



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106876** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

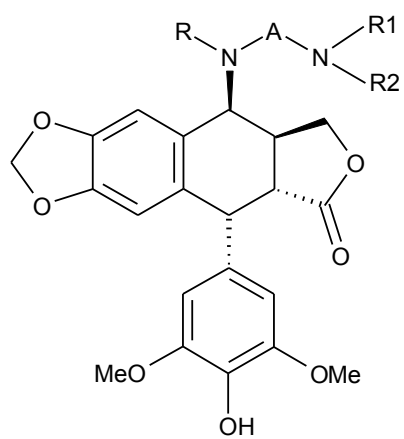
(21) Номер заявки: а 2011 03228	(72) Винахідник(и): Імбер Тьєррі (FR), Гумінські Ів (FR), Барре Жан-Марк (FR), Крюзінські Анна (FR)
(22) Дата подання заявки: 19.08.2009	(73) Власник(и): ПЬЄР ФАБР МЕДІКАМЕНТ, 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne- Billancourt, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.10.2014	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 0855629	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004/073375 A2; 02.09.2004 WO 2005/100363 A1; 27.10.2005 FR 2 921 369 A1; 27.03.2009 Wang Z.G. et al.: "Synthesis and antitumor activities of 4-acylamino-4-deoxy-4'- demethylepipodophyllotoxin analogs" // Yaohue xuebao, 1993, v. 28, N6, p. 422-7. Guianvarc'h D. et al: "Synthesis and biological activity of sulfonamide derivatives of epipodophyllotoxin" // J. Med. Chem., 2004, v. 47, N9, p. 2365-2374.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 19.08.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: FR	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2011, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.10.2014, Бюл.№ 20	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2009/060739, 19.08.2009	

(54) (ПОЛІ)АМІНОАЛКІЛАМІНОАЛКІЛАМІДНІ, АЛКІЛСЕЧОВИННІ АБО АЛКІЛСУЛЬФОНАМІДНІ ПОХІДНІ ЕПІПОДОФІЛОТОКСИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В ТЕРАПІЇ ЯК ПРОТИРАКОВИХ ЗАСОБІВ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових похідних епіподофілотоксину, заміщеного по положенню 4 можливо заміщеним ланцюгом (полі)аміноалкіламіноалкіламіду або алкілсечовини, або алкілсульфонаміду, способу їх одержання та їх застосування як лікарського засобу, зокрема як протиракового засобу. Формула 1, де: R позначає атом водню або C₁₋₄алкіл, А позначає SO(CH₂)_n або CONH(CH₂)_n, де n = 2, 3, 4 або 5, R1 та R2 такі, як вони описані в даному винаході.

UA 106876 C2



Даний винахід стосується нових похідних подофілотоксину, заміщеного в положенні 4 можливо заміщеним ланцюгом (полі)аміноалкіламіноалкіламідну, або алкілсульфонамідну, або алкілсечовинну, способу їх одержання та їх застосування як лікарського засобу, зокрема, як протиракових засобів.

5 Сполуки за даним винаходом є похідними подофілотоксину, природного лігнану, відомого як терапевтичний засіб в лікуванні раку. Інші синтетичні похідні, такі як етопозид або теніпозид, є частиною терапевтичного арсеналу для лікування, зокрема, дрібноклітинного раку легені. Ці різні сполуки діють шляхом інгібування каталітичної активності топоізомерази II.

10 Таким чином, алкіламіний заступник у положенні 4β 4'-деметилподофілотоксинового скелета є спермін- або спермідиналкіламідною одиницею або, в більш загальному випадку, (полі)аміноалкіламіноалкіламідною одиницею. Крім того, цей заступник є спермін- або спермідиналкілсульфонамідною одиницею або, в більш загальному випадку, (полі)аміноалкіламіноалкілсульфонамідною одиницею. Крім усього іншого, цей заступник є спермін- або спермідиналкілсечовинною одиницею або, в більш загальному випадку, одиницею 15 (полі)аміноалкіламіноалкілсечовини.

Похідні 4'-деметилподофілотоксину відомі як інгібітори 2-топоізомерази. Їх цитотоксична та протипухлинна активності були виявлені та показані, зокрема, для етопозиду, TOP 53 (Drugs of the Future 1996, 21, 1136), GL 331 (Medicinal Research Reviews, 1997, 17, 367) і NK 611 (Cancer Chemother. Pharmacol. 1996, 38, 217 and 541). Описані сполуки, що мають аміні ланцюги 20 бензиламінного типу, прямо приєднані по положенню 4β подофілотоксину (J. Med. Chem. 1991, 34, 3346). У заявці на патент FR 2810321 описуються похідні подофілотоксину карбаматного або тіокарбаматного типу, корисні в лікуванні раку. Також описані сполуки з амідом у положенні 4β (US 6566393; Acta Pharmaceutica Sinica (Yaohue Xuebao), 1993, 28, 422; Acta Chem. Scand. 1993, 47, 1190; Anti-Cancer Drug Design 2001, 16, 305). Описані сполуки із сечовиною в 25 положенні 4β (Heterocycles 1994, 39, (1), 361; J. Med. Chem. 2002, 45, 2294).

У патенті EP 0876374 описується спосіб деметилування подофілотоксину та нескладного одержання 4'-деметилподофілотоксину, який є синтетичною проміжною сполукою при одержанні етопозиду та теніпозиду.

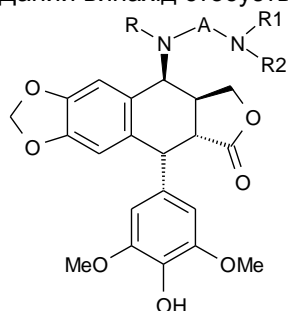
30 У міжнародній заявці WO 03/082876 описуються 4β-4''-[{2''-бензоіл-заміщені}аніліно]похідні подофілотоксину, що виявляють протиракову активність.

Необхідність у забезпеченні більш ефективними видами терапії спонукає до пошуку нових молекул, що мають різні механізми дії, спрямованих при цьому на види пухлин, які погано піддаються або не піддаються лікуванню зараз, а також діючих в обхід проблем резистентності. Наявність цих нових продуктів також дозволяє розробляти протоколи, що включають спільне 35 застосування терапій, більш активних по відношенню до деяких пухлин.

Нові сполуки за даним винаходом забезпечують шлях подолання цієї проблеми.

Сполуки, описані в заявці на патент WO 2005/100363, мають ацетамідний фрагмент в положенні 4β подофілотоксинової одиниці, причому зазначений фрагмент пов'язаний з аміним або поліамінним ланцюгом. Автори синтезували інші похідні, що мають алкіламідний, 40 сечовинний або сульфонамідний фрагмент та документально підтвердили їх цитотоксичну та протиракову активність.

Даний винахід стосується сполук загальної формули 1:



Формула 1

45 де:

R позначає водень або C₁₋₄алкіл,

A позначає CO(CH₂)_n, де n дорівнює 2, 3, 4 або 5, або

A позначає CONH(CH₂)_n, де n має ті ж значення, що описані вище, або

A позначає SO₂(CH₂)_n, де n має ті ж значення, що описані вище,

50 R1 позначає H або C₁₋₄алкіл,

R2 позначає H або C₁₋₄алкіл, або

R2 також може позначати $(CH_2)_m-NR_3R_4$, де R3 позначає H або C_{1-4} алкіл, і m дорівнює 2, 3, 4 або 5,

R4 позначає H або C_{1-4} алкіл, або

5 R4 також може позначати $(CH_2)_p-NR_5R_6$, де R5 позначає H або C_{1-4} алкіл, і p дорівнює 2, 3, 4 або 5, і

R6 позначає H або C_{1-4} алкіл, або

R6 також може позначати $(CH_2)_q-NH_2$, де q дорівнює 2, 3, 4 або 5,

за винятком сполуки, де A позначає $CO(CH_2)_2$, де обидва R1 і R2 позначають H.

10 Мається на увазі, що термін " C_{1-4} алкіл", як він визначений в даному винаході, стосується насиченого лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який включає 1-4 атоми вуглецю. Приклад включає групи метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл і трет-бутіл. Таким чином, у цьому описі під C_3 - і C_4 -алкільними групами розуміються як лінійні, так і розгалужені групи.

15 Даний винахід також стосується їхніх солей, зокрема, їх фармацевтично прийнятних водорозчинних солей, особливо, їх солей приєднання неорганічних чи органічних кислот, а також фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування як лікарського засобу, зокрема, призначеного для лікування раку.

20 Сечовинні, амідні, карбаматні або сульфонамідні похідні подофілотоксину описані в літературі та патентах (Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao 1993, 24, 134; WO 2004/000859; US 2004/0106676; J. Med. Chem. 2004, 47, 2365; Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 1074; WO 2004/073375; Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 5135). Їхня активність вказує на інгібуючу дія по відношенню до 2-топоізомерази та на їхню корисність як сполук, що виявляють протипухлинну активність. Однак низька розчинність у воді цих сполук ускладнює їхнє застосування. Хоча наявність у даній молекулі основного атома азоту дає можливість одержання розчинної солі, не завжди очевидно, 25 яким образом можна одержати активну сполуку, що виявляє необхідні протипухлинні властивості.

У літературі, за винятком заявки на патент WO 2005/100363, немає опису будь-якої сполуки, що має поліамінний ланцюг, "пришитий" через спейсер в 4β-положенні 4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину.

30 Відповідно, в даному винаході дається опис нових поліамінних похідних подофілотоксину.

Сполуки за даним винаходом мають структуру епіподофілотоксину, заміщеного в положенні 4β сечовинною одиницею, з'єднаною з поліамінним ланцюгом, таким як, зокрема, у путресцину, сперміну або спермідину, а також у інших поліамінів. У подібний спосіб, це положення 4β може бути з'єднане з амідною групою, незалежно від того, з'єднана чи ні остання з лінійним 35 спейсером, що містить від 2 до 5 атомів вуглецю, і далі з поліаміном, таким як путресцин, спермін чи спермідин або інші поліаміни.

Крім того, положення 4β може бути заміщене сульфамідоетильною одиницею, з'єднаною у свою чергу з поліамінним ланцюгом, таким як ланцюг путресцину, сперміну або спермідину. Системи транспорту поліамінів вже були використані для цільової доставки цитотоксичних 40 поліамінних аналогів (Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1995, 35, 55; Medicine/Sciences 1996, 12, 745), але схоже, без особливого успіху.

Описані сполуки, що мають поліамінний ланцюг, "пришитий" до інтеркалюючої ДНК одиниці акридинового (J. Org. Chem. 2000, 65, 5590; J. Med. Chem. 2002, 45, 5098) або іденізохінолінового (J. Med. Chem. 2003, 46, 5712) типу.

45 Особливість сполук за даним винаходом полягає в тому, що вони є ДНК-спрямованими агентами та успішно індукують ушкодження в зазначеній ДНК, як якісно, так кількісно відмінні від інших відомих протиракових сполук, таких як етопозид.

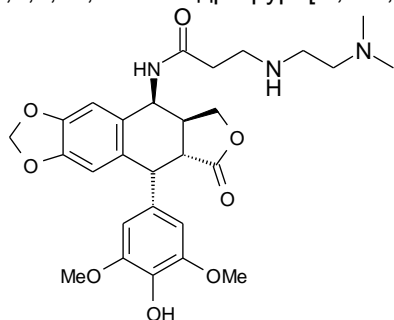
Наявність поліамінного ланцюга, такого як, наприклад, ланцюг путресцину, сперміну або спермідину, має ту перевагу, що він розпізнається системою транспорту природних поліамінів, 50 використовуваних раковою кліткою для проліферації (J. Cell. Physiol. 1993, 155, 399; Annu. Rev. Biochem. 1984, 53, 749). Це надає перевагу сполукам за даним винаходом у вигляді кращого шляху проходження до ракової клітини у порівнянні з іншими клітинами. Таким чином, сполуки за даним винаходом виявляють цитотоксичні властивості in vitro та протипухлинні властивості in vivo.

55 Крім того, важливою перевагою цих сполук є наявність функціональних аміногруп, які забезпечують гарну розчинність у воді, що робить ці сполуки придатними з погляду технології виготовлення лікарських засобів, введення, здатності до розподілу та біодоступності в організмі. Через це, фармакокінетичні параметри є поліпшеними.

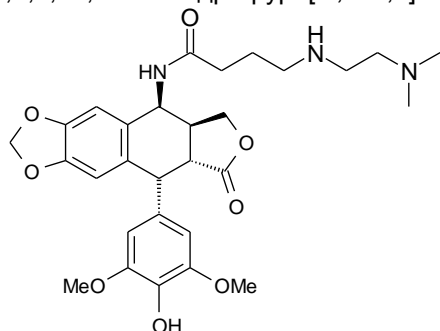
Кращі сполуки за винаходом вибрані з наведених далі сполук:

60 амідного ряду:

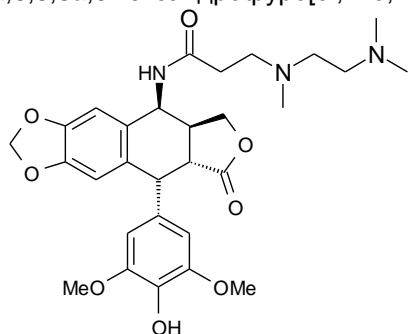
сполуки 1: 3-(2-диметиламіноетиламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофууро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід



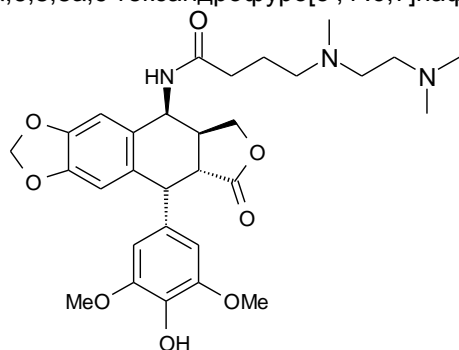
5 сполуки 2: 4-(2-диметиламіноетиламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофууро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-бутирамід



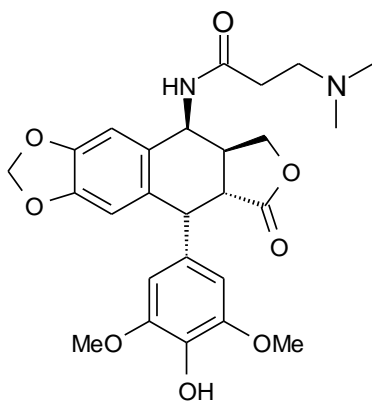
сполуки 3: 3-[(2-диметиламіноетил)метиламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофууро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід



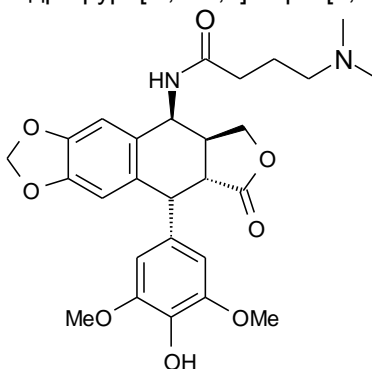
10 сполуки 4: 4-[(2-диметиламіноетил)метиламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофууро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]-бутирамід



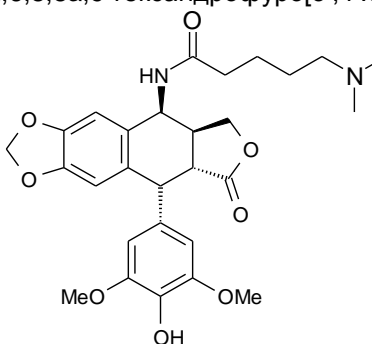
сполуки 5: 3-диметиламіно-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофууро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід



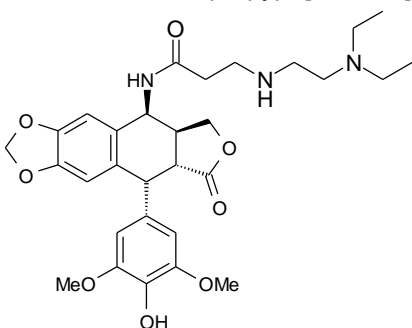
сполуки 6: 4-диметиламіно-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамиду



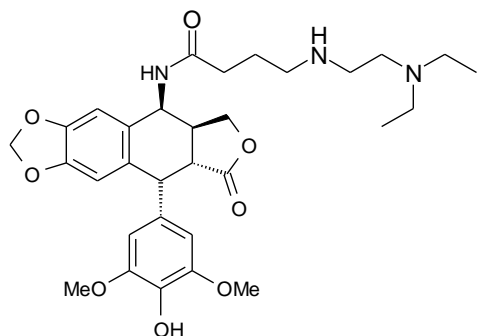
5 сполуки 7: 5-диметиламінопентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду



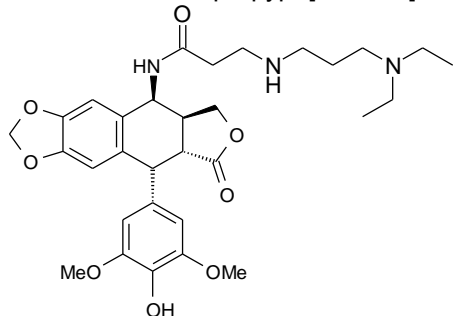
сполуки 8: 3-(2-діетиламіноетиламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонаміду



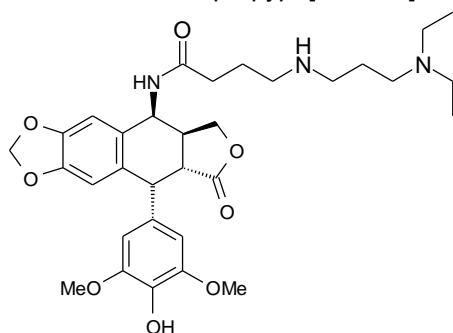
10 сполуки 9: 4-(2-діетиламіноетиламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамиду



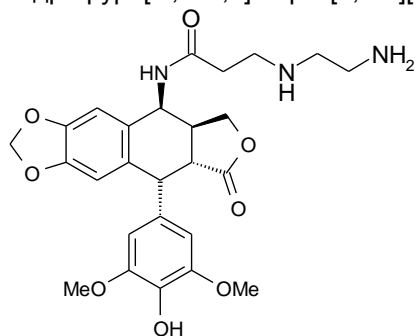
сполуки 10: 3-(2-діетиламінопропіламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід



