор-6-метокси-4-(4-метилпіперазинометил)-3-хінолін-метанол.

Етил 2,7-дихлор-6-метокси-4-(4-метилпіперазинометил)-3-хінолін карбоксилат (6г, 14,5ммоль) розчиняють у метиленхлориді (120мл). Повільно додають молярний розчин піриду діізобутилкалію у метиленхлориді (80мл, 80ммоль). Перемішування виконують протягом однієї години при температурі оточуючого середовища. Реакційну масу повільно виливають у 300мл 20%-го розчину солі Рошеля (Rochelle salt). Перемішування виконують протягом однієї години, далі роблять фільтрування на броміліпериті та декантування, органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, висушують на сульфаті магнію, фільтрують і випаровують під зниженим тиском. Тверду масу розводять у ізопропільовому ефірі, фільтрують і висушують у вакуумі.

Одержують 4,3г потрібного продукту (80%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

ЯМР-¹H (CDCl₃) 2,27 (s, 3H), 2,30-2,80 (m, 8H),

4,03 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

30 е. 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метил піперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон.

2,7-дихлор-6-метокси-4-(4-метилпіперазинометил)-3-хінолін-метанол зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т.п. > 250°C.

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,87 (t, 3H), 1,84 (q, 2H), 2,53 (s, 4H), 3,08 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,58 (s, 4H), 4,06 (s, 5H), 5,30 (s, 2H), 5,42 (q, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,42, 36,53, 50,65, 53,30, 56,67, 62,00, 66,50, 73,32, 99,31, 104,86, 122,32, 126,94, 127,70, 129,83, 130,44, 138,89, 144,22, 144,85, 151,05, 153,17, 155,92, 159,19, 172,06.

ІЧ (KBr) 862, 1063, 1116, 1248, 1595, 1655, 1744, 3449.

Приклад 31. 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон.

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-метоксианіліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолін-карбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 3 г, за використанням морфоліну замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють за способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину бежевого кольору, т.п. > 250°C.

NMR-¹H (ДМСО) 0,87 (t, 3H), 1,84 (q, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,32 (s, 4H), 2,50 (s, 4H), 3,08 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 4,06 (s, 5H), 5,29 (s, 2H), 5,46 (q, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,42, 36,51, 42,57, 45,93, 50,66, 52,83, 55,05, 56,09, 56,72, 61,44, 73,29, 99,30, 104,89, 122,32, 126,89, 127,63, 129,85, 130,16, 138,78, 144,18, 144,81, 151,03, 153,10, 155,10, 159,17, 172,07.

ІЧ (KBr) 1055, 1252, 1596, 1655, 1747, 3449.

Приклад 32. 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метил піперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно [1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон.

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до аніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г. N-метилпіперазином, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т.п.

> 260°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,87 (q, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,32-2,60 (m, 8H), 3,05 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 5,42 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,03 (se, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,16(d, 1H), 8,45 (d, 1H)

ІЧ (KBr) 1652, 1735, 3424

Приклад 33 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-пиперидинометил-1H-

оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-b] хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до аніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням пиперидину замість N-метилпиперазину, після чого відновлюють за способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 260°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,40 (se, 2H), 1,48 (se, 4H), 1,87 (q, 2H), 2,50 (s, 4H), 3,05 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 4,04 (q, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,42 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,07 (se, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,47, 23,50, 25,82, 36,50, 42,50, 50,68, 54,47, 58,00, 61,42, 73,35, 99,55, 122,61, 125,31, 127,58, 129,54, 129,55, 129,56, 129,57, 140,49, 144,95, 148,63, 152,41, 155,90, 159,23, 172,07

ІЧ (KBr) 1659, 1727, 3408

Приклад 34 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-морфолінометил-1H-

оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до аніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням морфоліну замість N-метилпиперазину, після чого відновлюють за способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 280°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,87 (q, 2H), 3,05 (d, 1H), 3,30 (s, 4H), 3,49 (d, 1H), 3,55 (se, 4H), 4,10 (q, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,72(1, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,16(0, 1H), 8,47 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО), 8,42, 36,51, 42,57, 50,68, 53,51, 56,06, 61,42, 66,41, 73,34, 99,56, 122,64, 125,25, 127,56, 129,81, 139,55, 144,92, 148,62, 152,39, 155,89, 159,21, 172,05

ІЧ (KBr) 1657, 1729, 3347

Приклад 35 5-етил-10-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метилпиперазинометил)-1H-

оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 4-фтораніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6-фтор-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г N-метилпиперазином, після чого відновлюють за способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 ж Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 275°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,87 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,31 (t, 4H), 2,50 (m, 4H), 3,07 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,19 (m, 2H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,43, 36,51, 42,54, 45,89, 50,67, 52,92, 54,93, 55,92, 73,32, 99,58, 122,69, 130,43, 132,40, 139,69, 144,70, 145,84, 152,19, 155,90, 159,17, 172,05

ІЧ (KBr) 836, 1051, 1217, 1291, 1612, 1662, 1726

Приклад 36 5-етил-10-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-морфолінометил-1H-

оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 4-фтораніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6-фтор-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням морфоліну замість N-метилпиперазину, після чого відновлюють за способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11, Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к

Одержують тверду речовину бежевого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,87 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,51 (t, 4H), 3,06 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,56 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,21 (m, 2H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,40, 36,47, 42,52, 50,59, 53,40, 56,14, 61,44, 66,41, 73,29, 99,58, 109,05, 109,28, 120,11, 120,37, 122,68, 128,53, 130,53, 132,43, 139,13, 144,62, 145,79, 152,07, 155,94, 159,14, 161,59, 172,04

ІЧ (KBr) 834 860, 1061, 1118, 1215, 1288, 1516, 1609, 1658, 1734

Приклад 37 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-метилпиперазинометил)-1H-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H, 13H)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г N-метилпиперазином, після чого відновлюють за способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з

процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 260°C

ЯМР-¹H (CDCl₃) 1,00 (t, 3H), 2,00 (q, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,61 (m, 8H), 3,33 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,99 (d, 1H)

ІЧ (KBr) 1652, 1747, 3430

Приклад 38 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням морфоліну замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють за способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 260°C

ЯМР-¹H (DMCO + CDCl₃) 1,00 (t, 3H), 2,02 (q, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,60 (s, 4H), 3,23 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,75 (s, 4H), 4,11 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,47 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,24 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (CF₃CO₂D) 8,35, 13,93, 16,01, 22,24, 25,29, 38,18, 43,42, 54,19, 56,04, 56,74, 64,16, 65,09, 77,48, 108,29, 108,57, 128,07, 128,70, 129,90, 135,64, 138,03, 139,86, 141,10, 141,56, 147,78, 158,30, 161,87, 178,72

ІЧ (KBr) 117, 1609, 1654, 1750, 3437

Приклад 39 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням піперидину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють за способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 260°C

ЯМР-¹H (CF₃CO₂D) 1,09 (s, 3H), 1,70 (t, 1H), 2,03 (m, 5H), 2,25 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,54 (d, 3H), 3,88 (d, 1H), 4,01 (se, 2H), 5,30 (q, 2H), 5,65 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 6,10 (s, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,61 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (CF₃CO₂D) 8,47, 16,07, 20,93, 22,18, 24,76, 38,28, 43,53, 54,30, 56,12, 58,33, 64,24, 77,56, 108,37, 111,30, 128,20, 129,02, 129,98, 135,60, 138,29, 139,90, 141,60, 142,26, 147,57, 158,28, 161,90, 167,63, 170,31, 178,82