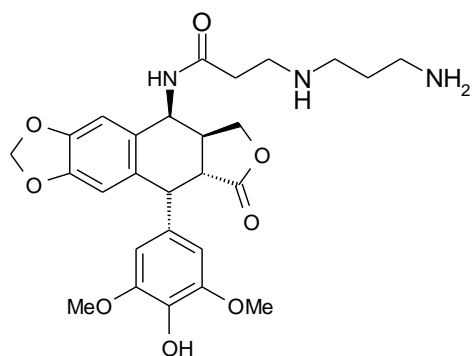
5 сполуки 11: 4-(2-діетиламінопропіламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід



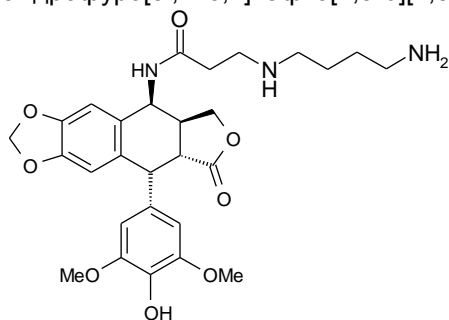
сполуки 12: 3-(2-аміноетиламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід



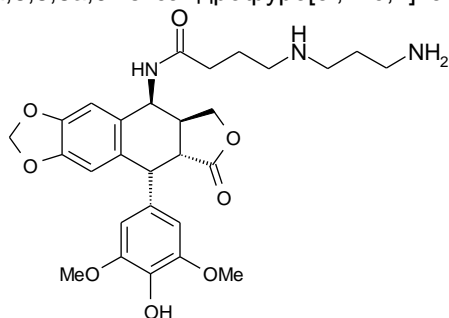
10 сполуки 13: 3-(3-амінопропіламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід



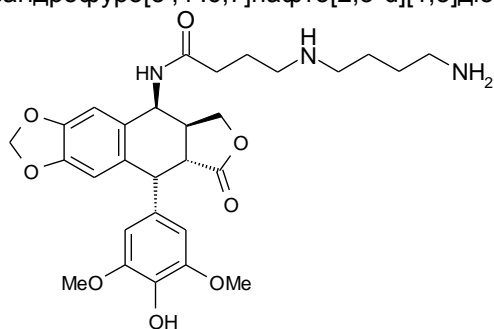
сполуки 14: 3-(4-амінобутиламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід



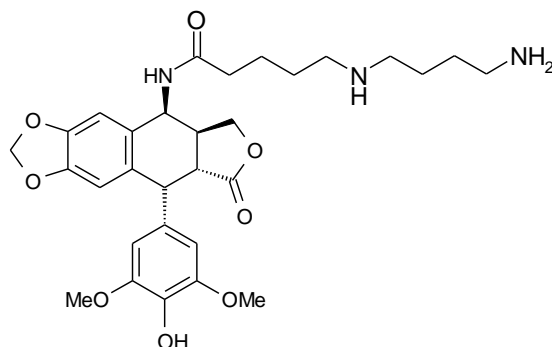
5 сполуки 15: 4-(3-амінопропіламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід



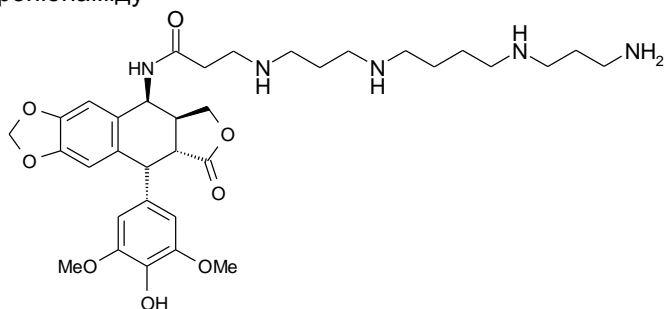
сполуки 16: 4-(4-амінобутиламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід



10 сполуки 17: 5-(4-амінобутиламіно)пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]амід

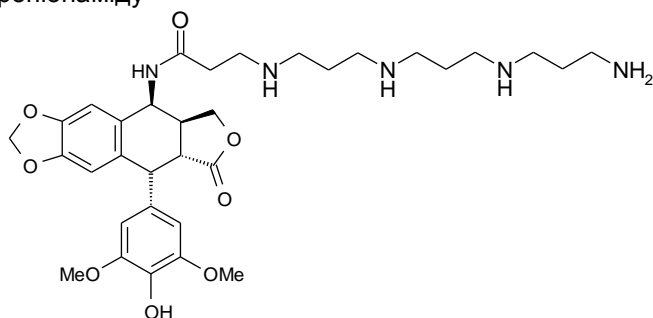


сполуки 18: 3-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуρο[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід



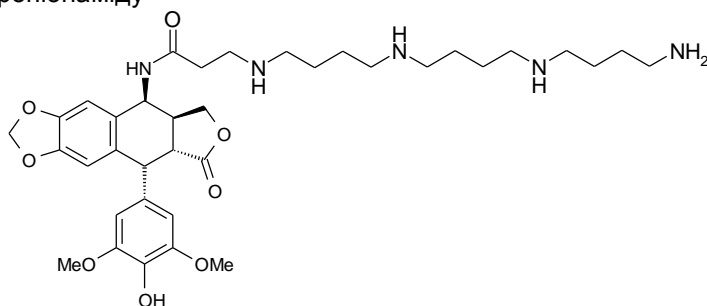
5

сполуки 19: 3-{3-[3-(3-амінопропіламіно)пропіламіно]пропіламіно}-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід



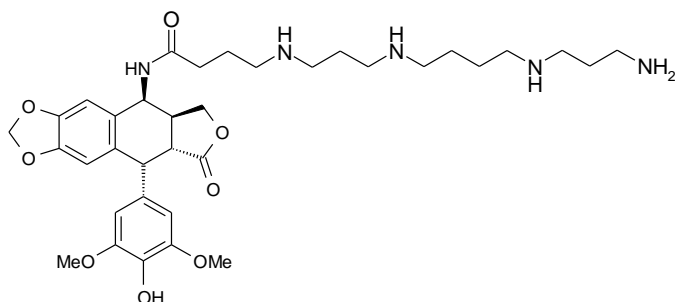
10

сполуки 20: 3-{4-[4-(4-амінобутиламіно)бутиламіно]бутиламіно}-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід

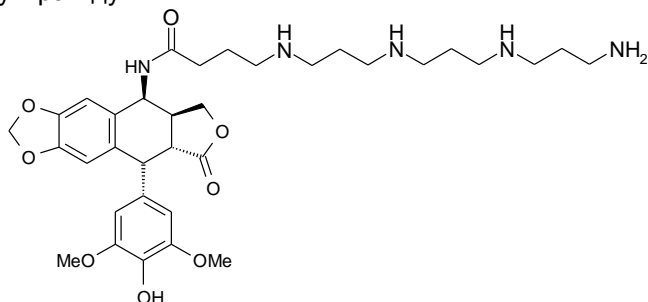


15

сполуки 21: 4-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід

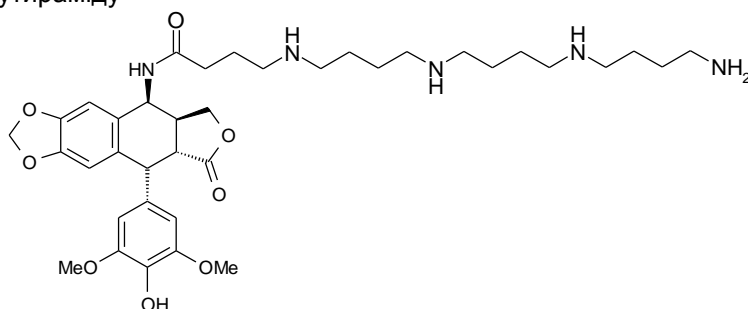


сполуки 22: 4-{3-[3-(3-амінопропіламіно)пропіламіно]пропіламіно}-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід



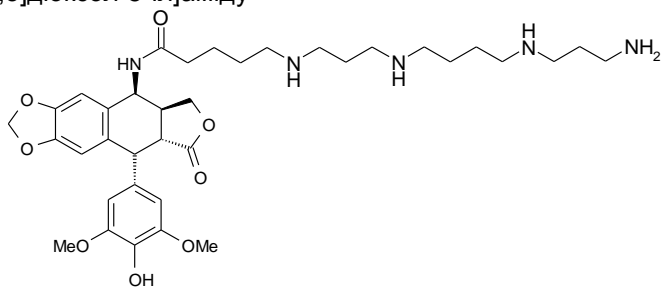
5

сполуки 23: 4-{4-[4-(4-амінобутиламіно)бутиламіно]бутиламіно}-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід



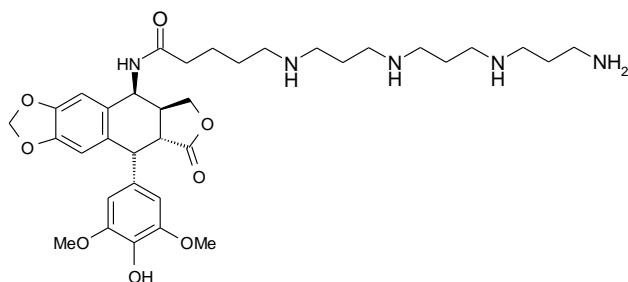
10

сполуки 24: 5-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]діоксол-5-іл]амід

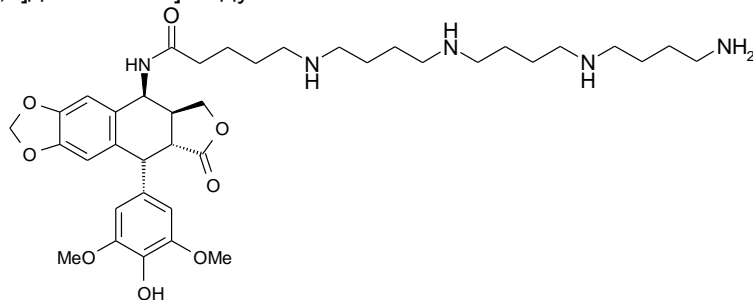


15

сполуки 25: 5-{3-[3-(3-амінопропіламіно)пропіламіно]пропіламіно}пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]діоксол-5-іл]амід

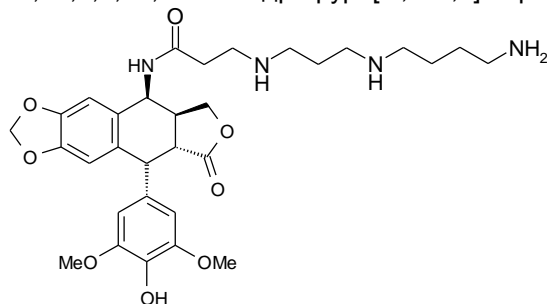


сполуки 26: 5-[4-[4-(4-амінобутиламіно)бутиламіно]бутиламіно]пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду



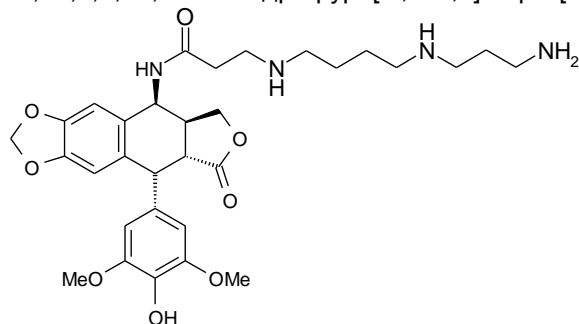
5

сполуки 27: 3-[3-(4-амінобутиламіно)пропіламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонаміду

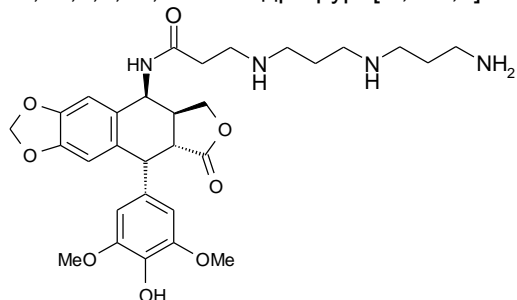


10

сполуки 28: 3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонаміду



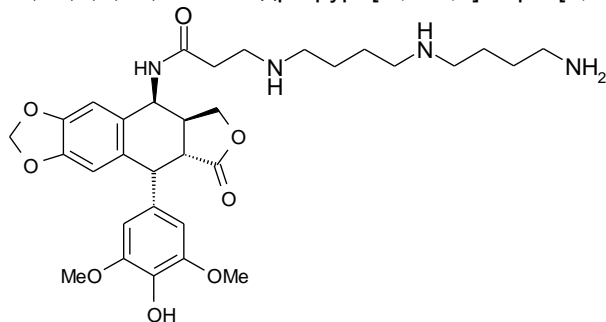
сполуки 29: 3-[3-(3-амінопропіламіно)пропіламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонаміду



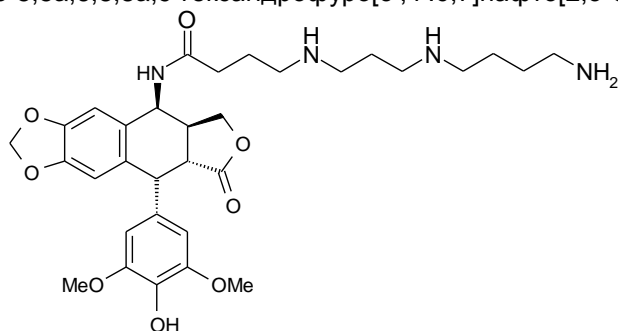
15

сполуки 30: 3-[4-(4-амінобутиламіно)бутиламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-

оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонаміду

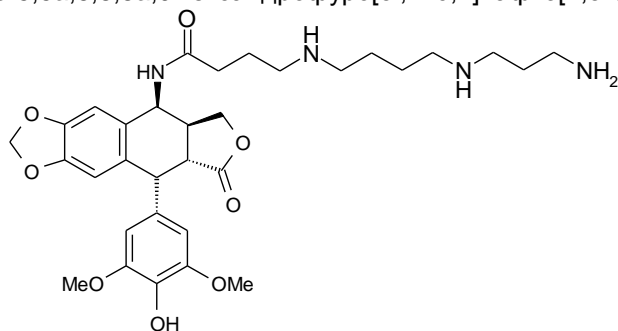


сполуки 31: 4-[3-(4-амінобутиламіно)пропіламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід



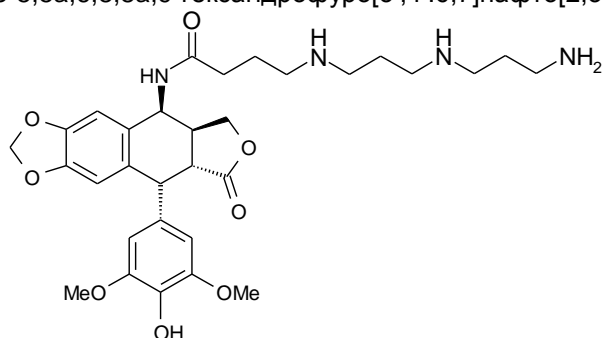
5

сполуки 32: 4-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід

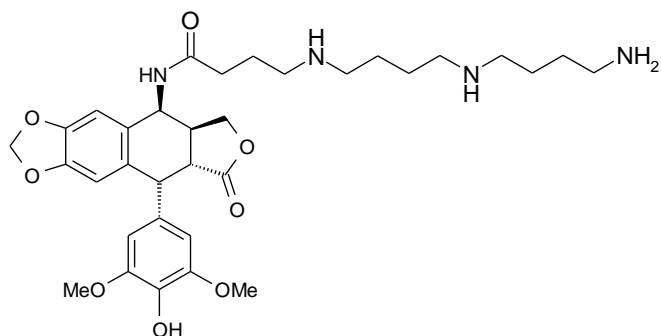


10

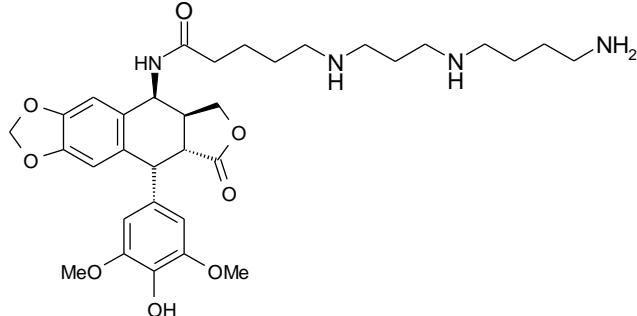
сполуки 33: 4-[3-(3-амінопропіламіно)пропіламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід



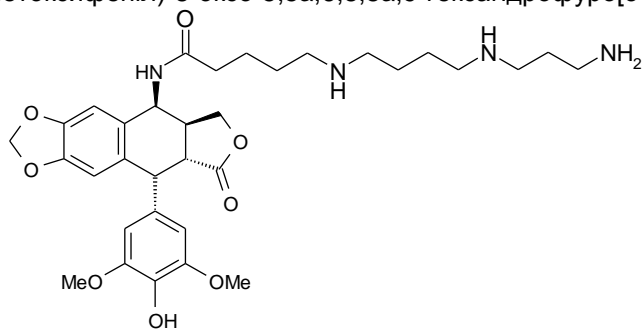
сполуки 34: 4-[4-(4-амінобутиламіно)бутиламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід



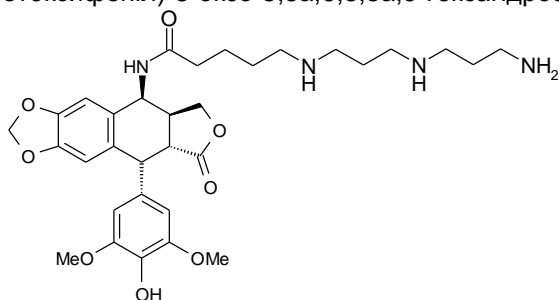
сполуки 35: 5-[3-(4-амінобутиламіно)пропіламіно]пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]аміду



5 сполуки 36: 5-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]аміду

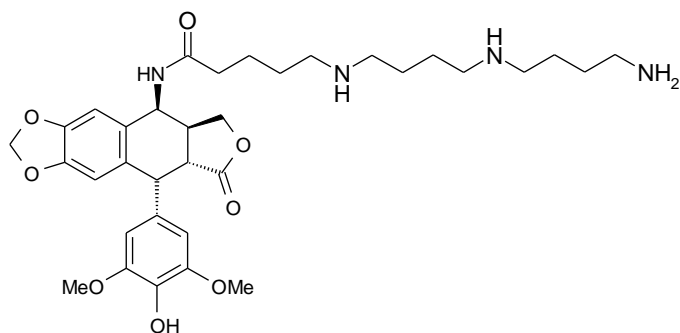


сполуки 37: 5-[3-(3-амінопропіламіно)пропіламіно]пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]аміду