ІЧ (KBr) 1605, 1657, 1728, 3399

Приклад 40 8-етил-2,3,8,9-тетрагідро-8-гідрокси-16-(4-метил піперазинометил)-10Н,12Н-

[1,4]діоксино[2,3-*g*]оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-10,13[15Н]-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3,4-етилендіоксаніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6,7-етилендіокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г N-метилпіперазином, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 260°C

ЯМР-¹H (DMCO) 0,92 (t, 3H), 1,89 (q, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,50 (m, 8H), 3,12 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,47 (s, 4H), 5,19 (q, 2H), 5,43 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,76 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (DMCO) 8,45, 24,80, 36,51, 42,48, 45,90, 50,45, 52,98, 54,91, 56,10, 61,44, 64,43, 73,30, 99,03, 109,46, 113,51, 121,95, 123,51, 127,76, 137,99, 145,00, 145,14, 145,27, 147,24, 150,53, 155,99, 159,18, 172,27, 177,00

ІЧ (KBr) 1656, 1743, 3422

Приклад 41 9-хлор-5-етил-10-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-фтораніліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-фтор-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням морфоліну замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину бежевого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (CF₃COOD) 1,09 (t, 3H), 2,30 (m, 2H), 3,50 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,98 (d, 4H), 4,36 (s, 4H), 5,38 (q, 2H), 5,64 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 6,23 (q, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,85 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (CF₃COOD) 8,10, 37,80, 43,11, 54,31, 55,78, 63,75, 65,11, 77,06, 128,28, 129,55, 130,33, 136,26, 137,11, 138,40, 139,67, 139,85, 148,58, 157,54, 159,74, 161,31, 178,00

ІЧ (KBr) 848, 1042, 1230, 1609, 1658, 1750, 3310, 3387

Приклад 42 повторне розчинення 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно [3',4' 6,7]-індолізин[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону

Суміш β-етил-β-гідрокси-(8-гідроксиметиліндолізіно-[1,2-*b*]хінолін-9-(11Н-он-7-іл)-пропіонової кислоти (19,5г, 51ммоль) та L-(-)-α-метилбензиламіну (12,12г, 100ммоль) у абсолютному етанолі (1l) нагрівають до кипіння, після чого фільтрують у теплому стані і залишають у спокої на 68 год. Осад фільтрують і промивають етанолом та ефіром з одержанням 9,8г твердої речовини білого кольору. Аналіз шляхом рідинної хроматографії під високим тиском на хіральній стаціонарній фазі ("Chiral HPLC" на колоні Chiral-

AGP (Chromtech, Стокгольм, Швеція)), 100 x 4мм, елюент 2%-ий ацетонітрил 10мМ фосфатному буфері при pH 6,9, піки елюювання на 4,5 та 7,5хв) виявляє два піки, що інтегрують відповідно 24% і 76% сумарної площі двох піків. Тверду масу розводять у 93%-ому етанолі (350мл) в умовах дефлегмування, після чого залишають у спокої на 48год. Осад відфільтровують, після чого промивають етанолом та ефіром з метою одержання 4,8г твердої речовини білого кольору, одержуючи в результаті два піки, що інтегрують відповідно 9% і 91% сумарної площі двох піків, з використанням хіральної ВХТШ. Тверду масу розводять у 50%-ому етанолі (48мл) в умовах дефлегмування, після чого залишають у спокої на 48год. Осад відфільтровують, після чого промивають етанолом та ефіром з одержанням 2,7г твердої речовини білого кольору, одержуючи в результаті два піки, що інтегрують відповідно 3% і 97% сумарної площі двох піків, з використанням хіральної ВХТШ. Тверду масу розводять у 50%-ому етанолі (22мл) в умовах дефлегмування, після чого залишають у спокої на 48год. Осад відфільтровують, після чого промивають етанолом та ефіром з метою одержання 1,6г твердої речовини білого кольору, одержуючи в результаті два піки, що інтегрують відповідно 1% і 99% сумарної площі двох піків, з використанням хіральної ВХТШ. Одержану сіль, діастереоізомерично збагачену, розчинену у дистильованій воді (20мл), обробляють оцтовою кислотою (0,35мл, 6,4ммоль) протягом 15хв. Одержаний осад відфільтровують, промивають водою, ацетоном та ефіром, після чого висушують у вакуумі при 80°C з метою одержання 1,1г твердої речовини білого кольору. Останній розводять у абсолютному етанолі (55мл) з доданням до нього концентрованою соляною кислотою (11,5N, 11мл), з одержанням жовтого розчину, який витримують з перемішуванням при температурі оточуючого середовища протягом 68год. Одержаний у такий спосіб осад відфільтровують і промивають водою, етанолом та ефіром, після чого висушують у вакуумі при 80°C з метою одержання 770мг 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно [3',4' 6,7]-індолизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону, який енантіомерично збагачують. Аналіз за допомогою хіральної ВХТШ (колона Chiral-AGP, елюювання з 2-5%-им градієнтом ацетонітрилу у 10мМ фосфатному буфері при pH 6,9, піки елюювання на 15 та 20хв) виявляє енантіомеричний надлишок 98%. Описані вище процедури виконують знову, заміщаючи L-(-)-ос-метилбензиламін D-(+)-α-метилбензиламіном. У такий спосіб одержують інший енантіомер 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону.

Приклад 43 Гідрохлорид 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(1,2,5,6-тетрагідропіридинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]-індолизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діону.

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3,4-дифтораніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6,7-дифтор-3-хінолін карбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з

використанням 1,2,5,6-тетрагідропіридину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержану у такий спосіб вільну основу перетворюють на суспензію у абсолютному етанолі (50мл/ммоль), після чого обробляють етаноловим гідрохлоридом (2,5М, 5екв). Спочатку утворюється розчин жовтого кольору, після чого осад, який збирають шляхом фільтрування після концентрування до 40% початкового об'єму і промивають ефіром. Одержують тверду речовину світло-оранжевого кольору, т.п. 264°C.

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,87 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,26-2,30 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,87 (m, 2H), 5,05 (m, 2H), 5,48 (q, 2H), 5,65 (m, 2H), 5,89 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,24-8,30 (m, 1H), 8,76-8,82 (m, 1H), 10,86 (s, 1H).

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,44, 22,36, 36,5, 42,7, 48,71, 50,30, 51,49, 61,42, 73,23, 100,16, 112,64, 112,83, 116,05, 120,26, 123,31, 125,29, 125,40, 131,17, 133,97, 144,15, 146,26, 146,37, 148,74, 150,52, 151,23, 153,20, 153,53, 155,99, 159,04, 172,02.

ІЧ (KBr) 662,1064,1268,1452, 1523, 1598,1652, 1743, 2936, 3027, 3418.

Приклад 44 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метил піперидинметил)-1Н-оксепіно-3',4' 6'7-індолизин[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон.

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3,4-дифтораніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6,7-дифтор-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням 4-метилпіперидину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину бежевого кольору, т.п. > 250°C.

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,9 (m, 6H), 1,1 (m, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,55 (d, 2H), 1,85 (q, 2H), 2,1 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,25 (dd, 2H), 4 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H).

ІЧ (KBr) 1454, 1518, 1608, 1658, 1733, 2804, 2926, 3311.

Приготування суспензії згаданої вільної основи у абсолютному етанолі (50мл/ммоль) з подальшою обробкою етаноловим гідрохлоридом (2,5N, 5екв) дає можливість одержати відповідний гідрохлорид. Спочатку утворюється розчин жовтого кольору, після чого осад, який збирають шляхом фільтрування після концентрування до 40% від початкового об'єму, після чого промивають ефіром. Одержують тверду речовину яскраво-оранжевого кольору, т.п. >250°C.