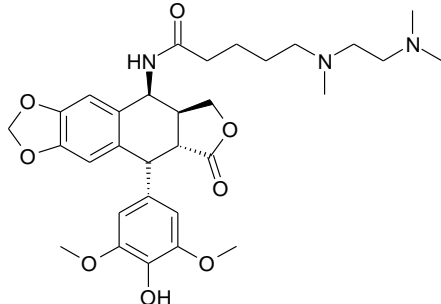


10

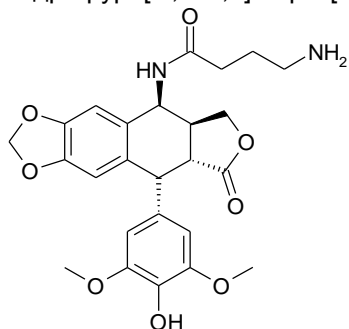
сполуки 38: 5-[4-(4-амінобутиламіно)бутиламіно]пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]аміду



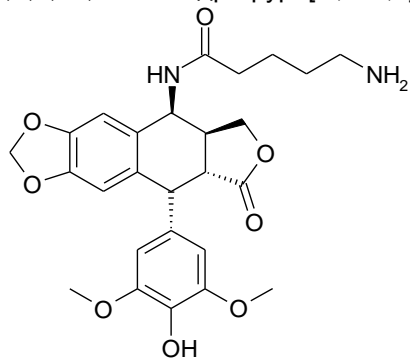
сполуки 55: 5-[(2-диметиламіноетил)метиламино]пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду



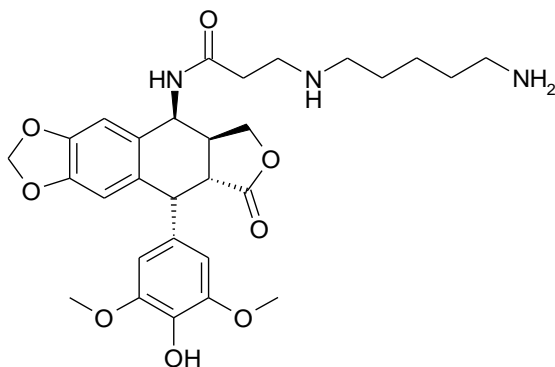
5 сполуки 56: 4-аміно-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід



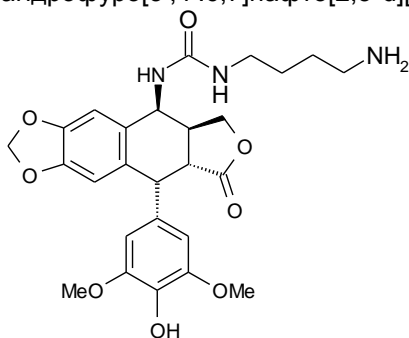
сполуки 57: 5-амінопентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду



10 сполуки 58: 3-(5-амінопентиламіно)-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід

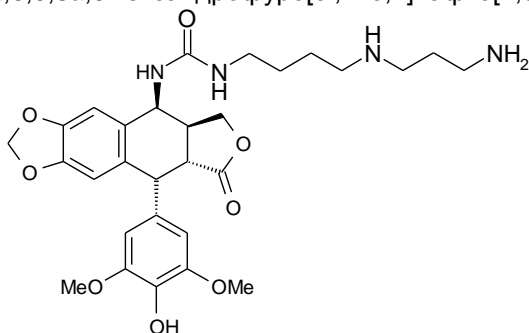


ряду сечовини:
 сполуки 39: 1-(4-амінобутил)-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофууро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



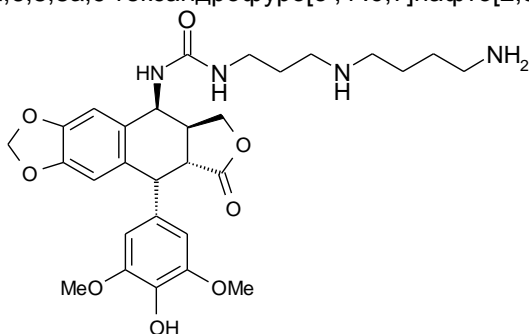
5

сполуки 40: 1-[4-(3-амінопропіламіно)бутил]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофууро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини

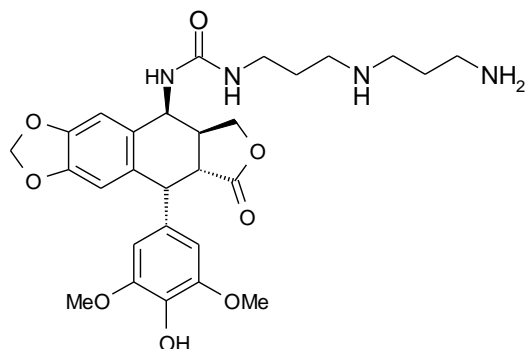


10

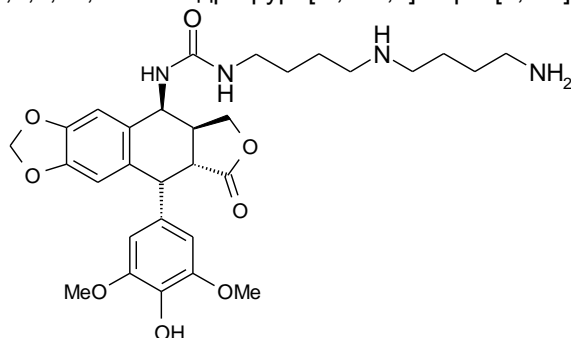
сполуки 41: 1-[3-(4-амінобутиламіно)пропіл]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофууро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



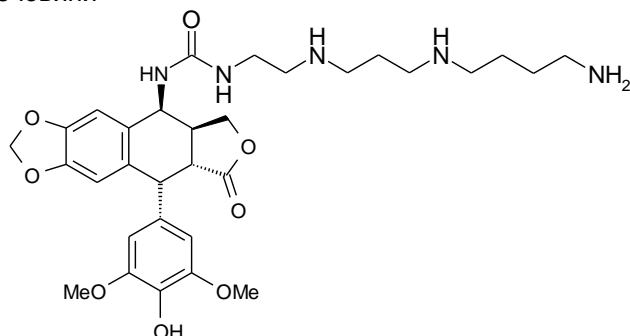
сполуки 42: 1-[3-(3-амінопропіламіно)пропіл]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофууро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



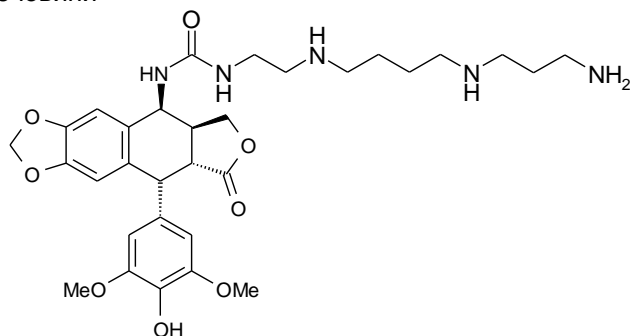
сполуки 43: 1-[4-(4-амінобутиламіно)бутил]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



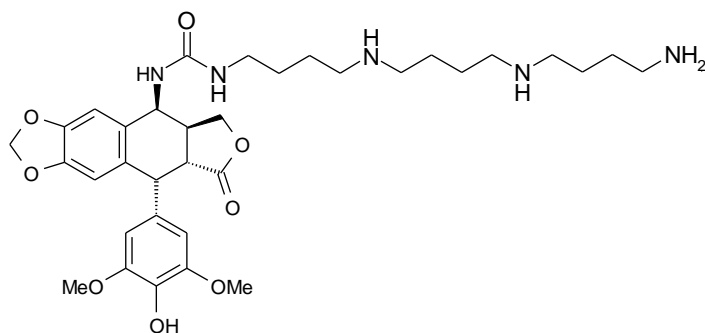
5 сполуки 44: 1-{2-[3-(4-амінобутиламіно)пропіламіно]етил}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



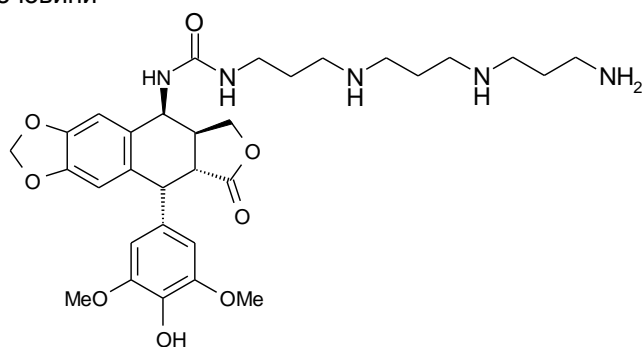
10 сполуки 45: 1-{2-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]етил}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



15 сполуки 46: 1-{4-[4-(4-амінобутиламіно)бутиламіно]бутил}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини

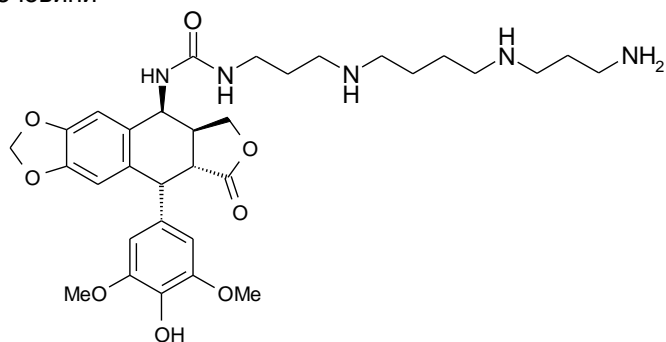


сполуки 47: 1-{3-[3-(3-амінопропіламіно)пропіламіно]пропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



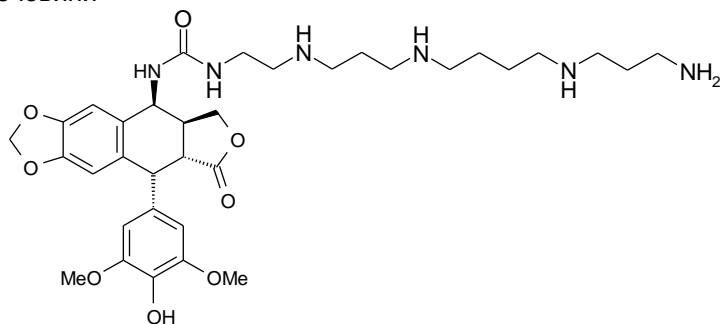
5

сполуки 48: 1-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



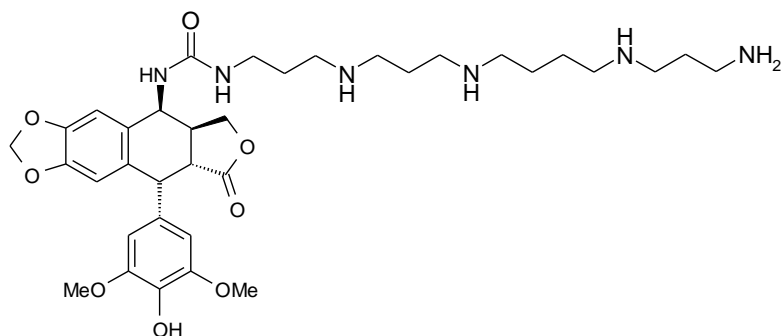
10

сполуки 49: 1-[2-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}етил]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини

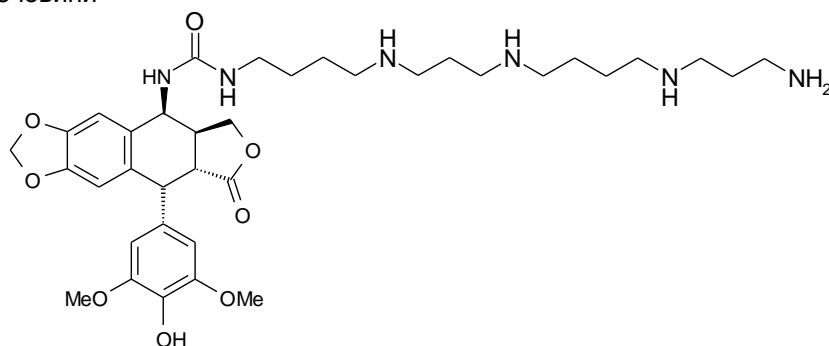


15

сполуки 50: 1-[3-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}пропіл]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини

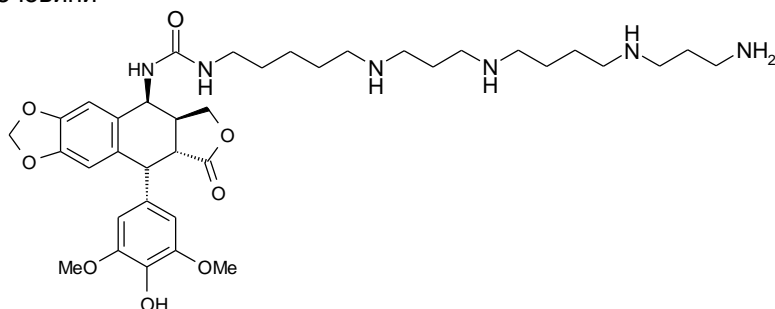


сполуки 64: 1-[4-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}бутил]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



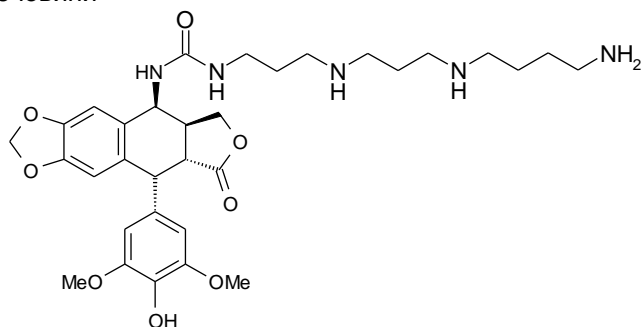
5

сполуки 65: 1-(5-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}пентил)-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



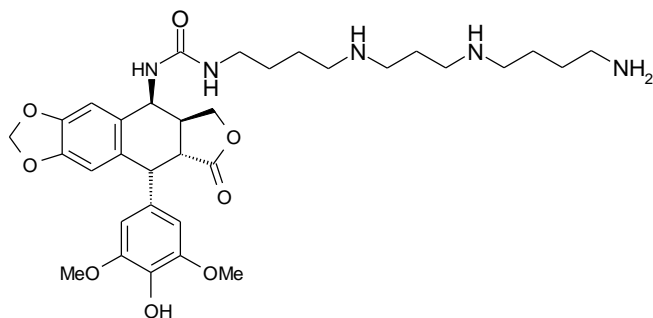
10

сполуки 66: 1-{3-[3-(4-амінобутиламіно)пропіламіно]пропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]діоксол-5-іл]сечовини

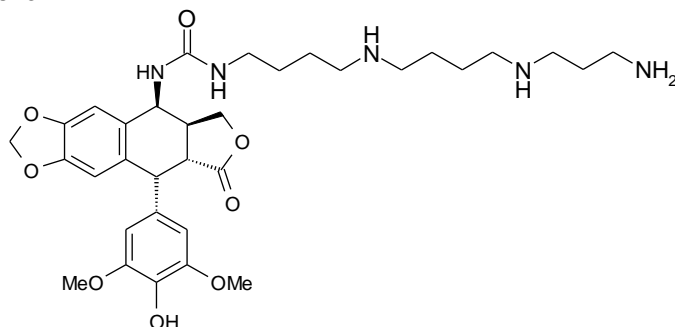


15

сполуки 67: 1-[4-{3-(4-амінобутиламіно)пропіламіно}бутил]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



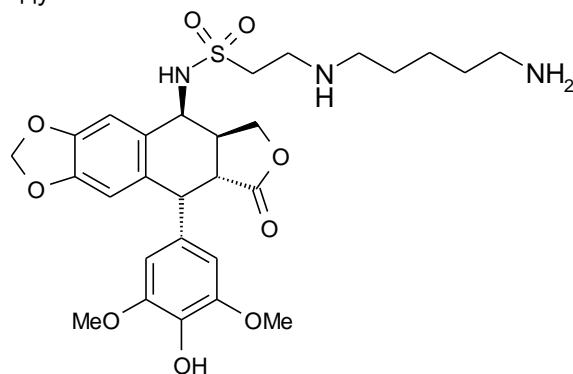
сполуки 68: 1-{4-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]бутил}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



5

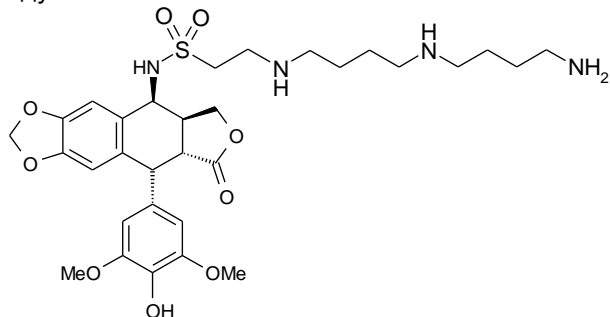
сульфамідного ряду:

сполуки 61: 2-(4-амінопентиламіно)етансульфонової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду



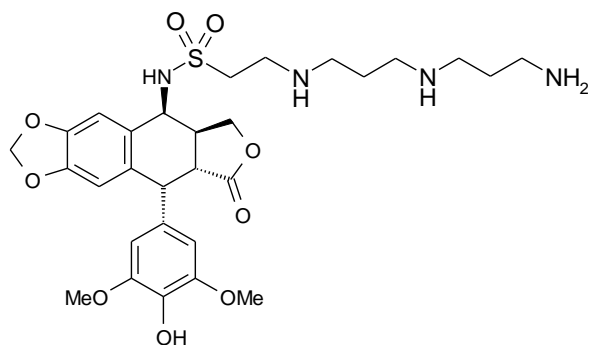
10

сполуки 62: 2-[4-(4-амінобутиламіно)бутиламіно]етансульфонової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду

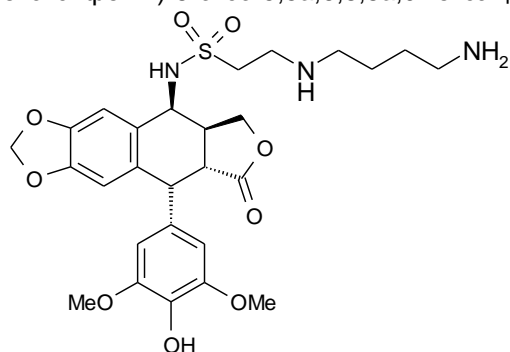


15

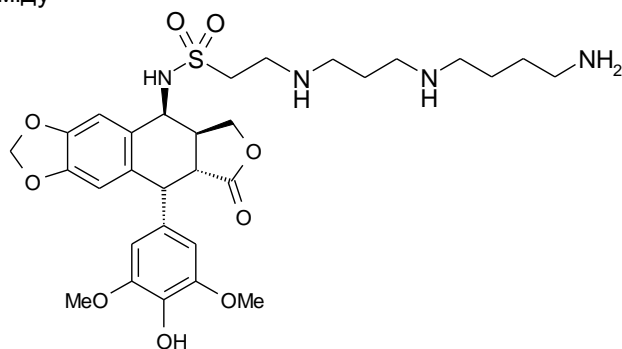
сполуки 63: 2-[3-(3-амінопропіламіно)пропіламіно]етансульфонової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду



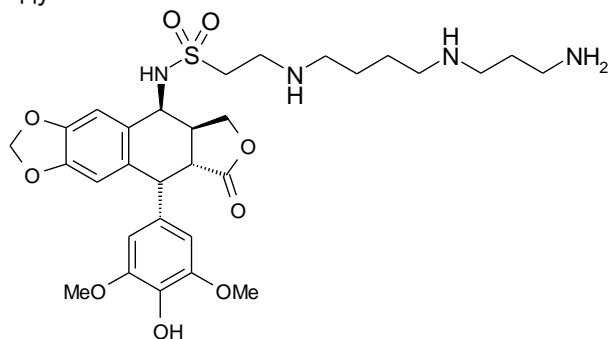
сполуки 51: 2-(4-амінобутиламіно)етансульфонової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]аміду



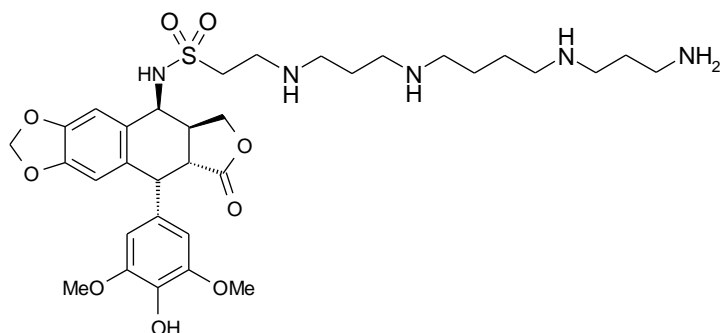
5 сполуки 52: 2-[3-(4-амінобутиламіно)пропіламіно]етансульфонової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]аміду



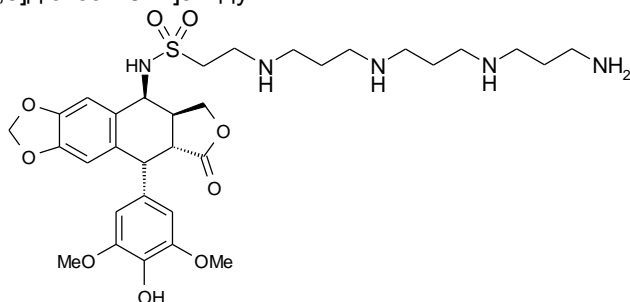
10 сполуки 53: 2-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]етансульфонової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]аміду



15 сполуки 54: 2-[3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно]етансульфонової кислоти 3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-д][1,3]діоксол-5-іл]аміду

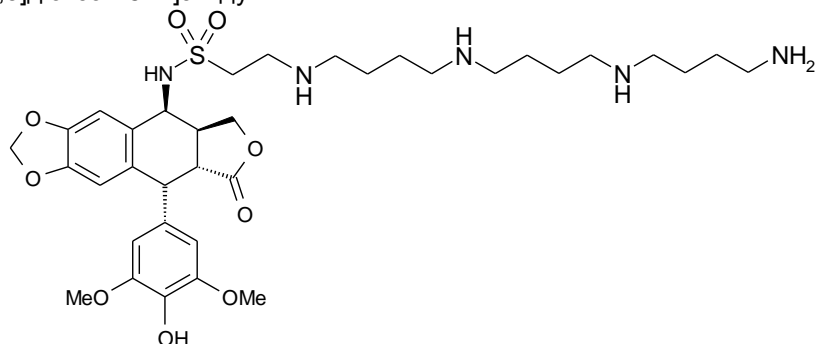


сполуки 59: 2-{3-[3-(3-амінопропіламіно)пропіламіно]пропіламіно}етансульфонової кислоти 3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду



5

сполуки 60: 2-{4-[4-(4-амінобутиламіно)бутиламіно]бутиламіно}етансульфонової кислоти 3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду



10

та їх солей приєднання неорганічних чи органічних кислот.

Сполуки за винаходом є, наприклад, сполуками загальної формули 1, де:

R позначає атом водню або C₁₋₄алкіл,

A позначає CO(CH₂)_n, CONH(CH₂)_n або SO₂(CH₂)_n, де n дорівнює 2, 3, 4 або 5,

R1 позначає атом водню або C₁₋₄алкіл,

15

R2 позначає атом водню або C₁₋₄алкіл, або також може позначати (CH₂)_m-NR3R4, де m дорівнює 2, 3, 4 або 5,

R3 позначає атом водню або C₁₋₄алкіл,

R4 позначає атом водню або C₁₋₄алкіл або також може позначати (CH₂)_p-NR5R6, де p дорівнює 2, 3, 4 або 5,

20

R5 позначає атом водню або C₁₋₄алкіл, і

R6 позначає атом водню або C₁₋₄алкіл або також може позначати (CH₂)_q-NH₂, де q дорівнює 2, 3, 4 або 5,

за винятком сполук, де A позначає CO(CH₂)₂ або A позначає SO₂(CH₂)₃, і обидва R1 і R2 позначають H.

25

Краще, R1 позначає H, R3 позначає H, і R5 позначає H. R також краще може позначати атом водню.

Сполуками за винаходом є, наприклад, сполуки загальної формули 1, де A позначає CO(CH₂)_n або CONH(CH₂)_n, де n дорівнює 2, 3, 4 або 5, за винятком сполук, де A позначає CO(CH₂)₂, і обидва R1 і R2 позначають H.

30

Сполуками за винаходом є, наприклад, такі сполуки загальної формули 1, які визначені вище, де R позначає H.

Сполуками за винаходом є, наприклад, такі сполуки загальної формули 1, які визначені вище, де R1 і R2 одночасно не позначають Н, коли R позначає Н, і А позначає $O(CH_2)_n$, де n дорівнює 2, 3 або 4.

Одне конкретне втілення винаходу стосується таких сполук загальної формули 1, які визначені вище, де R2 позначає $(CH_2)_m-NR_3R_4$, краще, R4 позначає $(CH_2)_p-NR_5R_6$ і, зокрема, m дорівнює 3 або 4, і p дорівнює 3 або 4, наприклад, сполукам загальної формули 1, де R6 позначає Н, C_{1-4} алкіл або також $(CH_2)_q-NH_2$, де q дорівнює 3.

Даний винахід стосується, зокрема, сполук формули 1, вибраних із групи, що складається зі сполук 1-50, 55-58 і 64-68, описаних вище, та їх солей приєднання неорганічних чи органічних кислот.

Більш конкретно, сполуки за винаходом можуть бути вибрані з групи, що складається зі сполук 14-50 і 64-68, які визначені вище, та їх солей приєднання неорганічних чи органічних кислот.

Наприклад, сполуки за винаходом можуть бути вибрані з групи, що складається зі сполук 14, 16-18, 21-24, 27, 28, 31-36, 39-41, 44-50, 54, 64-68, які визначені вище, та їх солей приєднання неорганічних чи органічних кислот.

Ізомерні сполуки за винаходом включені до обсягу винаходу.

В даному винаході термін "фармацевтично прийнятний", як він використовується в даному описі, має на увазі те, що є корисним у виготовленні фармацевтичної композиції, яка звичайно є нешкідливою, нетоксичною, та не є біологічно або інакше небажаною, і є придатною для фармацевтичного застосування як у ветеринарії, так і для людини.

Як використано в даному описі, термін "фармацевтично прийнятні солі" сполуки означає солі, що є фармацевтично прийнятними, як визначено в даному описі, і які мають бажану фармакологічну активність вихідної сполуки. В рамках даного винаходу цей термін більш конкретно означає солі приєднання фармацевтично прийнятних неорганічних чи органічних кислот.

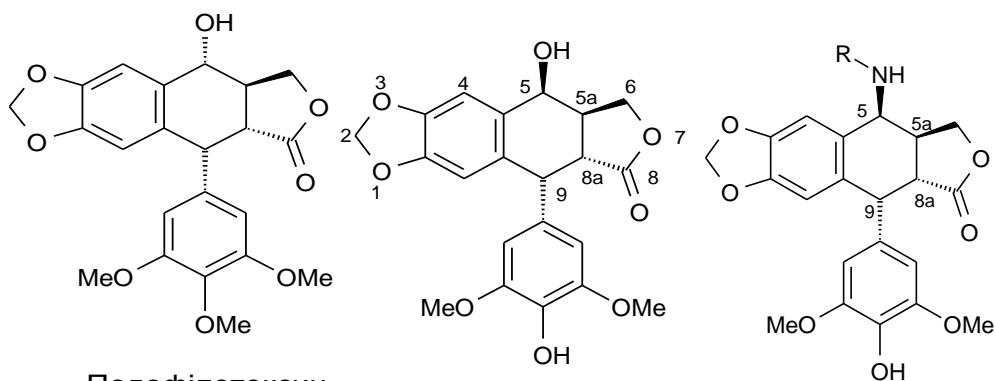
Фармацевтично прийнятні кислоти включають соляну, бромистоводневу, сірчану, фосфорну, оцтову, трифтороцтову, молочну, піровиноградну, малонову, бурштинову, глутарову, фумарову, винну, малеїнову, лимонну, аскорбінову, щавлеву, метансульфонову, камфорну та сульфамову кислоти, але цим не обмежуються. Сполуки за винаходом характеризуються тим, що вони є розчинними у воді завдяки утворенню неорганічних чи органічних солей разом з основними атомами азоту бічного ланцюга в положенні 4.

Ще однією задачею даного винаходу є використання сполук формули 1 для протиракової терапії несолідних ("рідких") пухлин і солідних пухлин, таких як меланоми, колоректальний рак, рак легенів, рак передміхурової залози, рак сечового міхура, рак молочної залози, рак матки, рак стравоходу, рак шлунка, рак підшлункової залози, рак печінки, рак яєчників, лейкози, зокрема, лімфоми та міеломи, рак вуха-горла-носа (ENT (ear, nose and throat) cancer) і рак головного мозку.

Ці сполуки можуть бути використані в комбінації з іншими протираковими засобами лікування, які можуть бути цитотоксичними або цитостатичними, такими як похідні платини, таксани, вінкаалкалоїди, 5-FU (5-фторурацил), для посилення їх терапевтичної ефективності з метою лікування пухлин, резистентних до звичайних видів терапії.

Іншою задачею даного винаходу є спосіб одержання цих сполук. Цей спосіб включає застосування подофілотоксину формули 2 як вихідної речовини. Зокрема, у відповідності зі способом, описаним у французькому патенті FR 2742439, використовують реакцію деметилювання подофілотоксину під дією пари реагентів - метіоніну (або диметилсульфіду) та метансульфонової кислоти - у присутності або трифтороцтової кислоти, або ацетону та води з одержанням 4'-деметилеподофілотоксину (4'-DMEP) формули 3. Ця сполука може бути піддана реакції Ріттера в присутності сірчаної кислоти або іншої сильної кислоти з органічним нітрилом формули $Ra-CN$, де Ra є $-(CH_2)_n-X$ або $-CH=CH_2$, де n дорівнює 3, 4 або 5, і X позначає атом галогену, такий як атом хлору, з одержанням сполуки формули 4. Органічним нітрилом може бути, зокрема, хлорацетонітрил або, в більш загальному випадку, галогеноалкілонітрил формули $NC-(CH_2)_n-X$.

У такий спосіб може бути утворена проміжна сполука, амід формули 4a, де n дорівнює 3-5. Коли замість галогеноалкілонітрилів у взаємодію приводять акрилонітрил, одержують проміжний вініламід формули 4b.

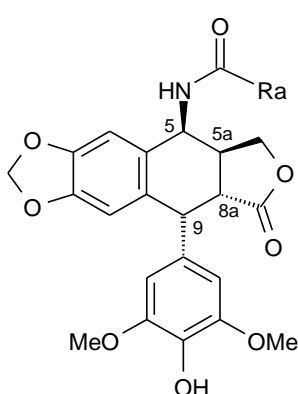


Пододфілотоксин

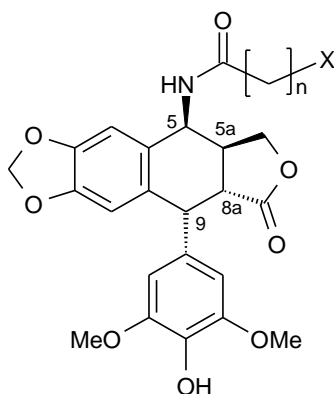
формули 2

Формула 3

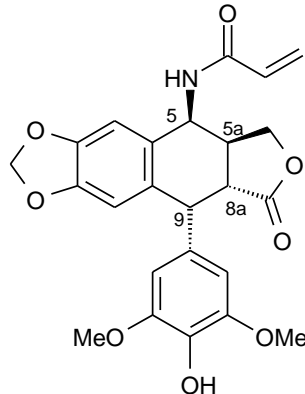
Формула 6



Формула 4



Формула 4a



Формула 4b

Проміжний амід формули 4a, де n дорівнює 1, і X позначає Cl, який є відомою проміжною сполукою, обробляють тиосечовиною при кип'ятінні зі зворотним холодильником в оцтовій кислоті з одержанням із чудовим виходом 4β-аміно-4'-дезоксидеетилпододфілотоксину, сполуки формули 6, де R позначає H, у відповідності зі способом, описаним у заявці на патент WO 2007/010007.

Амідні сполуки формули 1, де A позначає $(CH_2)_n-X$, і R позначає H, одержують у такий спосіб.

Проміжні сполуки формули 4 (4a або 4b) можуть бути піддані алкілюванню аміном (моноаміном, діаміном або поліаміном), зокрема путресцином, спермідином або сперміном, у захищеній формі. Поліаміни містять кілька функціональних аміногруп, тому вони повинні бути захищені захисними групами із залишенням вільного положення первинної аміногрупи для гарної вибіркової взаємодії. Фахівцю в даній області відомий вибір захисних груп, таких як бензилоксикарбонільна або трет-бутилоксикарбонільна групи, для захисту тих функціональних аміногруп, які не повинні вступати у взаємодію.

Наприклад, описаний спермін, захищений бензилоксикарбонільною (Z) або трет-бутилоксикарбонільною (BOC) групами. Також описаний спермідин, захищений групами Z або BOC.

Таким чином, реакція алкілювання буде здійснюватися між сполукою формули 4 і аміном формули HNR₁R₂a у захищеній формі, де:

- R₁ такий, як визначено вище,

- R₂a позначає C₁₋₄алкіл, захисну групу для аміну або $(CH_2)_m-NR_3aR_4a$, де m такий, як визначено вище,

- R₃a позначає C₁₋₄алкіл або захисну групу для аміну,

- R₄a позначає C₁₋₄алкіл, захисну групу для аміну або $(CH_2)_p-NR_5aR_6a$, де p такий, як визначено вище,

- R₅a позначає C₁₋₄алкіл або захисну групу для аміну,

- R₆a позначає C₁₋₄алкіл, захисну групу для аміну або $(CH_2)_q-NR_7aR_8a$, де q такий, як визначено вище,

- R₇a позначає H або захисну групу для аміну, і

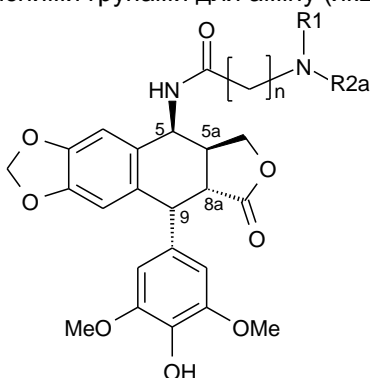
- R₈a є захисну групу для аміну.

Застосування захищених функціональних аміногруп є придатним для запобігання синтезу небажаних побічних продуктів у процесі реакції сполучення, оскільки в цьому випадку є тільки один реакційноздатний сайт.

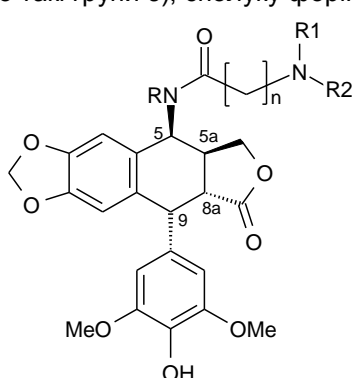
Одержання різних амінів із захисними групами викладене в таких публікаціях: Protective Groups in Organic Synthesis (Th.W. Greene, 2-е вид., John Wiley and Sons, 1991) або в Synthesis 2002, 15, 2195; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1998, 71, 699; Tet. Let. 1998, 39, 439 and 443; Tet. Let. 2001, 42, 2709; OPPI 1994, 26, 599; Synthesis 1994, 37; J. Org. Chem. 1998, 63, 9723; Tet. Let. 1994, 35, 2057 і 2061, J. Med. Chem. 2004, 47, 6055; J. Med. Chem. 2003, 46, 5712; Tet. Let. 1995, 36, 9401; Tet. 2000, 56, 2449.

Захисними групами для аміну можуть, зокрема, бути Z або BOC. Краще, коли всі захисні групи на захищеному аміні будуть однаковими.

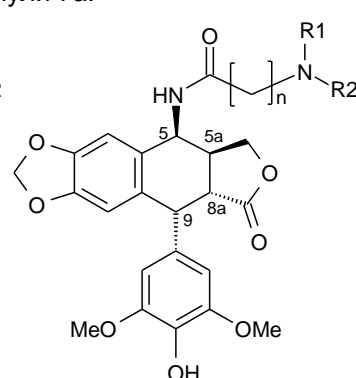
В результаті реакції алкілювання між захищеним аміном і сполукою формули 4 одержують сполуку формули 5, потім, після видалення захисту з функціональних аміногруп, захищених захисними групами для аміну (якщо такі групи є), сполуку формули 7a.