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (m, 6H), 1,7 (m, 5H), 1,85 (q, 2H), 3,15 (s, 1H), 3,25 (dd, 2H), 3,3 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,1 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 10,35 (s, 1H).

¹С (KBr) 1270, 1455, 1523, 1606, 1653, 1742, 2943, 3419

Приклад 45 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-піролідинометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3,4-дифтораніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6,7-дифтор-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням піролідину замість *N*-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину бежевого кольору, т.п. > 250°C

ЯМР-¹Н (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,7 (s, 4H), 1,85 (q, 2H), 2,55 (s, 4H), 3,25 (dd, 2H), 4,15 (d, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H)

¹С (KBr) 1455, 1518, 1605, 1657, 1731, 2801, 2970, 3422

Приготування суспензії згаданої вільної основи у абсолютному етанолі (50 мл/ммоль) з подальшою обробкою етаноловим гідрохлоридом (2,5N, 5 екв.) дає можливість одержати відповідний гідрохлорид. Спочатку утворюється розчин жовтого кольору, після чого осад, який збирають шляхом фільтрування після концентрування до 40% від початкового об'єму, після чого промивають ефіром. Одержують тверду речовину світло-оранжевого кольору, т.п. > 250°C

ЯМР-¹Н (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,9 (m, 4H), 2,1 (s, 2H), 3,25 (dd, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,1 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,3 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 10,75 (s, 1H)

¹С (KBr) 1454, 1522, 1603, 1653, 1743, 2970, 3394

Приклад 46 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метил піперазинометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3,4-дифтораніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6,7-дифтор-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т.п. > 250°C

ЯМР-¹Н (CDCl₃ + CD₃OD) 0,99 (t, 3H), 2,00 (q, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,24 (d, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,42 (d, 1H), 4,04 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,43 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,22 (dd, 1H)

ЯМР-¹³С (CDCl₃ + CD₃OD) 7,87, 36,11, 42,16, 45,33, 52,67, 54,52, 56,47, 61,97, 73,26, 101,17, 110,81, 115,49, 122,93, 128,63, 139,83, 144,28, 146,40, 149,27, 151,27, 151,64, 152,31, 153,82, 156,50, 159,71, 172,56

¹С (KBr) 1607, 1656, 1732, 2795, 3411

Приклад 47 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3,4-дифтораніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6,7-дифтор-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням піперидину замість *N*-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину світло-зеленого кольору, т.п. 266 - 268°C

ЯМР-¹Н (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,42-1,49 (m, 6H), 1,85 (q, 2H), 2,47 (m, 4H), 3,06 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 4,00 (q, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,46 (dd, 2H), 6,04 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,46 (m, 1H)

ЯМР-¹³С (ДМСО) 8,43, 24,01, 25,8, 36,52, 42,56, 50,60, 54,29, 58,91, 61,41, 73,30, 99,81, 111,86, 115,67, 122,94, 130,10, 140,66, 144,49, 146,12, 153,18, 155,86, 159,14, 172,03

¹С (KBr) 1258, 1452, 1517, 1607, 1661, 1731, 2950, 3480

Приклад 48 5-етил-9,10-дифтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-диметиламіно-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3,4-дифтораніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6,7-дифтор-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням диметиламіну замість *N*-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину світло-бежевого кольору, т.п. > 270°C

ЯМР-¹Н (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,25 (s, 6H), 3,08 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,95 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,46 (dd, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,42 (s, 1H)

ЯМР-¹³С (ДМСО) 8,42, 14,06, 33,36, 45,44, 50,57, 61,40, 65,14, 72,05, 72,93, 73,30, 99,82, 99,95, 115,78, 115,85, 122,96, 125,01, 130,08, 140,56, 144,54, 146,16, 155,86, 159,19, 172,03

¹С (KBr) 1516, 1613, 1654, 1731, 3450

Приклад 49 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-морфоліно метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням морфоліну замість *N*-метилпіперазину, після чого відновлюють

способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 300°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,87 (t, 3H), 1,84 (q, 2H), 2,50 (s, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,07 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,57 (s, 4H), 4,08 (dd, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,51 (dd, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H) 8,41 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,42, 20,57, 36,51, 42,55, 50,76, 53,46, 55,86, 61,42, 66,42, 73,29, 99,73, 122,78, 128,40, 130,10, 135,31, 136,26, 139,36, 144,61, 147,79, 152,81, 155,86, 159,16, 172,04

ІЧ (KBr) 1613, 1657, 1736, 3432

Приклад 50 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п 262 - 268°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,87 (t, 3H), 1,86 (q, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,20-2,60 (m, 8H), 2,60 (s, 3H), 3,05 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 4,09 (dd, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,50 (dd, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,43 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,42, 20,56, 36,50, 42,55, 45,91, 50,81, 53,00, 54,94, 55,65, 61,43, 73,29, 79,36, 99,69, 122,75, 126,32, 128,37, 129,84, 135,25, 136,23, 139,87, 144,57, 147,75, 152,76, 155,87, 159,15, 172,04

ІЧ (KBr) 1607, 1658, 1733, 3424

Приклад 51 12-бензилметиламінометил-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням N-метилбензиламіну замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п 275 - 278°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,88 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,10 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,67 (s, 2H), 4,05 (dd, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,39-5,57 (dd, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,36 (m, 6H), 8,15 (s, 1H), 8,31 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 9,10, 21,15, 37,20, 42,86, 43,23, 51,32, 55,78, 62,10, 62,88, 73,99, 80,05,

100,44, 123,47, 126,99, 127,32, 128,09, 129,17, 129,96, 130,86, 135,75, 136,84, 139,51, 140,67, 145,38, 148,54, 153,50, 156,54, 159,85, 172,73

ІЧ (KBr) 1609, 1655, 1729, 3395

Приклад 52 12-(4-бензилпіперазинометил)-9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням N-бензилпіперазину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину бежевого кольору, т п 244 - 249°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,38-2,60 (m, 8H), 2,57 (s, 3H), 3,08 (d, 1H), 3,46 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,51 (dd, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,30 (m, 6H), 8,16(s, 1H), 8,40 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 9,10, 21,23, 37,19, 43,21, 51,48, 53,54, 53,80, 56,35, 62,09, 62,84, 73,97, 97,67, 100,39, 123,45, 127,05, 127,75, 129,02, 129,63, 130,61, 135,95, 136,93, 139,14, 140,52, 145,27, 148,45, 153,47, 156,52, 159,83, 172,72

ІЧ (KBr) 1567,1587,1652,1748, 3422

Приклад 53 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піперидинметил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням піперидину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п 255°C (дек)

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (m, 3H), 1,50 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,05 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,51 (dd, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,42 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 9,11, 21,24, 24,70, 26,50, 37,20, 43,23, 51,43, 55,10, 57,21, 62,09, 73,99, 98,05, 100,38, 123,44, 127,10, 129,12, 130,59, 135,89, 136,91, 140,99, 145,31, 148,50, 153,52, 156,51, 159,85, 172,73

ІЧ (KBr), 1601, 1654, 1728, 3436

Приклад 54 12-(4-бензилпіперазинометил)-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 4-фтораніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6-фтор-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють

згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням N-бензилпіперазину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (M), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину білого кольору, т п 262°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,87 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,37 (s, 4H), 2,37 (s, 4H), 3,07 (d, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,47 (d, 1H), 4,08 (q, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,46 (dd, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,38 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,20 (m, 2H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,41, 36,49, 42,53, 50,65, 52,82, 53,03, 55,95, 61,41, 62,14, 72,3, 99,55, 109,31, 120,14, 120,40, 122,70, 127,05, 128,32, 128,55, 128,96, 130,40, 138,42, 139,65, 144,66, 145,83, 152,15, 155,89, 159,15, 161,57, 172,02