Формула 5



Формула 7



Формула 7a

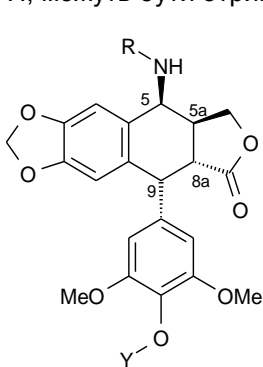
Таким чином, з використанням набору вибірних захистів за допомогою захисних груп для аміну, наприклад BOC або Z, фахівці в даній області можуть одержати сполуки формули 7a.

Можливою останньою стадією способу за винаходом є видалення захисту з функціональних аміногруп, захищених відповідними групами.

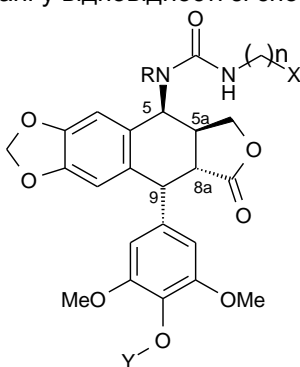
Отримані сполуки потім будуть виділені з реакційної суміші згідно з методами, добре відомими фахівцям в даній області техніки.

Сполуки за даним винаходом містять хіральні центри природного подофілотоксину. У сполуці формули 2 (4'-DMEP) атоми водню в положеннях 5, 5a, 8a і 9 характеризуються такою стехіометрією: H5α, H5αα, H8aβ, H9β. У сполуці формули 3 конфігурація асиметричних атомів вуглецю краще є такою: 5S, 5aS, 8aR, 9R.

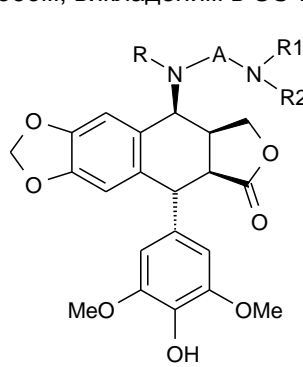
Сполуки сечовини формули 10 одержують з 4β-хлорацетамідо-4'-деметилподофілотоксину формули 4a (n дорівнює 1, X позначає Cl), у якому 4'-фенол захищений захисною групою для гідроксилу Y, такою як бензилоксикарбонільна група. В результаті обробки тіосечовиною утворюється аміносполука формули 8, де R позначає H, у якій група в положенні 4' захищена захисною групою Y, такою як група Z (бензилоксикарбоніл), при цьому сполуки формули 8, де R не є H, можуть бути отримані у відповідності зі способом, викладеним в US 7378419.



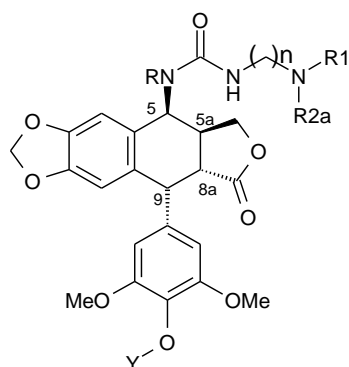
Формула 8



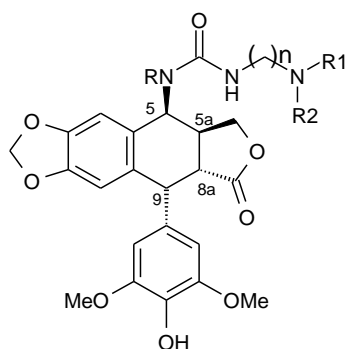
Формула 9



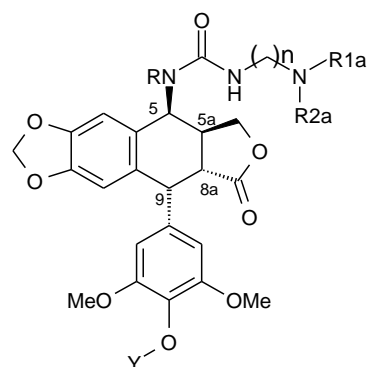
Формула 11



Формула 10a



Формула 10b

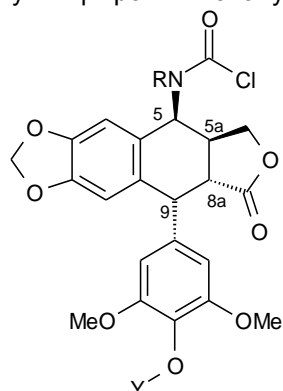


Формула 10c

Цю сполуку формули 8 (зокрема, де R позначає H) далі приводять у взаємодію з ізоціанатами, такими як галогеноалкілізоціанати формули $O=C=N-(CH_2)_n-X$, де X є галогеном, і n позначає ланцюг, що містить від 2 до 5 CH_2 , з одержанням сполуки формули 9 (відповідно до методики, викладеної в Heterocycles 1994, 39, 361). Цю проміжну сполуку формули 9 приводять у взаємодію із захищеними моно-, ди-, три- або тетраамінами (формули HNR_1R_2a), як згадано вище, в традиційних умовах алкілювання, тобто, зокрема, при кімнатній температурі в DMF у присутності триетиламіну та KI з одержанням сполук формули 10a, потім, після видалення захисту в 4'-положенні подофілотоксिनного скелета та із захищених функціональних аміногруп, з одержанням сполук формули 10b.

Отримані сполуки потім будуть виділені з реакційної суміші згідно з методами, добре відомими фахівцям в даній області.

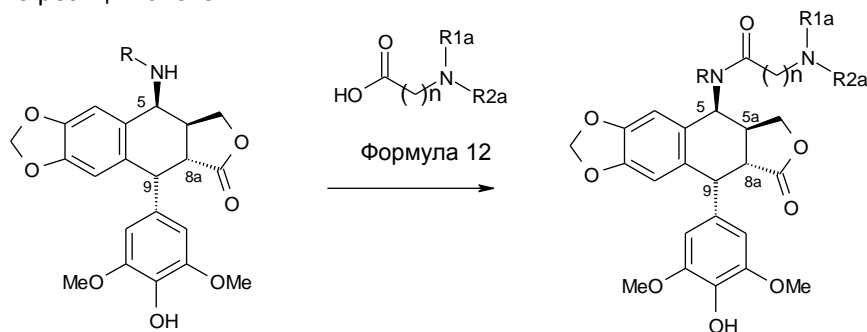
Сечовини можна одержати, використовуючи сполуку формули 8 (зокрема, де R позначає H) і фосген або трифосген, з одержанням без виділення активованої карбонілованої проміжної сполуки. Ці проміжні сполуки відповідають наведеним далі формулі:



Цю проміжну сполуку далі приводять у взаємодію безпосередньо із захищеним аміном, діаміном або поліаміном формули $H_2N-(CH_2)_n-NR_1aR_2a$, де R1a позначає H, C_{1-4} алкіл або захисну групу для аміну, і де R2a та n є такими, як визначено вище (де R1a не позначає H, коли R2a позначає C_{1-4} алкіл або $(CH_2)_m-NR_3aR_4a$), з одержанням сполуки формули 10c, при цьому решту стадій синтезу виконують, як описано вище (видалення захисту з функціональних аміногруп і фенолу). Остання стадія видалення захисту, проведена або в кислотному середовищі у випадку групи BOC, або за допомогою каталітичного гідрування у випадку групи Z, приводить до одержання вільної поліаміної сполуки загальної формули 1, де A позначає $CONH(CH_2)_n$.

Однак, алкілювання поліамінів, проведене на подофілотоксин-галогеноалкіламідах, не є однозначною реакцією. Однією з умов проведення процесу цього класично використовуваного алкілювання є лужне середовище. Важливо проводити реакцію в слабко лужному середовищі, наприклад, у присутності триетиламіну. Основність середовища може приводити разом з даним процесом до одержання побічного продукту, який утворюється в результаті епімеризації протона в положенні 2, що приводить до одержання цис-лактонового похідного формули 11, тобто ізомеру формули 1. Однак, за допомогою прецизійної хроматографії можливе виділення бажаного транс-лактонового похідного. У наведених далі прикладах показаний альтернативний спосіб попередження такої можливої епімеризації. Він полягає в утворенні ланцюга алканової кислоти на захищеному поліаміні (сполука формули 12, де R1a такий, як визначено вище), а

потім сполученні отриманого продукту шляхом пептидного сполучення з 4β-аміно-4'-дезоксиподофілотоксином формули 6 (зокрема, де R позначає H) відповідно до наведеної нижче реакційної схеми:



Формула 6

Формула 7b

5 Це пептидне сполучення проводять, краще, в присутності TBTU, краще, з поліаміном, який захищений бензилоксикарбонільними групами та містить фрагмент пропіонової, масляної або пентанової кислот. Проміжні кислоти, що містять фрагмент з 2-ма атомами вуглецю (формула 12, $n = 2$), одержують шляхом сполучення з метилакрилатом аналогічно одержанню продуктів, описаних в Tet. 2006, 62, 8332. Проміжні кислоти формули 12, де n дорівнює 3-5, одержують загальноприйнятим алкілюванням аміну, захищеного галогеноалкіловим складним ефіром, який далі омиляють до карбонової кислоти. Надалі одержують сполуки формули 7b, щоб після видалення захисту із захищених функціональних аміногруп одержати сполуки формули 7.

Отримані сполуки потім будуть виділені з реакційної суміші згідно з методами, добре відомими фахівцям в даній області.

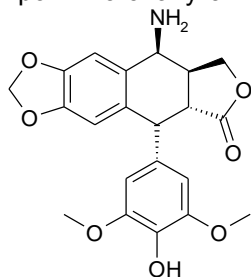
15 Сульфонамідні сполуки одержують у такий спосіб.

Сполуку формули 8 (зокрема, де R позначає H) приводять у взаємодію із хлоретилсульфонілхлоридом з одержанням вінілсульфонамідної проміжної сполуки, на противагу одержанню різних захищених поліамінів. Видалення захисту проводять шляхом традиційного гідрування в присутності палладію на вугіллі у випадку захисної групи Z або в кислотному середовищі у випадку захисної групи BOC.

20 У наведених далі необмежуваних прикладах проілюстровані використовувані методики даного способу.

1. Одержання проміжних сполук

Проміжна сполука I: 4-Аміно-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксин (формула 6, де R = H)



25 Цю сполуку одержують, як описано в заявці на патент WO 2007/010007.

Стадія 1: Реакція Ріттера: одержання 4β-хлорацетамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину формули 4a (де $n = 1$, і X = Cl)

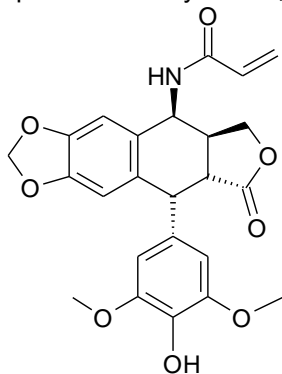
До суспензії 30 г (0,075 моль) 4'-деметилепіподофілотоксину формули 3 в 47,5 мл (0,75 моль) хлорацетонітрилу при кімнатній температурі по краплях додають 0,5 мл концентрованої сірчаної кислоти. Суміш залишають перемішуватися при цій температурі протягом 1 години, протягом цього періоду часу спостерігається розчинення з наступним повторним утворенням осаду. Додають 300 мл 2-пропанолу. Осад відфільтровують, промивають 200 мл 2-пропанолу та водою до pH = 7. Отриману білу тверду речовину сушать під вакуумом при 40 °C з одержанням 32,9 г хлорацетамідвмісної сполуки формули 4a ($n = 1$, X = Cl), тобто з виходом 93%. Т.пл. = 240 °C.

Стадія 2: Одержання 4-аміно-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину (формула 6, де R = H)

Суспензію 17 г (0,0358 моль) 4β-хлорацетамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину, отриманого вище, в 75 мл льодяної оцтової кислоти нагрівають до 80 °C з перемішуванням. Додають однією порцією 4,2 г (0,0537 моль) тіосечовини. Суміш залишають перемішуватися при

цій температурі протягом 1 год. 30 хв., протягом цього періоду часу спостерігається розчинення з наступним повторним утворенням осаду. Реакційну суміш фільтрують у гарячому стані, промивають 75 мл льодяної оцтової кислоти та діізопропіловим ефіром. Отриману білу тверду речовину сушать під вакуумом при 40 °C з одержанням 14,6 г сполуки формули 6 у формі гідрохлориду, що відповідає молярному виходу 93%. Т.пл. >260 °C. ¹H-ЯМР (DMSO) δ 8.63 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 7.23 (s, 1H, H₅), 6.60 (s, 1H, H₈), 6.18 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 6.05 (d, 2H, J = 2.1 Гц, OCH₂O), 4.73 (d, 1H, J = 4.5 Гц, H₄), 4.56 (d, 1H, J = 5.2 Гц, H₁), 4.34 (m, 2H, H_{11a} і H_{11b}), 3.65 (dd, 1H, J = 5.2 Гц, H₂), 3.62 (s, 6H, 2×OCH₃), 3.06 (m, 1H, H₃).

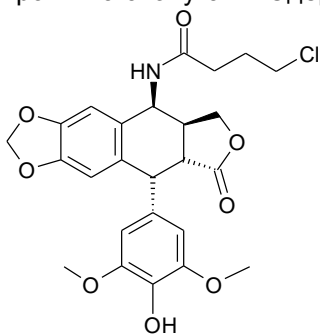
Проміжна сполука II: Одержання 4 β-акриламідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину



Формула 5

До суспензії 3 г (0,0075 моль) 4'-деметилепіподофілотоксину формули 3 в 10 мл акрилонітрилу при кімнатній температурі додають декілька краплин концентрованої сірчаної кислоти. Суміш залишають перемішуватися при цій температурі протягом 3 годин, протягом цього періоду часу спостерігається розчинення з наступним повторним утворенням осаду. Додають 50 мл 2-пропанолу. Осад відфільтровують, промивають 2-пропанолом і водою до pH = 7. Отриману білу тверду речовину сушать під вакуумом при 40 °C з одержанням 2,64 г акриламідної сполуки. Т.пл. = 180 °C. TLC SiO₂ (30:70 гептан:AcOEt): R_f = 0,25. Анал. C₂₄H₂₃NO₃, H₂O (MW = 471,464): розраховано C% 61,14, H% 5,63, N% 2,66; знайдено: C% 60,84, H% 5,34, N% 2,97.

Проміжна сполука III: Одержання 4β-хлорбутирамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину



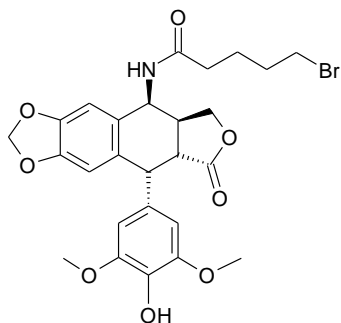
Стадія 1: Одержання 4β-хлорбутирамідо-4-дезоксиподофілотоксину

Цю сполуку одержують із подофілотоксину та 4-хлорбутиронітрилу відповідно до методики, описаної на стадії 1 одержання проміжної сполуки I для взаємодії хлорацетонітрилу з 4'-деметилепіподофілотоксином. TLC SiO₂ (9:1 CH₂Cl₂:ацетон): R_f = 0,38; вихід = 71%.

Стадія 2: Одержання 4β-хлорбутирамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину (формула 4a, де n = 3 і X = Cl)

4,46 г сполуки, отриманої на стадії 1 вище, суспендують з перемішуванням в 21,16 мл метансульфонової кислоти. Потім додають 1,93 г D,L-метіоніну та перемішування продовжують протягом 2 год. Реакційну суміш виливають із перемішуванням у воду, і утворюється осад. В результаті фільтрування та промивання водою до нейтрального значення pH одержують після сушіння та видалення води 2,26 г (вихід = 52%) продукту деметилювання. TLC SiO₂ (9:1 CH₂Cl₂:ацетон): R_f = 0,20. Продукт використовують безпосередньо без очищення на наступних стадіях алкілювання.

Проміжна сполука IV: Одержання 4β-бромпентанамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину



Цю сполуку одержують аналогічно одержанню 4β-хлорацетамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину, стадія 1 для проміжної сполуки I, але з використанням відповідного реагенту, а саме 5-бромбутиронітрилу. 4β-Бромпентанамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксин одержують із виходом 57%. TLC SiO₂ (95:5 CH₂Cl₂:MeOH): R_f = 0,28. Характерні сигнали спектра ¹H-ЯМР (DMSO) δ 5.39 (t, 2H, J = 6.4 Гц, CH₂Br), 2.17 (t, 2H, J = 7.2 Гц, CH₂CO), 1.79 (m, 2H, CH₂), 1.66 (m, 2H, CH₂).

2. Одержання сполук за винаходом

Приклад 1: Одержання 3-диметиламіно-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофурано[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонаміду або (4β-диметиламінопропіонамідо)-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину (Сполука 5)

500 мг 4β-аміно-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину формули 6 і 146 мг 3-диметиламінопропіонової кислоти розчиняють із перемішуванням в 50 мл ацетонітрилу разом з 0,21 мл триетиламіну. Додають 400 мг TBTU і перемішування продовжують протягом 6 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду (300 мл) і екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Органічні фази сушать над Na₂SO₄, фільтрують і упарюють. Залишок піддають флеш-хроматографії на SiO₂ (елювання сумішшю 78:20:2 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH). Після упарювання залишок ще раз піддають хроматографії на препаративній HPLC-колонці (X Bridge, OBD, C18, 30×250 мм, 10 мкм), градієнт елювання CH₃CN/5 мМ HCl (від 10/90 до 80/20). Фракції екстрагують етилацетатом (2×100 мл), сушать і упарюють. Залишок переводять у сіль, використовуючи суміш HCl в ізопропанолі та етилового ефіру, відфільтровують і сушать із одержанням 246 мг гідрохлориду у вигляді білого порошку. Вихід = 37%. TLC SiO₂ (90:9:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH): R_f = 0,38. ЯМР основи: ¹H-ЯМР (DMSO) δ 8.36 (d, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, OH), 6.76 (s, 1H, H₅), 6.53 (s, 1H, H₈), 6.24 (s, 2H, H₂, H₆), 5.99 (d, 2H, J = 8.4 Гц, OCH₂O), 5.16 (dd, 1H, H₄), 4.50 (d, 1H, J = 5 Гц, H₁), 4.25 (t, 1H, H_{11a}), 3.87 (t, 1H, H_{11b}), 3.62 (s, 6H, OMe), 3.11 (dd, 1H, H₂), 2.93 (m, 1H, H₃), 2.42-2.55 (m, 2H, CH₂N), 2.24-2.33 (m, 2H, CH₂N), 2.12 (s, 6H, NMe₂). Мас-спектр (APCI), m/z = 499, M-H⁺.

Приклад 2: Одержання 4-диметиламіно-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофурано[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамідом або (4β-диметиламінобутирамідом)-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину (Сполука 6)

Розчин 570 мг проміжної сполуки III, отриманої вище, перемішують протягом 12 год. в 25 мл ацетонітрилу разом з 0,28 мл (5 екв.) диметиламіну. Потім реакційну суміш виливають на лід і додають 1 н. розчин HCl до pH = 4. Екстракцію проводять, використовуючи метиленхлорид, і потім водну фазу підлюговують розчином NaHCO₃ до pH = 8. Цю фазу повторно екстрагують CH₂Cl₂, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і упарюють, одержуючи 100 мг оранжевої піни. Гідрохлорид утворюють у метилетилацетоні, додаючи розчин HCl в ізопропанолі (3 н.). Потім гідрохлорид відфільтровують, промивають метилетилкетонем, потім етиловим ефіром. Після сушіння отримані кристали є 90 мг білуватого порошку. TLC SiO₂ (90:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH): R_f = 0,47. Т.пл. = 169 °C. ¹H-ЯМР (DMSO) δ 8.35 (d, 1H, NH), 6.75 (s, 1H, H₅), 6.51 (s, 1H, H₈), 6.20 (s, 2H, H₂, H₆), 5.96 (d, 2H, J = 6.36 Гц, OCH₂O), 5.15 (dd, 1H, H₄), 4.47 (d, 1H, J = 5 Гц, H₁), 4.26 (t, 1H, H_{11a}), 3.68 (t, 1H, H_{11b}), 3.59 (s, 6H, OMe), 3.34 (m, 2H, CH₂N), 3.08 (dd, 1H, H₂), 2.93 (m, 1H, H₃), 2.72 (s, 6H, NMe₂), 2.22 (m, 2H, CH₂CO), 1.86 (m, 2H, CH₂). Анал. C₂₇H₃₃ClN₂O₈, розраховано C% 55,43; H% 6,37; N% 6,06; знайдено C% 55,74, H% 6,01, N% 4,68.

Приклад 3: Одержання 3-[(2-диметиламіноетил)метиламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофурано[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонаміду або (4β-[3-[2-(N-метил-N,N-диметиламіно-2-етил)]пропіонамідом]-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину (Сполука 3)

200 мг проміжної сполуки II розчиняють в 20 мл THF і в реакційну суміш по краплях вносять 1,15 мл N,N,N'-триметилетилендіаміну. Суміш перемішують протягом 12 год. при кімнатній температурі і потім упарюють досуха. На цій стадії одержують суміш 2 епімерів по положенню 2

(цис-лактон і транс-лактон). Флеш-хроматографія (елюювання сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 90:10:0.5) дозволяє одержати 70 мг епімерного похідного по положенню 2 (цис-лактону). Т.пл. = 178 °С. ^1H -ЯМР (DMSO) δ 8.41 (d, 1H, J = 8.96 Гц, CONH), 8.29 (m, 1H, OH), 6.95 (s, 1H, H₈), 6.89 (s, 1H, H₅), 6.42 (s, 2H, H₂, H₆), 6.01 (d, 2H, J = 4.04 Гц, OCH₂O), 5.08 (dd, 1H, J = 6.6 Гц, H₄), 4.37 (s, 1H, H₁), 4.28 (t, 1H, J = 9.2 Гц, H_{11a}), 4.01 (dd, 1H, J = 4 Гц, J' = 9.6, H_{11b}), 3.79 (dd, 1H, J = 1.6 Гц, J' = 10.8, H₂), 3.69 (s, 6H, OMe), 3.32 (m, 3H, H₃, COCH₂), 2.63-2.27 (m, 6H, CH₂N), 2.194 (s, 3H, NMe), 2.101 (s, 6H, NMe₂).

Приклад 4: Одержання 5-диметиламінопентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофура[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду або (4β-диметиламінопентанамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину) (Сполука 7)

700 мг бромованої проміжної сполуки IV, отриманої вище, перемішують в 3,3 мл 2М розчину диметиламіну в THF протягом 4 діб в атмосфері азоту. Розчин виливають на лід і додають розчин HCl (0,1 н.) до pH = 7. Розчин екстрагують етилацетатом, одержуючи після сушіння над Na₂SO₄, фільтрування та упарювання 341 мг масла, яке потім очищають флеш-хроматографією на SiO₂ (97:7:0,7 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням 200 мг чистого масла. Гідрохлорид утворюють, додаючи до основи, розчиненої в ізопропанолі, розчин солянокислого етанолу до кислого значення pH. TLC SiO₂ (90:10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$): R_f = 0,23. Т.пл. (клейка речовина) = 224 °С. ^1H -ЯМР (DMSO) δ 8,38 (d, 1H, J = 8.56 Гц, NH), 6.77 (s, 1H, H₅), 6.53 (s, 1H, H₈), 6.23 (s, 2H, H₂, H₆), 5.99 (d, 2H, J = 12.4 Гц, OCH₂O), 5.18 (dd, 1H, J = 8.16 Гц, J' = 4.76 Гц, H₄), 4.49 (d, 1H, J = 5.12 Гц, H₁), 4.29 (t, 1H, J = 8 Гц, H_{11a}), 3.73 (t, 1H, J = 10.34 Гц, H_{11b}), 3.63 (s, 6H, OMe), 3.22 (dd, 1H, J = 5.16 Гц, J' = 14.3 Гц, H₂), 3.3 (t, 2H, J = 7.08 Гц, CH₂N), 2.93 (m, 1H, H₃), 2.71 (s, 6H, NMe₂), 2.20 (t, 2H, J = 6.88 Гц, CH₂CO), 1.59 (m, 4H, CH₂).

Приклад 5: Одержання 5-[(2-диметиламіноетил)метиламіно]пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофура[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду або 4β-[5-[2-(N-метил-N-диметиламіно-2-етил)]пентанамід]-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину (Сполука 55)

Цю сполуку одержують аналогічно одержанню сполуки із Прикладу 2, але використовуючи бромовану проміжну сполука IV і N,N,N'-триметилетилендіамін. Одержують 4β[5-[2-(N-метил-N-диметиламіно-2-етил)]пентанамід]-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксин з домішкою його 8a-епімеру. Флеш-хроматографія (елюювання сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$, 95:5:0,5, потім 90:10:0,6) дозволяє виділити вказану в заголовку сполуку. Дигідрохлорид кристалізують із ізопропанолу, додаючи солянокислий етанол. HPLC (C8 Symmetry; елюювання сумішшю буфера на основі KH₂PO₄ (3,4 г/л), доведеного до pH = 4 додаванням H₃PO₄, і CH₃CN (80/20)). Час утримання (RT): 4,95 хв. ^1H -ЯМР (DMSO) δ 8,38 (d, 1H, J = 8.56 Гц, NH), 6.78 (s, 1H, H₅), 6.53 (s, 1H, H₈), 6.24 (s, 2H, H₂, H₆), 6.00 (d, 2H, J = 11.3 Гц, OCH₂O), 5.19 (dd, 1H, J = 8.15 Гц, J' = 4.6 Гц, H₄), 4.50 (d, 1H, J = 4.8 Гц, H₁), 4.29 (t, 1H, J = 8 Гц, H_{11a}), 3.72 (dd, 1H, H_{11b}), 3.63 (s, 6H, OMe), 3.53 (m, 2H, CH₂N), 3.08-3.24 (m, 5H, CH₂N, H₂), 2.93 (m, 1H, H₃), 2.84 (s, 6H, NMe₂), 2.79 (s, 3H, NMe), 2.20 (t, 2H, J = 6.88 Гц, CH₂CO), 1.69 (t, 2H, CH₂), 1.57 (m, 2H, CH₂).

Приклад 6: Одержання аміно-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофура[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід у або (4β-амінобутанамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину) (Сполука 56)

Стадія 1: До розчину 1 г 4β-аміно-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину формули 6 в 50 мл ацетонітрилу при перемішуванні додають 510 мг 4-трет-бутоксикарбоніламіномасляної кислоти (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1969) разом з 0,40 мл триетиламіну. Потім додають 800 мг TBUTU і перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом 5 год. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують етилацетатом. Після випарювання розчинника залишок очищають флеш-хроматографією на SiO₂ (градієнт елюювання від чистого CH_2Cl_2 до суміші 90:9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$). Препаративна хроматографія на X Bridge C18, OBD, 30×250 мм, 10 мкм, елюєнт: градієнт від 10:90 CH₃CN/H₂O до 90:10 CH₃CN/H₂O, дозволила одержати після упарювання фракцій, що містять чисту сполуку, 460 мг безбарвного масла. Вихід = 31%. TLC SiO₂ (90:9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$): R_f = 0,20, ^1H -ЯМР (DMSO) δ 8.25 (s, 1H, OH), 8.22 (d, 1H, J = 8 Гц, NH аміду), 6.79 (m, 1H, NH карбамату), 6.76 (s, 1H, H₅), 6.52 (s, 1H, H₈), 6.24 (s, 2H, H₂, H₆), 6.00 (d, 2H, J = 13.2 Гц, OCH₂O), 5.17 (dd, 1H, J = 8 Гц, J' = 4.4 Гц, H₄), 4.49 (d, 1H, J = 4.8 Гц, H₁), 4.27 (t, 1H, J = 8 Гц, H_{11a}), 3.74 (t, 1H, J = 9.6 Гц, H_{11b}), 3.62 (s, 6H, OMe), 3.15 (dd, 1H, J = 14.4 Гц і J' = 5.2 Гц, H₂), 2.89-2.96 (m, 3H, H₃ і CH₂N), 2.13 (t, 2H, J = 7.2 Гц, CH₂CO), 1.62 (m, 2H, CH₂), 1.36 (s, 9H, t-bu).

Стадія 2: Проміжний карбамат, отриманий на стадії 1 вище, перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год. в 25 мл CH_2Cl_2 у присутності 25 мл HCl в ізопропанолі (3,3 М). Після упарювання одержують білий осад, який потім фільтрують, промивають етиловим ефіром і сушать, одержуючи 275 мг гідрохлориду у вигляді білого порошку. Вихід 67%. Т.пл. = 284 °С.

TLC SiO₂ (90:9:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH): R_f = 0,18; MS (ESI+) m/z = 485 (M-H⁺). ¹H-ЯМР (DMSO) δ 8.44 (d, 1H, J = 7.6 Гц, NH аміду), 8.27 (m, 1H, OH), 7.91 (m, 2H, NH₂ i_{HCl}), 6.77 (s, 1H, H₅), 6.53 (s, 1H, H₈), 6.24 (s, 2H, H₂, H₆), 6.00 (d, 2H, J = 11.6 Гц, OCH₂O), 5.19 (d, 1H, J = 4.4 Гц, H₄), 4.52 (d, 1H, J = 5.2 Гц, H₁), 4.31 (t, 1H, J = 8 Гц, H_{11a}), 3.74 (m, 1H, H_{11b}), 3.63 (s, 6H, OMe), 3.17 (dd, 1H, J = 14 Гц і J' = 4.8 Гц, H₂), 2.95 (m, 1H, H₃), 2.81 (t, 2H, J = 7.6 Гц, CH₂N), 2.27 (t, 2H, J = 7.2 Гц, CH₂CO), 1.83 (m, 2H, CH₂).

Приклад 7: Одержання 5-амінопентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофурано[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду або (4β-амінопентанамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину) (Сполука 57)

Цю сполуку одержують аналогічно одержанню сполуки із Прикладу 6 вище, але використовуючи 5-трет-бутоксикарбоніламінопентанову кислоту.

Приклад 8: У такий саме спосіб, як і в Прикладі 6, але з використанням замість 4-трет-бутоксикарбоніламіномасляної кислоти відповідних захищених діаміно-, триаміно- або тетрааміновмісних кислот із пропіоновим ланцюгом (які одержують із використанням метилакрилату аналогічно способу в публікації Tetrahedron 2006, 62, 8335), синтезовані сполуки 8, 10, 12, 13, 14, 29, 30, 27, 28, 58, 19, 20 і 18 формули 1 (де A = CO(CH₂)_n, n = 2).

Приклад 9: Одержання 2-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}етансульфонової кислоти 3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофурано[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]аміду або (4-β-2-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}етансульфонамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину) (Сполука 54)

Стадія 1: Одержання 4-β-вінілсульфоніламіно-4'-бензилоксикарбоніл-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину

500 мг 4β-аміно-4-дезоксиподофілотоксину формули 8 розчиняють в 20 мл CH₂Cl₂ разом з 0,4 мл триетиламіну. По краплях з перемішуванням додають 0,1 мл хлоретансульфонілхлориду в 5 мл CH₂Cl₂ при -15 °С. Перемішування продовжують протягом 15 хв., потім суміш залишають нагріватися до температури навколишнього середовища і перемішування продовжують протягом 4 год. Потім реакційну суміш виливають у воду та екстрагують CH₂Cl₂. Органічні фази поєднують, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та упарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюють градієнтом від чистого гептану до чистого AcOEt. Отримані фракції, що містять чисту сполуку, упарюють, одержуючи 220 мг піни. Вихід = 55%. TLC SiO₂ (90:9:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH): R_f = 0,7; ¹H-ЯМР (DMSO) δ 8.03 (d, 1H, J = 8.56 Гц, NH), 7.40 (m, 5H, Ar), 7.02 (dd, 1H, J = 16.36 Гц, J' = 9.8 Гц, HC=), 6.91 (s, 1H, H₅), 6.53 (s, 1H, H₈), 6.33 (s, 2H, H₂, H₆), 6.15 (d, 1H, J = 16.4 Гц, HC=), 6.09 (d, 1H, J = 9.8 Гц, HC=), 6.01 (d, 2H, J = 11.3 Гц, OCH₂O), 5.23 (s, 2H, CH₂Ph), 4.67 (dd, 1H, J = 8.24 Гц, J' = 4.4 Гц, H₄), 4.59 (d, 1H, J = 5.4 Гц, H₁), 4.31 (t, 1H, J = 8.04 Гц, H_{11a}), 4.13 (t, 1H, H_{11b}), 3.63 (s, 6H, OMe), 3.28 (dd, 1H, J = 5.36 Гц і J' = 18.48 Гц, H₂), 2.97 (m, 1H, H₃).

Стадія 2: Додавання N1,N2,N3-трибензилоксикарбонілсперміну

220 мг вінільного похідного, отриманого на наведеній вище стадії, розчиняють в 10 мл метанолу. До реакційної суміші додають 220 мг N1,N2,N3-трибензилоксикарбонілсперміну та перемішування продовжують протягом 5 діб при кімнатній температурі. Після упарювання під вакуумом додають воду та суміш екстрагують етилацетатом. Після сушіння органічної фази, фільтрування та упарювання проводять очищення флеш-хроматографією (градієнт елювання від чистого гептану до чистого AcOEt і потім до суміші 90:9:1 AcOEt:MeOH:NH₄OH). Одержують 70 мг тетразаміщеної сполуки, отриманої в результаті приєднання, тобто з виходом 16% (транс-лактонової сполуки). Також одержують іншу епімерну по положенню 2 сполуку (цис-лактонова сполука).

Аналіз транс-лактонової сполуки: TLC SiO₂ (90:9:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH): R_f = 0,6. Аналітична HPLC: X Bridge C8, 4,6×250 мм, 5 мкм, елюєнт: 80:20 CH₃CN:H₂O-KH₂PO₄ 6,8 г/л, pH = 4, швидкість потоку 1 мл/хв, RRT = 3,55 хв. MS (ESI+) m/z = 1094.

Стадія 3: Гідрогенолиз захисних груп

70 мг отриманого вище транс-лактонового похідного поміщають в атмосфері водню в суміш 10 мл метанолу та 5 мл CH₂Cl₂. Також додають 0,25 мл HCl в ізопропанолі разом з 50 мг 10%-го палладію на вугіллі. Енергійне перемішування продовжують протягом 5 год. Каталізатор відфільтровують, промивають метанолом, залишок упарюють під вакуумом і переносять в етиловий ефір для кристалізації гідрохлориду, який відфільтровують і сушать під вакуумом. Одержують 30 мг кристалів у вигляді гідрохлориду (вихід 63%). Т.пл. = 191 °С. Аналітична HPLC: X Bridge C8, 4,6×250 мм, 5 мкм, елюєнт: 15:85 CH₃CN:H₂O-KH₂PO₄ 6,8 г/л, pH = 4, швидкість потоку 1 мл/хв, RRT = 14,08 хв. MS (ESI+) m/z = 692 (M-H⁺).

Приклад 10: Сполуки 51, 52, 53, 59, 60, 61, 62 і 63 можуть бути синтезовані в такий саме

спосіб, як і в Прикладі 9, з використанням відповідних захищених моноамінов, діамінів, триамінів і тетраамінів шляхом конденсації з 4-β-вінілсульфоніламіно-4'-бензилоксикарбоніл-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксином, отриманим на стадії 1 Прикладу 9.

Приклад 11: Одержання 4-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофура[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід у або (4-β-4-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}бутирамід-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину) (Сполука 21)

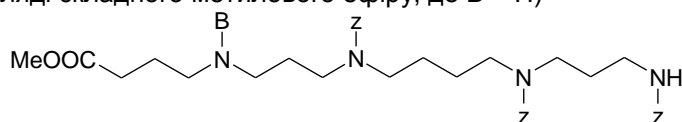
Ця сполука синтезують відповідно до одного з 2 наступних способів.

Спосіб 1: Алкілування хлорованого похідного (проміжної сполуки III)

Цю сполуку одержують способом, аналогічним Прикладу 2. Використовують отриману вище хлоровану проміжну сполуку III та конденсують її з трибензилоксикарбонілсперміном (описаним в Tet. Let. 1998, 39, 439) з одержанням 4-β-4-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}бутирамід-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину після гідрогенолізу відповідно до такого ж способу, як на стадії 3 Прикладу 9.

Спосіб 2: Пептидне сполучення

Стадія 1: 7,51 г трибензилоксикарбонілсперміну (триZ-сперміну) (Tet. Let. 1998, 39, 439) з перемішуванням розчиняють в 150 мл ацетонітрилу. Додають 2,1 мл триетиламіну, потім 2,25 г метилбромбутирату і після цього 900 мг карбонату цезію. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 год. при перемішуванні. Суміш виливають у воду та екстрагують етилацетатом (3×200 мл), органічні фази сушать над Na₂SO₄, фільтрують і упарюють. Залишок піддають флеш-хроматографії на SiO₂ (градієнт елюювання від чистого CH₂Cl₂ до суміші 70% CH₂Cl₂ і 30% суміші 9:1 MeOH:NH₄OH). Виділяють 2,48 г моноалкілизованого складноефірного похідного сперміну: метил-4-[3-(бензилоксикарбоніл-{4-[бензилоксикарбоніл-(3-бензилоксикарбоніламінопропіл)аміно]бутил}аміно)пропіламіно]бутирату формули 12a (у вигляді складного метилового ефіру, де B = H)



Формула 12

TLC SiO₂ (90:9:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH): R_f = 0,4. Інші хроматографічні фракції містять діалкізоване похідне похідного сперміну.