ІЧ (KBr) 740, 834, 1071, 1193, 1220, 1288, 1360, 1451, 1516, 1592, 1655, 1749, 2813, 2950, 3434

Приклад 55 12-(4-бензилпіперазинометил)-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15 (4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням N-бензилпіперазину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (M), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11,к. Одержують тверду речовину світло-бежевого кольору, т п 259°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,50 (s, 4H), 3,06 (d, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,47 (d, 1H), 4,07 (q, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,46 (dd, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,23-7,35 (m, 6H), 7,8 (d, 1H), 8,35 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,40, 15,45, 36,47, 42,54, 50,7, 52,84, 53,13, 55,81, 61,4, 62,14, 73,29, 99,57, 112,45, 122,61, 124,73, 127,05, 128,32, 128,96, 138,45, 139,81, 144,68, 152,63, 155,85, 159,15, 172,02

ІЧ (KBr) 1013, 1069, 1169, 1241, 1266, 1475, 1577, 1594, 1655, 1744

Приклад 56 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-диметиламінометил-1Ноксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням диметиламіну замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (M), як описано для Стадії 11 й

Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину світло-бежевого кольору, т п 184 - 190°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,5 (s, 3H), 3,05 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,98 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,46 (dd, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,35 (d, 1H)

ЯМР-¹³C(ДМСО) 8,45, 15,50, 36,52, 45,59, 50,62, 57,36, 61,43, 73,33, 99,66, 112,29, 112,50, 122,67, 124,71, 126,99, 127,20, 127,44, 129,08, 140,16, 144,80, 148,82, 152,71, 155,89, 159,22, 160,75, 172,07 ІЧ (KBr) 1448, 1595, 1653, 1749, 2950, 3438

Приклад 57 5-етил-12-діетиламінометил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням діетиламіну замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (M), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину світло-бежевого кольору, т п > 270°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,87 (t, 3H), 1,04 (t, 6H), 1,86 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 3,08 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,46 (dd, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,36 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,45, 11,68, 11,78, 15,43, 15,57, 36,5, 42,5, 46,68, 46,83, 46,99, 50,77, 51,85, 52,08, 61,44, 73,30, 99,60, 112,18, 112,36, 122,6, 124,6, 126,9, 127,1, 128,8, 141,45, 144,6, 148,6, 148,7, 152,65, 155,9, 159,1, 160,7, 163,2, 172,1

ІЧ (KBr) 1217, 1295, 1448, 1463, 1507, 1609, 1660, 1725, 2971, 3559

Приготування суспензії згаданої вільної основи у абсолютному етанолі (50мл/ммоль) з подальшою обробкою етаноловим гідропоридом (2,5N, Секв) дає можливість одержати відповідний гідропорид. Спочатку утворюється розчин жовтого кольору, після чого осад, який збирають шляхом фільтрування після концентрування до 40% від початкового об'єму і промивають ефіром. Одержують тверду речовину яскраво-жовтого кольору, т п 269 - 272°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,87 (t, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,86 (q, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,07 (d, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,49 (d, 1H), 4,97 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,38 (s, 1H)

ІЧ (KBr) 1039, 1070, 1226, 1282, 1509, 1654, 1724, 1744, 2921, 3409, 3489

Приклад 58 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперидинометил)-1Ноксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15 (4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 д, застосовують до 3-фтор-4-

метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням 4-метилпіперидину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 1,00-0,80 (комплекс, 6H), 1,12 (q, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,57 (d, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,13 (t, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 4,04 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,39 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,40 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 0,29, 8,43, 13,68, 15,48, 19,40, 21,93, 23,23, 30,39, 34,20, 36,52, 42,55, 50,67, 53,84, 56,29, 57,87, 61,40, 73,32, 99,59, 112,49, 122,62, 124,80, 127,18, 129,10, 140,31, 144,58, 148,64, 152,69, 155,84, 159,19, 172,05

ІЧ (KBr) 1597, 1653, 1747, 3446

Приклад 59 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піролідинометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням піролідину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють за способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п >250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,72 (s, 4H), 1,85 (q, 2H), 2,57 (s, 4H), 3,05 (d, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,39 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,35 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 0,37, 8,47, 15,57, 23,48, 36,53, 42,61, 50,61, 53,45, 54,09, 61,42, 73,33, 99,59, 112,37, 122,64, 124,51, 127,00, 127,25, 128,63, 140,65, 144,77, 148,65, 152,73, 155,87, 159,20, 162,00, 167,00, 172,07

ІЧ (ЛІК) 1608, 1656, 1729, 3400

Приклад 60 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(1,2,5,6-тетрагідропіридинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням 1,2,5,6-тетрагідропіридину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою

(М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,08 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 3,05 (d, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,39 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,36 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,45, 15,54, 25,84, 36,54, 42,55, 49,78, 50,68, 52,52, 55,81, 61,42, 73,33, 99,62, 112,53, 122,66, 124,78, 125,03, 127,09, 127,19, 131,73, 139,98, 144,76, 148,79, 152,73, 155,88, 159,19, 160,76, 163,25, 172,07 ІЧ(KBr) 1605, 1656, 1733, 3451

Приклад 61 12-дізобутиламінметил-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням дізобутиламіну замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п >250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,75 (d, 12H), 0,87 (t, 3H), 1,83 (m, 4H), 2,15 (d, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 4,01 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,39 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,49 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 9,09, 16,14, 21,73, 26,57, 26,70, 37,15, 43,14, 51,05, 55,49, 62,08, 64,74, 73,98, 100,42, 113,03, 123,38, 125,58, 127,12, 127,32, 128,59, 130,27, 141,32, 145,51, 149,38, 149,51, 153,20, 156,62, 159,86, 161,31, 163,79, 172,72

ІЧ (KBr) 1599, 1656, 1747, 2796, 3448

Приклад 62 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метоксіаніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11 Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11к Одержують тверду речовину світло-жовтого кольору, т п 274°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,31 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 3,06 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,94 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,44, 36,53, 45,58, 45,95, 50,68, 52,86, 55,07, 56,20, 56,47, 61,45, 73,32, 99,19, 105,90, 113,74, 113,91, 122,22, 125,60, 129,46, 138,83, 144,51, 144,62, 144,94, 147,85, 147,98, 150,96, 152,82, 155,34, 155,96, 159,19, 172,09

¹H (KBr) 1270, 1515, 1594, 1648, 1747, 2950, 3438

Приклад 63 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піперидинометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-фтор-4-метоксіаніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-7-фтор-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням піперидину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 ж. Одержують тверду речовину світло-зеленого кольору, т п > 275°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,42-1,50 (m, 6H), 1,84 (q, 2H), 2,50 (m, 4H), 3,05 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,99 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,44, 24,07, 25,9, 36,54, 42,57, 50,60, 54,26, 56,40, 57,11, 61,42, 73,33, 99,17, 105,97, 113,75, 113,92, 122,21, 125,66, 129,46, 139,23, 144,54, 144,98, 147,94, 151,0, 152,82, 155,34, 155,89, 159,20, 172,07

¹H (KBr) 860, 1057, 1270, 1514, 1658, 1748, 2857, 2932, 3397

Приготування суспензії згаданої вільної основи у абсолютному етанолі (50мл/ммоль) з подальшою обробкою етаноловим гідрохлоридом (2,5N, 5екв) дає можливість одержати відповідний гідрохлорид. Спочатку утворюється розчин жовтого кольору, після чого осад, який збирають шляхом фільтрування після концентрування до 40% від початкового об'єму, промивають ефіром. Одержують тверду речовину світло-жовтого кольору, т п 264°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 7H), 3,06 (d, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,47 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,95-8,04 (m, 2H), 10,46 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 9,12, 22,11, 22,91, 37,63, 43,20, 52,27, 53,20, 54,00, 54,75, 57,91, 58,15, 62,12, 62,78, 73,97, 100,06, 106,96, 107,14, 114,80, 123,20, 126,58, 130,48, 134,14, 145,33, 145,48, 149,49, 149,62, 151,76, 153,84, 156,36, 156,69, 159,76, 172,73

¹H (KBr) 1010, 1072, 1240, 1271, 1469, 1511, 1574, 1598, 1648, 1734, 2525, 2944, 3430, 3507

Приклад 64 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-диметиламінометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а,

30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-метоксіаніліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням диметиламіну замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11, к Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,84 (q, 2H), 2,29 (s, 6H), 3,06 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,98 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,41, 36,50, 42,55, 45,58, 50,62, 56,70, 57,42, 61,42, 73,29, 99,28, 104,66, 122,34, 126,92, 127,55, 129,89, 130,04, 139,19, 144,20, 144,81, 151,08, 153,15, 155,91, 159,18, 172,04

¹H (KBr) 1048, 1242, 1482, 1611, 1659, 1730, 3301, 3417

Приклад 65 Гідрохлорид 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піперидинометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-b-3,15(4Н,13Н)діону

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-метоксіаніліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням піперидину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11, й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержану у такий спосіб вільну основу перетворюють на суспензію у абсолютному етанолі (50мл/ммоль), після чого обробляють етаноловим гідрохлоридом (2,5N, 5екв). Спочатку утворюється розчин жовтого кольору, після чого осад, який збирають шляхом фільтрування після концентрування до 40% початкового об'єму, промивають ефіром. Одержують тверду речовину оранжевого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,43 (q, 1H), 1,70 (d, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 3,07 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,47 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,00 (q, 2H), 5,41 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (CF₃COOD) 8,44, 22,11, 24,79, 38,27, 43,51, 54,28, 56,01, 58,51, 58,75, 64,23, 77,59, 104,22, 110,49, 124,68, 129,44, 131,91, 136,61, 140,01, 141,33, 144,72, 158,25, 161,10, 161,89, 178,85

¹H (KBr) 1079, 1288, 1488, 1562, 1578, 1648, 1747, 2936, 3406

Приклад 66 Гідрохлорид 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(1,2,5,6-тетрагідропіридинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-

3,15(4H,13H)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 4-метоксіаніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням 1,2,5,6-тетрагідропіридину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 ж. Одержану у такий спосіб вільну основу перетворюють на суспензію у абсолютному етанолі (50мл/ммоль), після чого обробляють етаноловим гідрохлоридом (2,5N, 5екв). Спочатку утворюється розчин жовтого кольору, далі - осад, який збирають шляхом фільтрування після концентрування до 40% початкового об'єму, і промивають ефіром. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (t, 3H), 1,87 (q, 2H), 2,32 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,89 (m, 8H), 4,06 (s, 3H), 5,08 (m, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,63 (q, 2H), 5,67 (d, 2H), 5,93 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,59 (q, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 10,80 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 8,47, 25,97, 36,40, 42,55, 49,75, 50,25, 50,61, 52,36, 56,05, 61,44, 73,36, 98,95, 103,74, 121,99, 122,29, 124,98, 125,50, 128,84, 129,84, 131,18, 138,47, 144,63, 145,18, 150,01, 155,93, 159,24, 172,10

ІЧ (KBr) 827, 1065, 1228, 1289, 1592, 1653, 1746, 2363, 3373

Приклад 67 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперидинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 4-метоксіаніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням 4-метилпіперидину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (CF₃COOD) 1,17 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 2,07 (q, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,54 (m, 3H), 3,89 (d, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,50 (m, 1H)

ЯМР-¹³C (CF₃COOD) 8,43, 13,79, 17,43, 20,89, 30,01, 32,85, 38,26, 43,50, 54,13, 56,08, 57,87, 58,27, 64,22, 77,57, 107,37, 110,56, 125,75, 129,36, 129,42, 132,78, 136,04, 136,65, 139,91, 140,38, 144,31, 158,30, 161,94, 164,90, 178,84

ІЧ (KBr) 825, 1056, 1230, 1260, 1516, 1641, 1655, 1736, 2921, 3395

Приклад 68 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-б]хінолін-

3,15(4H,13H)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 4-метоксіаніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії процедури Стадії 11 к. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п 215 - 219°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 3,25 (dd, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 6 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,05 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 9,12, 14,36, 20,08, 23,93, 46,61, 51,35, 53,58, 55,71, 56,34, 56,73, 58,37, 62,11, 74,03, 99,62, 104,49, 122,66, 123,11, 129,54, 130,53, 131,82, 139,05, 145,3, 145,86, 150,67, 156,62, 158,71, 159,91, 172,77

ІЧ (KBr) 1590, 1624, 1655, 1744, 2801, 2935, 3423

Приклад 69 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-піролідинометил-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 4-метоксіаніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням піролідину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,7 (s, 4H), 1,85 (q, 2H), 2,55 (s, 4H), 3,25 (dd, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 6 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,05 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 9,68, 24,74, 51,8, 54,71, 55,25, 56,3, 56,87, 62,3, 62,64, 74,5, 100,14, 104,8, 104,92, 123,19, 123,45, 129,79, 130,49, 132,32, 132,50, 140,5, 145,83, 146,4, 151,27, 157,15, 159,25, 160,45, 173,3

ІЧ (KBr) 1255, 1516, 1535, 1613, 1655, 1735, 3438, 3762, 3830

Приклад 70 12-(4-бензилпіперазинометил)-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індолізино[1,2-б]хінолін-3,15(4H,13H)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 4-метоксіаніліну з метою одержання етил 2-хлор-4-хлорметил-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням N-бензилпіперазину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11 к. Одержують тверду

речовину бежевого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 3,25 (dd, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 6 (s, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,5 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8 (d, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 7,38, 49,56, 51,89, 54,46, 54,82, 54,98, 55,1, 60,1, 60,35, 61,11, 72,26, 97,86, 102,6, 102,76, 120,9, 121, 121,2, 121,4, 126, 127,25, 127,77, 127,88, 128,76, 130,13, 130,2, 137,25, 137,36, 143,53, 144,08, 148,86, 156,86, 156,95, 158,15, 171,02

ІЧ (KBr) 1235, 1259, 1517, 1586, 1614, 1654, 1747, 2927, 3450, 3762, 3848

Приготування суспензії згаданої вільної основи у абсолютному етанолі (50мл/ммоль) з подальшою обробкою етаноловим гідрохлоридом (2,5N, 5екв.) дає можливість одержати відповідний гідрохлорид. Спочатку утворюється розчин жовтого кольору, після чого осад, який збирають шляхом фільтрування після концентрування до 40% від початкового об'єму і далі промивають ефіром. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 250°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,85 (t, 3H), 1,85 (q, 2H), 2,5 (s, 2H), 2,65 (m, 2H), 3 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,35 (dd, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,3 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 10,45 (s, 1H)