Стадія 2: 2,48 г цієї моноалкілизованой проміжної сполуки зі Стадії 1 поміщають в 30 мл ацетонітрилу разом з 0,45 мл триетиламіну. По краплях з перемішуванням додають 0,55 мл бензилхлорформіату в 5 мл ацетонітрилу при кімнатній температурі та суміш залишають перемішуватися протягом 2 год. Реакційну суміш виливають у воду, екстрагують етилацетатом, органічні фази сушать над Na₂SO₄, фільтрують і упарюють. Проводять флеш-хроматографію (градієнт елюювання від чистого CH₂Cl₂ до суміші, що складається з 90% CH₂Cl₂ і 10% MeOH:NH₄OH (9:1)). Одержують 0,95 г тетразаміщеного похідного сперміну: метил-4-{бензилоксикарбоніл-[3-(бензилоксикарбоніл-{4-[бензилоксикарбоніл-(3-бензилоксикарбоніламінопропіл)аміно]бутил}аміно)пропіл]аміно}бутирату, що відповідає формулі 12a, де B = Z, у вигляді безбарвного масла. Вихід 32%. TLC SiO₂ (90:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) R_f = 0,79. ¹H-ЯМР (DMSO) δ 7.32 (m, 21H, NH і 4Ph), 5.03 і 5.00 (2s, 8H, CH₂ бензилу), 3.54 (m, 3H, OMe), 3.14 (m, 12H, CH₂N), 2.97 (m, 2H, CH₂N), 2.27 (m, 2H, CH₂CO), 1.62-1.67 (m, 6H, CH₂), 1.37 (m, 2H, CH₂).

Стадія 3. Отриманий вище складний ефір (0,95 г) кип'ятять зі зворотним холодильником з перемішуванням в 60 мл суміші MeOH:вода (50:50) і в присутності 1,7 мл 1 н. NaOH протягом 1 год. Після охолодження суміш підкисляють, використовуючи 1 н. HCl, до pH = 2 та екстрагують етилацетатом, одержуючи відповідну карбонову кислоту: 4-{бензилоксикарбоніл-[3-(бензилоксикарбоніл-{4-[бензилоксикарбоніл-(3-бензилоксикарбоніламінопропіл)аміно]бутил}аміно)пропіл]аміно}масляну кислоту у вигляді безбарвного масла, з кількісним виходом. TLC SiO₂ (95:5 CH₂Cl₂:MeOH): R_f = 0,32. ¹H-ЯМР (DMSO) δ 7.32 (m, 21H, NH і 4Ph), 4.99 і 5.04 (2s, 8H, CH₂ бензилу), 3.14 (m, 12H, CH₂N), 2.97 (m, 2H, CH₂N), 2.15 (m, 2H, CH₂CO), 1.66 (m, 6H, CH₂), 1.37 (m, 4H, CH₂). ESI-MS m/z = 825 M-H⁺.

Стадія 4: 510 мг 4β-аміно-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину (Проміжна сполука I), отриманого, як згадано вище, розчиняють в 20 мл ацетонітрилу в присутності 950 мг кислоти, отриманої на наведеній вище стадії, і 0,34 мл триетиламіну. Додають однією порцією 370 мг TBTU і перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш

вливають у воду та екстрагують етилацетатом, органічний розчин промивають b (розсол), сушать, фільтрують та упарюють. Залишок очищають флеш-хроматографією (елювання $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (90:10)) і потім препаративною HPLC (X Bridge, C18, 10 мкм, OBD, 30×250 мм), градієнт елювання $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ від 10:90 до 50:50. Одержують 430 мг (вихід 30%) захищеного похідного сперміну та подофілотоксину. ^1H -ЯМР (DMSO) δ 8.23 (d, 1H, J = 8.16 Гц, NH), 7.32 (m, 4 Ph), 6.78(s, 1H, H₅), 6.52 (s, 1H, H₈), 6.23 (s, 2H, H₂, H₆), 5.98 (d, 2H, J = 17.08 Гц, OCH_2O), 5.19 (dd, 1H, H₄), 4.99 і 5.03 (2s, 8H, CH_2 бензилу), 4.49 (d, 1H, J = 4.8 Гц, H₁), 4.29 (t, 1H, J = 7.2 Гц, H_{11a}), 3.73 (m, 1H, H_{11b}), 3.62 (s, 6H, OMe), 3.15 (m, 13H, CH_2N і H₂), 2.96 (m, 3H, CH_2N і H₃), 2.10 (m, 2H, CH_2CO), 1.61-1.68 (m, 6H, CH_2), 1.37 (m, 4H, CH_2).

Стадія 5: Цю очищену тетрабензилоксикарбоніловану сполуку (430 мг) розчиняють у суміші метанолу (20 мл) і CH_2Cl_2 (10 мл). Додають 5 еквівалентів розчину HCl в ізопропанолі. Середовище в присутності 50 мг 10%-го палладію на вугіллі поміщають на 8 год. в атмосферу водню з енергійним перемішуванням. Каталізатор відфільтровують, промивають метанолом і потім фільтрат упарюють. Залишок піддають хроматографії на колонці для препаративної HPLC (Xbridge C18, 10 мкм, OBD, 30×250 мм) з елюванням 5 мМ розчином HCl. Фракції, що містять сполуку, піддають сублімаційному сушінню з одержанням 115 мг білої твердої речовини. Т.пл. = 229 °С. Аналітична чистота: 98,25% (аналітичн. HPLC: Xbridge C8, елювання (15:85) $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}-\text{KHPO}_4$ 6,8 г/л при pH = 4).

^1H -ЯМР (DMSO) δ 8.47 (d, 1H, J = 8.28 Гц, NH), 6.78 (s, 1H, H₅), 6.53 (s, 1H, H₈), 6.23 (s, 2H, H₂, H₆), 6.00 (d, 2H, J = 10.2 Гц, OCH_2O), 5.19 (dd, 1H, J = 7.72 Гц, J' = 4.68 Гц, H₄), 4.49 (d, 1H, J = 4.96 Гц, H₁), 4.29 (t, 1H, J = 7.8 Гц, H_{11a}), 3.75 (t, 1H, J = 9.8 Гц, H_{11b}), 3.62 (s, 6H, OMe), 3.24 (dd, 2H, J = 14.28 Гц, J' = 4.8 Гц, H₂), 2.89-3.00 (m, 15H, H₃ і CH_2N), 2.29 (m, 2H, CH_2CO), 1.88-2.08 (m, 6H, CH_2), 1.73 (m, 4H, CH_2).

Приклад 12: Аналогічно тому, як описано в Прикладі 11, дотримуючись Способу 2 пептидного сполучення, одержують такі сполуки формули 1 (де A = $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, n = 3, 4 або 5): 2, 4, 6, 15, 16, 17, 33, 34, 32, 31, 37, 38, 35, 36, 22, 23, 25, 26, 24, 9, 11, 55 і 56, використовуючи відповідні захищені моноаміни, діаміни, триаміни або тетрааміни, "пришиті", як вказано на Стадії 1 Прикладу 11, Спосіб 2, до етилбромбутирату або етилбромпропіонату. Стадії введення захисту (Стадія 2), омилення (Стадія 3), сполучення (Стадія 4) і видалення захисту (Стадія 5) проводять у такий саме спосіб.

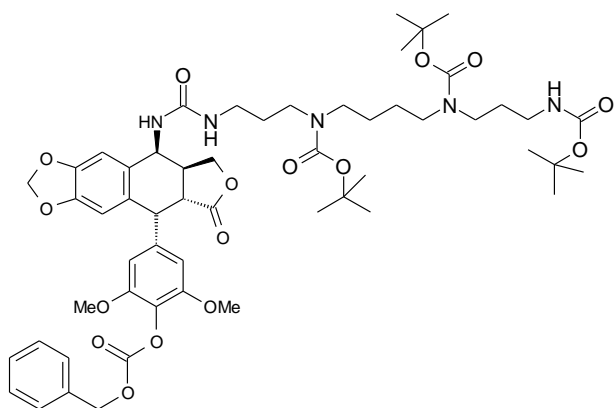
Приклад 13: Одержання 1-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини (Сполука 48)

Стадія 1: Одержання 4β-хлорацетамідо-4'-деметил-4'-бензилоксикарбоніл-4-дезоксиподофілотоксину

19,6 г 4β-хлорацетамідо-4'-деметил-4-дезоксиподофілотоксину формули 4a (X = Cl, n = 1), проміжної сполуки I, отриманої на стадії 1, розчиняють в 400 мл THF, потім додають 10 мл піридину. Далі з перемішуванням при кімнатній температурі додають 6,5 мл бензилхлорформіату, розчиненого в 50 мл THF. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 6 год. Після закінчення реакції розчин вливають в 300 мл 1 н. HCl, потім екстрагують етилацетатом (2×200 мл). Органічні фази сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і упарюють, одержуючи 27,9 г неочищеної проміжної сполуки. TLC (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$): Rf = 0,29. Цю проміжну сполуку використовують безпосередньо на Стадії 2.

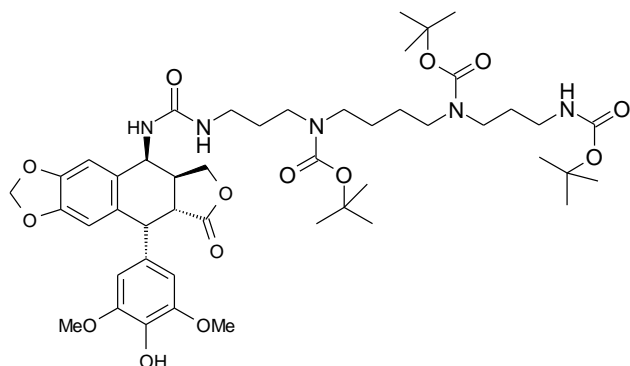
Стадія 2: Одержання 4β-аміно-4'-деметил-4'-бензилоксикарбоніл-4-дезоксиподофілотоксину 27,9 г проміжної сполуки, отриманої на Стадії 1, вище, розчиняють в 120 мл диметилацетаміду, 24 мл оцтової кислоти та 24 мл води. Усе це нагрівають до 80 °С з перемішуванням. На цій стадії додають тіосечовину (4,81 г) і реакційну суміш підтримують при цій температурі протягом 12 год. Після охолодження реакційну суміш повільно вливають у насичений розчин NaHCO_3 (500 мл). Потім екстрагують етилацетатом (200 мл) і органічні фази промивають насиченим розчином NaHCO_3 і потім насиченим розчином NaCl. Органічні фази відокремлюють, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і упарюють. Залишок піддають флеш-хроматографії (градієнт від чистого гептану, CH_2Cl_2 до 90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$), одержуючи 13,8 г 4β-аміно-4'-деметил-4'-бензилоксикарбоніл-4-дезоксиподофілотоксину формули 8. Вихід за 2 стадії = 63%. TLC (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$): Rf 0,55.

Стадія 3: Одержання 1-{3-[4-(3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)-трет-бутоксикарбоніламінобутил]-трет-бутоксикарбоніламінопропіл}-3β-[9-(4-бензилоксикарбонілокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



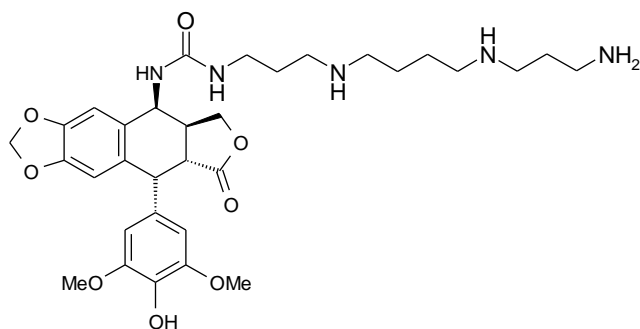
500 мг проміжної сполуки, отриманої на Стадії 2, вище, розчиняють із перемішуванням в 30 мл CH_2Cl_2 разом з 0,13 мл триетиламіну. При перемішуванні при 0 °С в атмосфері азоту додають розчин 100 мг трифосгену в 20 мл CH_2Cl_2 . Після досягнення кімнатної температури по краплях додають розчин 500 мг три-ВOC-сперміну (Tet. 2000, 56, 2449) і 0,13 мл триетиламіну в 20 мл CH_2Cl_2 . Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Потім реакційну суміш виливають у насичений розчин NaHCO_3 і після цього екстрагують, використовуючи CH_2Cl_2 . Органічні фази сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і упарюють. Залишок піддають флеш-хроматографії на SiO_2 (з елюванням від чистого CH_2Cl_2 до суміші 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH), одержуючи 370 мг жовтого масла. Вихід 37%. TLC SiO_2 (CH_2Cl_2 :MeOH 90:10): R_f 0,65. ^1H -ЯМР (DMSO) δ 7.4 (s, 5H, аром. H), 6.81 (s, 1H, H_5), 6.53 (s, 1H, H_8), 6.35 (s, 2H, H_2 , H_6), 5.98 (d, 2H, $J = 7$ Гц, OCH_2O), 5.23 (s, 2H, CH_2Ar), 5.03 (dd, 1H, H_4), 4.60 (d, 1H, $J = 5.2$ Гц, H_1), 4.32 (t, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{11a}), 3.81 (t, 1H, $J = 10$ Гц, H_{11a}), 3.63 (s, 6H, OMe), 2.87 (m, 14H, H_2 , H_3 , CH_2N), 1.56 (m, 2H, CH_2), 1.37 (m, 33H, CH_2 , CH_3).

Стадія 4: Одержання 1-{3-[4-(3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)-трет-бутоксикарбоніламінобутил]-трет-бутоксикарбоніламінопропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



740 мг захищеної (триВOC- і 4'-О-бензилоксикарбонільної) проміжної сполуки, отриманої на Стадії 3 вище, розчиняють із перемішуванням в 20 мл метанолу з 100 мг 10%-го палладію на вугіллі та витримують в атмосфері водню протягом 2 год. з енергійним перемішуванням. Розчин відфільтровують від каталізатора, промивають MeOH і потім упарюють досуха. Залишок піддають флеш-хроматографії на SiO_2 (градієнт від CH_2Cl_2 до 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH), потім препаративній HPLC (X Bridge, OBD, C18, 10 мкм, 30×250 мм) з елюванням від 20:80 CH_3CN : H_2O до 100% CH_3CN включно. Після екстракції фракцій етилацетатом, сушіння над Na_2SO_4 , фільтрування та упарювання одержують 630 мг 1-{3-[4-(3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)-трет-бутоксикарбоніламінобутил]-трет-бутоксикарбоніламінопропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини у вигляді безбарвного масла. Вихід 97%. TLC SiO_2 (90:10:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH): $R_f = 0,58$.

Стадія 5: Одержання 1-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини



630 мг три-ВОС-захищеної проміжної сполуки, згаданої вище, розчиняють в 10 мл НСІ в ізопропанолі (3 М) і потім залишають перемішуватися протягом 6 год. при кімнатній температурі. Середовище упарюють досуха і потім залишок переносять в етанол. Гідрохлорид, що випав в осад, відфільтровують, промивають абсолютним етанолом і етиловим ефіром. Одержують 391 мг солі, тобто вихід становить 78%. TLC SiO₂ (40:40:20 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH): R_f = 0,55. Т.пл. = 166 °С. Чистота по HPLC 97% (аналітична HPLC X Bridge, 15:85 CH₃CN:H₂O; 6,8 г/л KH₂PO₄ - pH = 4, RT = 8,08). ESI-MS, m/z = 628 (M-H⁺). Анал. C₃₂H₄₅N₅O₈·3HCl·4,4H₂O = 813,39, розраховано: C% 52,14, H% 6,56, N% 9,50; знайдено: C% 51,89, H% 5,95, N% 9,58. ¹H-ЯМР (DMSO, D₂O) δ 6.82 (s, 1H, H₅), 6.52 (s, 1H, H₈), 6.24 (s, 2H, H₂, H₆), 5.98 (d, 2H, J = 10 Гц, OCH₂O), 5.01 (d, 1H, J = 4 Гц, H₄), 4.51 (d, 1H, J = 4.8 Гц, H₁), 4.35 (t, 1H, J = 8 Гц, H_{11a}), 3.84-3.94 (m, H_{11a}, H₂O), 3.63 (s, 6H, OMe), 3.17 (m, 3H, H₂, CH₂N), 2.95 (m, 11H, H₃, CH₂N), 1.94 (m, 2H, CH₂), 1.76 (m, 2H, CH₂), 1.68 (m, 2H, CH₂).

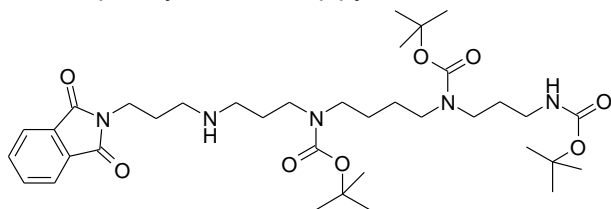
Приклад 14: Аналогічно тому, як описано в Прикладі 13, сполуки 39, 40, 41, 42, 43, 47 і 48 можуть бути отримані відповідно до методики, описаної на Стадії 3, але з використанням відповідних захищених діамінів, триамінів і тетраамінів. Стадії видалення захисту проводять, як описано на Стадії 4 для гідрогенолізу групи Z або як описано на Стадії 5 для відщиплення груп ВОС.

Приклад 15: Сполуки сечовини 44, 45 і 49 одержують відповідно до Прикладу 2 шляхом алкілювання, але використовуючи захищені триаміни або тетрааміни замість диметиламіну та похідне 1-хлоретил-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини (описане в Heterocycles 1994, 39, 361) замість проміжної сполуки III. Стадії видалення захисту проводять так само, як описано в Прикладі 13 на Стадії 4 і Стадії 5.

Приклад 16: Сполуки сечовини 46, 47, 64, 65, 66, 67 і 68 одержують відповідно до методики, описаної на Стадії 3 Прикладу 13, але використовуючи 3-хлорпропілізоціанат, 4-хлорбутилізоціанат, 5-хлорпентілізоціанат (Bull. Soc. Chim. Fr. 1959, 611) замість трифосгену, що приводить до одержання відповідних алкілсечовин. Наступні стадії проводять, як вказано у Прикладі 15.

Приклад 17: Сполуку 50: 1-[3-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно]пропіл]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5а,6,8,8а,9-гексагідрофуру[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовину також одержують відповідно до принципу процесу, викладеного в Прикладі 13, але використовуючи відповідний реагент.