ІЧ (KBr) 1207, 1233, 1439, 1449, 1458, 1508, 1610, 1620, 1655, 1727, 3398

Приклад 71 9-хлор-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперидинметил)-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано у Прикладах 30 а, 30 б та 30 в, застосовують до 3-хлор-4-метиланіліну з метою одержання етил 2,7-дихлор-4-хлорметил-6-метил-3-хінолінкарбоксилату, який обробляють згідно з процедурою Прикладу 30 г, з використанням піперидину замість N-метилпіперазину, після чого відновлюють способом Прикладу 30 д до відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11к. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 275°C

ЯМР-¹H (ДМСО) 0,86 (m, 6H), 1,15 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,05 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 4,02 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,45 (dd, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,40 (s, 1H)

ЯМР-¹³C (ДМСО) 9,10, 21,28, 22,61, 31,07, 34,89, 37,18, 43,22, 54,53, 56,83, 62,10, 73,94, 80,06, 100,43, 123,41, 127,08, 129,11, 130,58, 135,88, 136,89, 141,00, 145,28, 148,49, 153,51, 156,60, 159,85, 172,77, 174,05

ІЧ (KBr) 1605, 1657, 1734, 3342

Приклад 72 10-бензилокси-5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4' 6,7]індопізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

Процедуру, що описано для Стадії 11 і, застосовують до 3-фтор-4-метокси-ацетаніліду з

метою одержання етил 2-хлор-7-фтор-6-метокси-хінолін-3-карбальдегду, який обробляють надлишком триброміду бору у дихлорметані при температурі оточуючого середовища протягом 24 год. Одержують 2-хлор-7-фтор-6-гідрокси-хінолін-3-карбальдегід, який піддають О-бензилюванню у диметилформаміді у присутності бензил броміду та карбонату калію з метою одержання 6-бензилокси-2-хлор-7-фтор-хінолін-3-карбальдегду, який відновлюють боргідридом натрію у метанолі з метою одержання відповідного хінолінметанолу. Останній зв'язують зі сполукою (М), як описано для Стадії 11 й Прикладу 11. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою Стадії 11к. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 275°C

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

Приклад 73 5-етил-9-фтор-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1Н-оксепіно [3',4' 6,7]індопізіно[1,2-б]хінолін-3,15 (4Н,13Н)-діон

Процедуру гідрогенізації з Прикладу 14 застосовують до сполуки Прикладу 72. Одержують тверду речовину жовтого кольору, т п > 275°C

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

Фармакологічне дослідження продуктів цього винаходу

1 Тест на релаксаційну активність ДНК, індукованої топоізомеразою 1

Усі реакції виконують у 20мкл реакційного буферу, який складається з 50мм реактиву Tris-HCl (pH 7,5), 50мм KCl, 0,5мм дитіотреїту, 10мм MgCl₂, 0,1мм етилідіамін тетраоцтової кислоти (етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA)), 30мкг/мл альбуміну коров'ячої сироватки і 300мкг надскрученої pUC19 (Pharmacia Biotech, Орсі, Франція), як зі сполуками, що мають бути тестованими при визначених концентраціях, так і без них. Усі тестовані сполуки спочатку розчиняють у диметилсульфоксиді (ДМСО) при 50мм, решту розчинень виконують дистильованою водою. Остаточна концентрація ДМСО не перевищує 1% (об/об). Реакцію ініціюють шляхом додавання дозованої одиниці топоізомери 1 ДНК очищеної телячої зобної залози (Gibco-BRL, Пейслі, Сполучене Королівство) і виконують протягом 15хв при 37°C. Реакції зупиняють шляхом додавання 3мкл суміші, що містить 1%-ий додецилсульфат натрію в концентрації 1%, 20мм етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) і 500мкг/мл протеїнази К (Boehringer Mannheim, Мейлан, Франція). Після додаткового інкубаційного періоду 30хв при 37°C до зразків додають 2мкл буфера-наповнювача, що містить 10мм Na₂HPO₄, 0,3% бромфенолового синього пігменту в концентрації 16% (Ficoll), і піддають ці зразки електрофорезу в агарозних гелях в концентрації 1,2% при 1В/см протягом 20 год у буфері, що містить 36мм Tris-HCl при pH 7,8, 30мм Na₂HPO₄, 1мм етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) і 2мкг/мл хлорохіну. Гелі забарвлюють 2мкг/мл броміду етидію, сфотографованого камерою під

УФ-освітленням з 312нм, і інтенсивність люмінесценції виміряють камерою "bioProfil" (Vilber Lourmat, Ліон, Франція), з метою визначення кількості у відсотках релаксованої ДНК. Кожен експеримент виконують принаймні три рази з дублюванням. У кожному експерименті надскручену плазмідну ДНК інкубують окремо або з топоізомеразою 1. Реакцію виконують впродовж 15хв.

Для кожної тестованої або контрольної сполуки надскручену плазмідну ДНК інкубують у присутності 500мкМ тестованої сполуки з ферментом або без ферменту плюс тестована сполука, у концентраціях 10мкМ, 100мкМ, 200мкМ та 500мкМ. Як показано у Таблиці 1, результативні сполуки Прикладів 2, 3, 4, 9, 10 та 11 інгібують релаксацийну активність, викликану топоізомеразою 1, в залежності від дозування.

ТАБЛИЦЯ 1

ПРИКЛАД	КІЛЬКІСТЬ РЕЛАКСОВАНОЇ ДНК У ВІДСОТКАХ			
	КОНЦЕНТРАЦІЯ (мкМ)			
	10	100	200	500
Приклад 2	97,9	78,3	73,2	51,1
Приклад 3	79,9	59,9	58,0	48,7
Приклад 4	99,1	82,2	67,6	32,9
Приклад 9	77,1	33,9	29,7	20,4
Приклад 10	96,9	45,4	26,2	8,7
Приклад 11	65,0	50,3	39,8	31,0

2 Тест на проліферацію клітин

а Для цього дослідження використовують вісім клітинних ліній пухлин: L1210 (лейкемії лімфоцитів мишей), HCT15 та LOVO (клітинні лінії аденокарциноми товстої кишки людини), A549 (карциноми легень людини), A172, U373 та U87 (гліобластоми людини). Усі ці лінії отримані в Американській колекції типових культур (ATCC), Роквіл, штат Меріленд. Клітинні культури L1210 у суспензії культивували у модифікованому (Dulbecco) середовищі Eagle (DMEM) (BioWhitaker, Верв'єрс, Бельгія) разом із 10%-ою сироваткою телячого плоду, інактивованою шляхом нагрівання, 2мМ глутаміну, 500/мл пеніциліну і 50мкг/мл стрептоміцину. Клітини HT29 культивували у одношарових культурах у середовищі McCoy 5a (Gibco, Пейслі, Сполучене Королівство) разом із 10%-ю сироваткою телячого плоду, інактивованою шляхом нагрівання, плюс 2мМ глутаміну та 50мкг/мл гентаміцину. Інші клітини культивували у модифікованому середовищі Earle (EMEM, Gibco, Пейслі, Сполучене Королівство) разом із 5%-ою сироваткою телячого плоду, інактивованою шляхом нагрівання, 2мМ глутаміну, 500/мл пеніциліну та 50мкг/мл стрептоміцину. Всі клітинні лінії культивують при 37°C у зволоженій атмосфері, що містить 95% повітря і 5% CO₂.

Інкубування проліферації клітинних ліній пухлин визначають з використанням тесту MTT. 1500 клітин L1210 у культурному середовищі (згідно з потребами клітинного середовища) висівають у комірку мікрокоміркового планшету (рівень тканинної культури 96 комірок, плоске дно) за 24 год до обробки тестованими сполуками. У

цьому залежному від дозування дослідженні клітини інкубують з кожною тестованою сполукою або відповідним для неї розчином (контрольним) протягом 48 год при остаточній концентрації в діапазоні від $1 \cdot 10^{-10}$ до $1 \cdot 10^{-4}$ М. Усі сполуки безпосередньо перед використанням розчиняють у диметилсульфоксиді (ДМСО) при концентрації 50мМ. Інші розчинення медичних препаратів виконують у купюрному середовищі. Остаточна концентрація ДМСО не має перевищувати 0,2% (об/об). Для контролю розчини препаратів заміняють розчинником, який послідовно розводять у такий самий спосіб, як і тестовані сполуки.

Після інкубаційного періоду, додають маркувальний реактив МТТ (3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифенілтетразол бромід (тіазоловий синій пігмент, Sigma M 565, Sigma, Сент-Луїс, Монтана), з остаточною концентрацією 0,3 мг/мл на кожну комірку. Клітини інкубують впродовж 4 год при 37°C у зволоженій атмосфері. Ця стадія дозволяє мітохондріальній дегідрогеназі живих клітин перетворити жовту тетразольову сіль МТТ на кристали формазану малинового кольору. Поверхневі шари видаляють, і утворені кристали формазану розчиняють ДМСО. Одержаний забарвлений розчин піддають кількісному аналізу поглинанням при 570нм з використанням багатокюветного сканувального спектрофотометра. Інтенсивність проліферації виражають у відсотках як результат ділення кількості живих клітин у оброблених комірках на кількість живих клітин у контрольних комірках. Кожна позиція являє собою середній результат трьох незалежних експериментів, кожен експеримент представлений шістьма визначеннями. У випадку інших клітинних ліній (HCT15, LOVO, A549, A172, U373, U87) від 1000 до 2000 клітин висівають у комірки мікрокоміркового планшету за 24 години до обробки медичним препаратом, їх інкубують з кожною тестованою сполукою або відповідним для неї розчином (контрольним) протягом 72 год при остаточній концентрації в діапазоні від $1 \cdot 10^{-10}$ до $1 \cdot 10^{-6}$ М. Результати виражають у вигляді відсоткового відношення розрахункової проліферації, тобто оптичної густини (ОГ) оброблених медичним препаратом клітин до ОГ контрольних клітин (клітин, оброблених ДМСО). Як показано у Таблиці II, тестовані сполуки інгібували проліферацію клітин в залежності від дозування.

ТАБЛИЦЯ II

ПРИКЛАД	КЛІТ. ЛІНІЯ	ВІДСОТК ПРОЛІФЕРАЦІЯ КЛІТИН						
		КОНЦЕНТРАЦІЯ (нМ)						
		0,1	1	10	100	1000	10000	100000
Приклад 3	L1210	87,22	68,92	42,64	26,85	10,83	2,11	2,20
	HCT15	86,00	84,00	56,00	44,00	18,00	9,00	13,00
	LOVO	108,00	86,00	54,00	31,00	23,00	10,00	12,00
	A549	132,00	111,00	75,00	39,00	35,00	19,00	11,00
	A172	89,00	101,00	88,00	37,00	27,00	10,00	7,00
	U373	89,00	98,00	40,00	24,00	17,00	13,00	9,00
	U87	108,00	85,00	42,00	23,00	15,00	5,00	6,00
Приклад 4	L1210	92,14	87,14	91,08	86,28	46,79	27,80	8,08
	HCT15	91,00	92,00	86,00	78,00	54,00	20,00	7,00
	LOVO	80,00	75,00	79,00	69,00	38,00	21,00	5,00
	A549	71,00	76,00	71,00	56,00	36,00	22,00	12,00
	A172	93,00	92,00	98,00	97,00	44,00	31,00	10,00
	U373	86,00	85,00	89,00	63,00	30,00	16,00	2,00
	U87	98,00	101,00	98,00	74,00	11,00	6,00	2,00
Приклад 9	L1210	74,04	62,05	44,72	34,01	20,20	4,34	1,58
	HCT15	84,00	89,00	59,00	35,00	15,00	8,00	3,00
	LOVO	74,00	86,00	44,00	31,00	21,00	4,00	2,00
	A549	91,00	88,00	50,00	31,00	23,00	5,00	3,00
	A172	97,00	89,00	44,00	36,00	19,00	3,00	1,00
	U373	89,00	69,00	24,00	18,00	8,00	3,00	1,00
	U87	105,00	72,00	14,00	7,90	4,00	2,00	6,00
Приклад 10	L1210	91,51	87,94	89,28	67,32	31,51	19,78	3,85
	HCT15	111,00	87,00	103,00	63,00	42,00	17,00	9,00
	LOVO	71,00	76,00	77,00	52,00	29,00	18,00	4,00
	A549	71,00	76,00	71,00	56,00	36,00	22,00	7,00
	A172	93,00	92,00	91,00	60,00	39,00	15,00	3,00
	U373	96,00	104,00	87,00	35,00	20,00	10,00	2,00
	U87	96,00	79,00	39,00	17,00	6,00	5,00	2,00
Приклад 11	L1210	91,99	81,37	23,16	16,83	5,59	1,45	1,04
	HCT15	71,00	63,00	45,00	23,00	12,00	9,00	9,00
	LOVO	66,00	42,00	29,00	21,00	8,00	3,00	3,00
	A549	82,00	44,00	29,00	26,00	4,00	3,00	2,00
	A172	95,00	53,00	47,00	39,00	12,00	3,00	2,00
	U373	50,00	30,00	25,00	8,00	2,00	1,00	2,00
	U87	40,00	21,00	12,00	6,00	1,00	1,00	1,00

б Дев'ять клітинних ліній пухлин використовували у цьому дослідженні PCS, DU145 (клітинні лінії простати людини), MCF7 та MCF7-ADR (клітинні лінії молочної залози, скорочення "ADR" використовують для позначення того, що ліній було зроблено опірною до адриаміцину), A427 (аденокарциноми легень), HT29 (кліт. лінія аденокарциноми товстої кишки людини), T24s, T24g (кліт. лінія сечового міхура, причому ліній T24g є опірними до адриаміцину, серед інших)

Ліній PCS, DU145 та A427 отримують з Американської колекції типових культур (ATCC, Роквіл, штат Мерленд) Клітини MCF7 та MCF7-ADR люб'язно передано д-ром Jacques Soudon (Pharmacel, Париж, Франція) Клітини T24 та T24 люб'язно передано д-ром Robert Kiss (Free University of Brussels, Брюссель, Бельгія) Клітини HT29 культивують у одношарових культурах у 4,5 г/л середовища DMEM (Gibco, Пейслі, Сполучене Королівство), з додаванням 10%-ої інактивованої нагріванням сироватки телячого плоду плюс 2мМ глутаміну і 50г/мл гентаміцину (Gibco, Пейслі, Сполучене Королівство) Інші клітинні лінії культивують у модифікованому середовищі Earle (DMEM) в концентрації 4,5 г/л (Gibco, Пейслі, Сполучене Королівство), з додаванням 10%-ої інактивованої нагріванням сироватки телячого плоду, 2мМ глутаміну (Gibco, Пейслі, Сполучене Королівство), 50U/мл пеніциліну та 50г/мл стрептоміцину (BioWhittaker, Вербьєрс, Бельгія) Усі клітинні лінії культивують при 37°C у зволоженій атмосфері, що містить 95% повітря і 5% CO₂

Інкубування проліферації клітинних ліній пухлин визначають з використанням WST1 колориметричного тесту Від 500 до 4000 клітин у культурному середовищі (згідно з потребами клітинного середовища) висівають у комірки

мікрокоміркового планшету (96 комірок, плоске дно) за 24 год до обробки тестованими сполуками Для такого залежного від концентрації дослідження клітини інкубують з кожною тестованою сполукою або відповідним для неї розчином (контрольн.) протягом 72 год з остаточною концентрацією в діапазоні від 1x10⁻¹³ до 1x10⁻⁵М Усі сполуки розчиняють у диметилсульфоксиді (ДМСО) або у воді - у випадку розчинних у воді сполук Подальші розчинення сполук цього винаходу виконують у культурному середовищі таким чином, що остаточною концентрація ДМСО - якщо він входить до складу носія - завжди дорівнює 0,1% (об/об) Для контролю розчини сполук заміняють розчинником, який послідовно розводять у такий самий спосіб, як і тестовані сполуки

Після інкубування додають маркувальний реактив WST1 (4-[3-(4-йодфеніл)-2-(4-нітрофеніл)-2h-5тетразоліо-1,3-бензол] (Boehringer, Маннгейм, Німеччина) з остаточною концентрацією 9% на кожну комірку Клітини інкубують впродовж 2 - 4 год при 37°C у зволоженій атмосфері Ця стадія дозволяє мітохондріальний деїдрогенази живих клітин перетворити оранжеву тетразолієву сіль WST1 на кристали формазану малинового кольору Одержаний забарвлений розчин піддають кількісному аналізу шляхом подвійного променевого зчитування (450 та 690нм) з використанням багатокоштовного сканувального спектрофотометра

Результати представляють у вигляді таблиці концентрацій, виражених у моль/лтр, включаючи 50%-ву інгібіторну концентрацію (IC₅₀) Ці результати наведено у Таблицях III А) та III В) Приклади, номер яких доповнено літерою "s", відповідають солям "Cpt", "Adr" та "Trt" є скороченнями відповідно камптотецину, адриаміцину та топотекану

ТАБЛИЦЯ III А)

Приклад	PC3	DU145	A427	HT29
Ср	вд 10-7 до 10-8	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-7	вд 10-7 до 10-8
Ад	вд 10-7 до 10-8			
Тр	вд 10-8 до 10-7	вд 10-7 до 10-8	вд 10-7 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
3	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-8 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
16	<10-13	вд 10-10 до 10-9	вд 10-13 до 10-12	вд 10-8 до 10-9
17	вд 10-8 до 10-8	вд 10-12 до 10-11	вд 10-11 до 10-10	вд 10-8 до 10-9
18	вд 10-13 до 10-12	вд 10-9 до 10-10	вд 10-11 до 10-10	вд 10-8 до 10-9
19	вд 10-8 до 10-9	вд 10-9 до 10-10	вд 10-10 до 10-9	вд 10-8 до 10-9
20	<10-13	вд 10-10 до 10-11	вд 10-13 до 10-11	вд 10-8 до 10-9
21	вд 10-8 до 10-8	вд 10-8 до 10-8	вд 10-11 до 10-10	вд 10-7 до 10-8
21	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-8	вд 10-9 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
23	<10-13	вд 10-10 до 10-11	вд 10-12 до 10-13	вд 10-8 до 10-9
24	вд 10-10 до 10-11	вд 10-8 до 10-9	вд 10-9 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
25	вд 10-9 до 10-8	вд 10-9 до 10-10	вд 10-10 до 10-9	вд 10-8 до 10-9
26	вд 10-8 до 10-9	вд 10-9 до 10-10	вд 10-10 до 10-9	вд 10-10 до 10-11
28	вд 10-7 до 10-8	вд 10-10 до 10-11	вд 10-10 до 10-9	вд 10-8 до 10-9
29	вд 10-13 до 10-12	вд 10-9 до 10-10	вд 10-11 до 10-10	вд 10-8 до 10-9
34	вд 10-8 до 10-10	вд 10-8 до 10-9	вд 10-9 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
37	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-9 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
38	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-9 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
39	вд 10-7 до 10-8	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-8	вд 10-8 до 10-9
39a	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-9 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
42	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-8 до 10-8	вд 10-8 до 10-9
44a	вд 10-8 до 10-7		вд 10-8 до 10-7	вд 10-7 до 10-8
49	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-11 до 10-10	вд 10-8 до 10-9
50	вд 10-8 до 10-7	вд 10-10 до 10-11	вд 10-8 до 10-7	вд 10-7 до 10-8
53	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-8 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
54	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-8 до 10-7	вд 10-7 до 10-8
57		вд 10-9 до 10-10	вд 10-9 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
57a	вд 10-7 до 10-8		вд 10-8 до 10-7	вд 10-8 до 10-7
58	вд 10-9 до 10-8	вд 10-9 до 10-10	вд 10-8 до 10-9	вд 10-7 до 10-8
58a	вд 10-7 до 10-8	вд 10-9 до 10-10	вд 10-9 до 10-8	вд 10-8 до 10-9
59	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-8 до 10-7	вд 10-7 до 10-8
59a	вд 10-8 до 10-7		вд 10-9 до 10-8	вд 10-8 до 10-9
60	вд 10-7 до 10-8	вд 10-9 до 10-10	вд 10-9 до 10-10	вд 10-8 до 10-9
63	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9	вд 10-9 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
63a	вд 10-8 до 10-7		вд 10-8 до 10-7	вд 10-8 до 10-7
64	вд 10-7 до 10-8	вд 10-10 до 10-11	вд 10-9 до 10-8	вд 10-8 до 10-9
65	вд 10-8 до 10-7		вд 10-8 до 10-7	вд 10-7 до 10-8
67		вд 10-8 до 10-9	вд 10-9 до 10-8	вд 10-7 до 10-8

ТАБЛИЦЯ III Б)

Приклад	MSF7	MSF7 ADR	T246	T248
Ср	вд 10-6 до 10-7	вд 10-8 до 10-9		
Ад	вд 10-5 до 10-6	>10-4		
Тр	вд 10-5 до 10-6	вд 10-5 до 10-6		
3	вд 10-6 до 10-7	вд 10-7 до 10-8		
12	вд 10-6 до 10-7	вд 10-7 до 10-8		
16	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9		
17	вд 10-7 до 10-8	вд 10-13 до 10-12		
18	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9		
19	вд 10-7 до 10-8	вд 10-9 до 10-10		
22	вд 10-6 до 10-7	вд 10-8 до 10-9		
2	вд 10-7 до 10-8	вд 10-9 до 10-10		
23	вд 10-6 до 10-7	вд 10-8 до 10-9		
26	вд 10-6 до 10-7	вд 10-8 до 10-9		
28	вд 10-7 до 10-8	вд 10-8 до 10-9		
30a	вд 10-6 до 10-7		вд 10-8 до 10-9	вд 10-7 до 10-8
42	вд 10-6 до 10-7	вд 10-8 до 10-9		
43			<10-13	вд 10-7 до 10-8
44			вд 10-7 до 10-8	вд 10-7 до 10-8
44a			вд 10-8 до 10-9	вд 10-8 до 10-9
45			вд 10-8 до 10-9	вд 10-7 до 10-8
46a			вд 10-13 до 10-12	вд 10-7 до 10-8
49a			вд 10-8 до 10-9	вд 10-7 до 10-8
57	вд 10-8 до 10-7			
57a			вд 10-10 до 10-9	вд 10-8 до 10-9
58	вд 10-6 до 10-7			
58a			вд 10-10 до 10-9	вд 10-8 до 10-9
59			вд 10-7 до 10-8	вд 10-6 до 10-7
63a			вд 10-9 до 10-10	вд 10-7 до 10-8
65			вд 10-8 до 10-9	вд 10-7 до 10-8
67	вд 10-6 до 10-7			
71	вд 10-6 до 10-7		вд 10-7 до 10-8	вд 10-7 до 10-8