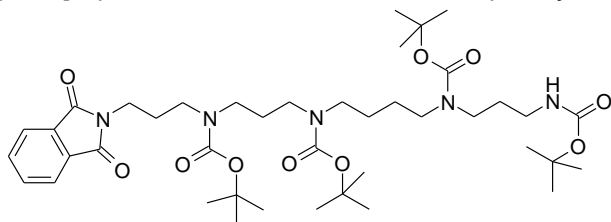
Стадія 1: Одержання (3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)-[4-(трет-бутоксикарбоніл-{3-[3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіламіно]пропіл}аміно)бутил]карбамінової кислоти складного трет-бутилового ефіру



До розчину три-ВОС-сперміну (Tet. 2000, 56, 2449) (6 г; 11,2 ммоль; 1 екв.) в 100 мл ацетонітрилу додають N-(3-бромпропіл)фталімід (3 г; 11,2 ммоль; 1 екв.) і карбонат цезію (7,2 г; 22,4 ммоль; 2 екв.). Середовище кип'яють зі зворотним холодильником з перемішуванням протягом 8 год. Після упарювання його виливають у воду (400 мл) і екстрагують AcOEt (3×200 мл). Органічні фази промивають насиченим водним розчином NaCl, розділяють, сушать над Na₂SO₄ і упарюють. Залишок піддають флеш-хроматографії на SiO₂ і елюють градієнтом від чистого CH₂Cl₂ до суміші CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (80:18:2), одержуючи після упарювання 2,31 г

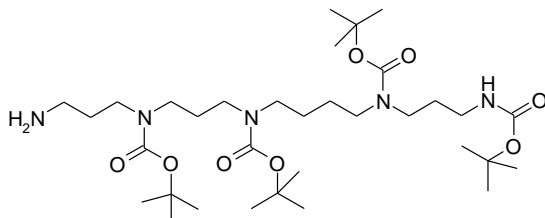
безбарвного масла (вихід 30%). TLC SiO₂ (90:9:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH): R_f = 0,5. MS: m/z = 690 (M-H⁺).

Стадія 2: Одержання [3-(трет-бутоксикарбоніл-{4-[трет-бутоксикарбоніл-(3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)аміно]бутил}аміно)пропіл]-[3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)пропіл]карбамінової кислоти складного трет-бутилового ефіру



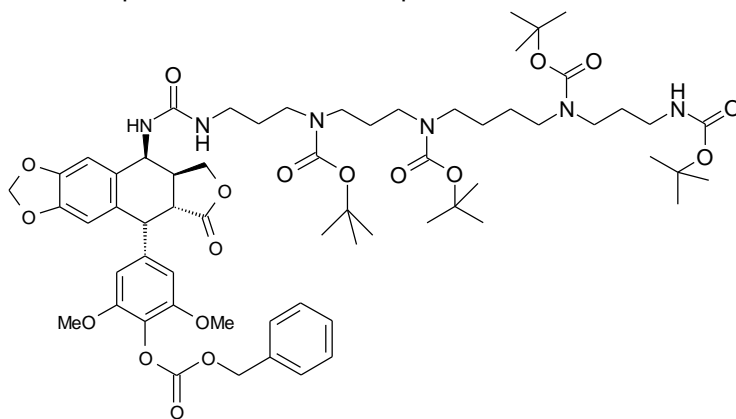
Сполуку, отриману на наведений вище Стадії 1 (2,31 г; 3,3 ммоль; 1 екв.), розчиняють в 50 мл THF з перемішуванням. Потім по краплях при кімнатній температурі додають розчин BOC₂O (0,8 г; 3,7 ммоль; 1,1 екв.) в 10 мл THF. Перемішування продовжують протягом 4 год, потім середовище виливають у воду, екстрагують AcOEt (3×100 мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і упарюють. Залишок піддають флеш-хроматографії із градієнтом від чистого гептану до чистого AcOEt. Після упарювання одержують 1,49 г (вихід 56%).

Стадія 3: Одержання (3-амінопропіл)-[3-(трет-бутоксикарбоніл-{4-[трет-бутоксикарбоніл-(3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)аміно]бутил}аміно)пропіл]-карбамінової кислоти складного трет-бутилового ефіру (амінопропіл-тетра-BOC-сперміну)



Сполуку з наведеної вище Стадії 2 (1,49 г; 1,88 ммоль; 1 екв.) кип'ятять зі зворотним холодильником в 50 мл EtOH у присутності гідразину гідрату (0,5 мл; 16,1 ммоль; 8,5 екв.) протягом 6 год. Охолоджене середовище фільтрують, промивають EtOH і упарюють. Залишок піддають флеш-хроматографії на SiO₂ (градієнт елювання від чистого CH₂Cl₂ до суміші 80:18:2 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH включно). Після упарювання фракцій, що містять чисту сполуку, одержують 1,09 г безбарвного масла (вихід 88%). TLC SiO₂ (90:9:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH): R_f = 0,34. MS: m/z = 660 (M-H⁺).

Стадія 4: Сполучення амінопропіл-тетра-BOC-сперміну з 4β-аміно-4'-деметил-4'-бензилоксикарбоніл-4-дезоксиподофілотоксином

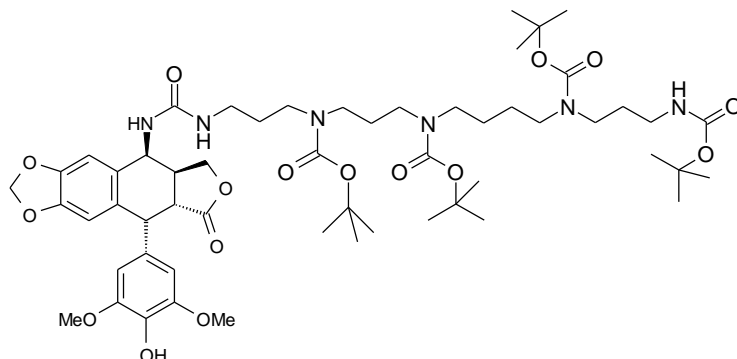


4β-Аміно-4'-деметил-4'-бензилоксикарбоніл-4-дезоксиподофілотоксин, отриманий на Стадії 2 Прикладу 13, (0,88 г; 1,6 ммоль; 1 екв.) розчиняють із перемішуванням в 100 мл CH₃CN разом з 0,23 мл (1,6 ммоль; 1 екв.) триетиламіну та охолоджують до 0 °С. Далі по краплях додають розчин трифосгену (0,17 г; 0,58 ммоль; 0,35 екв.). Потім після досягнення кімнатної температури по краплях додають розчин суміші проміжної сполуки, амінопропіл-тетра-BOC-сперміну, отриманої на наведений вище Стадії 3 (1,09 г; 1,6 ммоль; 1 екв.), і 0,23 мл (1,6 ммоль; 1 екв.) триетиламіну в 30 мл CH₂Cl₂. Після перемішування протягом 3 год. суміш виливають у розчин NaHCO₃ і екстрагують CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органічні фази відокремлюють, сушать над Na₂SO₄,

фільтрують і упарюють, одержуючи залишок, який очищають флеш-хроматографією (градієнт від чистого CH_2Cl_2 до 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH). Після упарювання одержують 1,37 г (68%) захищеного похідного сечовини у вигляді білої піни. TLC SiO_2 (95:5 CH_2Cl_2 :MeOH): R_f = 0,62. Аналітична HPLC: колонка Xbridge C8, 5 мкм, 4,6×250 мм, елюювання 80:20 CH_3CN : H_2O , RRT = 7,7 хв.

5

Стадія 5: Видалення захисту в положенні 4'

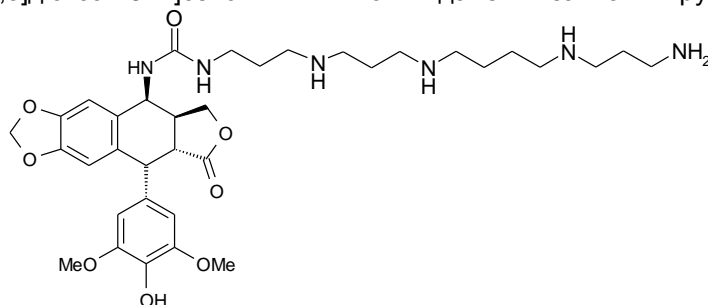


Гідрогенолиз похідного, отриманого на Стадії 4 (1,37 г), проводять, використовуючи 50 мг 10%-го палладію на вугіллі в 100 мл MeOH з енергійним перемішуванням протягом 8 год. Катализатор відфільтровують і фільтрат упарюють досуха. Залишок спочатку очищають флеш-хроматографією на SiO_2 з елююванням градієнтом від чистого гептану до чистого AcOEt , а потім HPLC (X bridge C18, OBD, 30×250 мм) із градієнтом від CH_3CN : H_2O (50:50) до чистого CH_3CN . Одержують 0,95 г (вихід = 78%) сполуки, у якій видалений захист у положенні 4'. TLC SiO_2 (95:5 CH_2Cl_2 :MeOH): R_f = 0,33. Аналітична HPLC: колонка Xbridge C8, 5 мкм, 4,6×250 мм, елюювання 80:20 CH_3CN : H_2O , RRT = 4,7 хв.

10

15

Стадія 6: Одержання 1-[3-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}пропіл]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофурано[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини шляхом видалення захисних груп BOC



20

Сполуку, отриману на наведеній вище Стадії 5 (0,95 г; 0,72 ммоль), розчиняють в 10 мл CH_2Cl_2 у присутності HCl в ізопропанолі (3 М, 10 мл) з перемішуванням протягом 4 год. Отриманий осад відфільтровують і потім промивають Et_2O , одержуючи 0,6 г (94%) білого порошку 1-[3-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}пропіл]-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофурано[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини. Т.пл. = 213 °C. MS: m/z = 685 (M-H+).

25

3. Фармакологічний тест

Приклад 18: Фармакологічні тести in vitro

Використовують тест на цитотоксичність. У ньому вимірюють інгібування клітинного росту на лінії A549 людини (недрібноклітинний рак легені).

30

Пухлинні клітини A549 висівають в 96-лунковий планшет у середовищі RPMI 1640, що не містить фенолового червоного (Seromed), в яке додають 5% фетальної телячої сироватки (100 мкл/лунку; $1,25 \times 10^4$ клітин/мл). Після інкубації протягом 24 год. при 37 °C в інкубаторі з 5% CO_2 середовище заміняють на середовище, що містить тестовану сполуку, потім планшети інкубують протягом наступних 48 год. Вживаність клітин оцінюють, вимірюючи люмінесценцію після видалення осадженням АТФ із середовища з використанням розчину для лізису клітин, розчину люциферази та розчину люциферину, що входять до складу набору ATP-lite-MTM, дотримуючись рекомендацій виробника (Packard, Rungis, France). Кожну експериментальну умову тестували щонайменше три рази в шести повторях.

35

Результати показують, що сполуки за винаходом виявляють сильні цитотоксичні властивості. Інгібуюча концентрація 50 (IC_{50}), яка є концентрацією тестованої сполуки, що

40

забезпечує інгібування клітинної проліферації на 50%, становить, наприклад, для сполуки 21: $IC_{50} = 1,7 \times 10^{-9}$ М, або для сполуки 48: $IC_{50} = 1,2 \times 10^{-8}$ М.

Приклад 19: Фармакологічні тести in vivo

Експериментальна модель пухлини P388. Використовувана модель є моделлю мишачого лейкозу P388 (Tumor Models in Cancer Research. Teicher, B.A. ed., Humana Press Inc., Totowa, N.J. pp. 23-40, 2002), яку підтримують шляхом послідовних інтраперитонеальних трансплантацій на мишах DBA/2 (мишах DBA/2Jico, Charles River), як описано раніше (Classic in vivo cancer models: Three examples of mouse models used in experimental therapeutics. Current Protocols in Pharmacology Unit 5.24: 5.24.1-5.24.16, 2001).

Експеримент проводять відповідно до описаного раніше протоколу (Cancer Chemother. Pharmacol. 1998, 41, 437-447). Він включає імплантування по 10^6 клітин лейкозу P388 на одну мишу гібридним мишам C2DF1 (CD2F1/CrIBR, Charles River, St Aubin-les-Elbeuf, France) внутрішньовенно на нульову добу. Після цього тварин випадково розподіляють у клітки для лікування та контрольні клітки, тестовані сполуки вводять у вигляді одиної ін'єкції інтраперитонеальним шляхом на наступну добу після трансплантації пухлини, на 1-у добу. Потім щодоби здійснюють моніторинг тварин, зважують два рази на тиждень і реєструють деякі клінічні реакції. Коефіцієнт виживаності (survival rate) є параметром, використовуваним для оцінки протипухлинної активності. Збільшення коефіцієнта виживаності визначають як відношення T/C_{survival} (%), яке відповідає: (середнє значення коефіцієнта виживаності для групи, що отримує лікування/середнє значення коефіцієнта виживаності для контрольної групи) $\times 100$. Відношення T/C_{survival} розраховують для кожної дози, і найбільше отримане значення є досягнутим максимальним збільшенням коефіцієнта виживаності (максимальною активністю), яке за визначенням називається оптимальним відношенням T/C_{survival} .

Результати показують, що дані сполуки викликають значне збільшення коефіцієнта виживаності для тварин з лейкозом P388.

Наприклад, сполука 21 із Прикладу 11 демонструє величину оптимального T/C_{survival} , що дорівнює 186%, у дозі 0,16 мг/кг, що вказує на те, що лікування цією сполукою приводить до збільшення коефіцієнта виживаності тварин на 86%. Фактично, відповідно до критеріїв NCI (Національного інституту раку) величина T/C_{survival} вважається істотною, якщо вона перевищує щонайменше 120% (Semin. Oncol. 1981, 8, 349-361).

Відносно зменшення маси тіла тварин, разом з оптимальною активністю сполук, лежить набагато нижче порога токсичності відповідно до критеріїв NCI (Ann. Oncol. 1994, 5, 415-422).

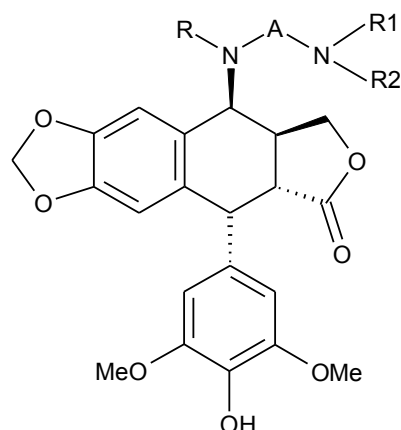
Скорочення

APCI	хімічна іонізація при атмосферному тиску,
BOC	трет-бутилоксикарбоніл,
DMF	диметилформамід,
DMSO	диметилсульфоксид,
ESI	іонізація електророзпилюванням,
HPLC	високоефективна рідинна хроматографія,
Т.пл.	точка плавлення,
MS	мас-спектр,
ЯМР	ядерний магнітний резонанс,
R _f	коефіцієнт утримання,
TBTU	2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафторборат,
THF	тетрагідрофуран,
TLC	тонкошарова хроматографія,
Z	бензилоксикарбоніл.

35

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули 1:



Формула 1

де:

- R позначає водень,
 - 5 - A позначає $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ або $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 2, 3, 4 або 5,
 - R1 позначає H або C_{1-4} алкіл,
 - R2 позначає H, C_{1-4} алкіл або $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_3\text{R}_4$, де m дорівнює 2, 3, 4 або 5,
 - R3 позначає H або C_{1-4} алкіл,
 - R4 позначає H, C_{1-4} алкіл або $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}_5\text{R}_6$, де p дорівнює 2, 3, 4 або 5,
 - 10 - R5 позначає H або C_{1-4} алкіл, i
 - R6 позначає H, C_{1-4} алкіл або $(\text{CH}_2)_q\text{-NH}_2$, де q дорівнює 2, 3, 4 або 5,
- або її фармацевтично прийнятна сіль,
- за винятком сполуки, де A позначає $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$, де обидва R1 і R2 позначають H.
2. Сполука загальної формули 1 за п. 1, у якій R1 і R2 одночасно не позначають H, коли R позначає H, і A позначає $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 2, 3 або 4.
- 15 3. Сполука загальної формули 1 за будь-яким з пп. 1, 2, у якій m дорівнює 3 або 4, p дорівнює 3 або 4, і q дорівнює 3.
4. Сполука загальної формули 1 за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з групи, що складається з:
- 3-[(2-диметиламіноетил)метиламіно]-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід,
- 20 3-диметиламіно-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]пропіонамід,
- 4-диметиламіно-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід,
- 25 5-диметиламінопентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]амід,
- 4-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід,
- 1-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини,
- 30 1-{3-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}пропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини,
- 5-[(2-диметиламіноетил)метиламіно]пентанової кислоти N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]амід,
- 35 4-аміно-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід,
- або її адитивна сіль, утворена неорганічною чи органічною кислотою.
5. Сполука загальної формули 1 за п. 4, вибрана з групи, що складається з:
- 40 4-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}-N-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]бутирамід,
- 1-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини,
- 1-{3-{3-[4-(3-амінопропіламіно)бутиламіно]пропіламіно}пропіл}-3-[9-(4-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-8-оксо-5,5a,6,8,8a,9-гексагідрофуоро[3',4':6,7]нафто[2,3-d][1,3]діоксол-5-іл]сечовини,
- 45 або її адитивна сіль, утворена неорганічною чи органічною кислотою.

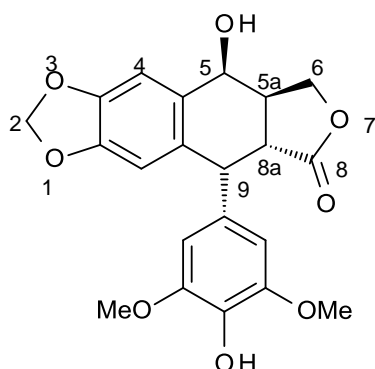
6. Сполука формули 1 за будь-яким з пп. 1-5 для застосування як лікарського засобу.

7. Сполука формули 1 за п. 6 для застосування як лікарського засобу, призначеного для лікування раку та, зокрема, для протиракової терапії несолідних ("рідких") пухлин і солідних пухлин, таких як меланома, колоректальний рак, рак легенів, рак передміхурової залози, рак сечового міхура, рак молочної залози, рак матки, рак стравоходу, рак шлунка, рак підшлункової залози, рак печінки, рак яєчників, лейкоз, зокрема лімфоми та мієломи, рак вуха-горла-носа та рак головного мозку.

8. Застосування сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-5 для виготовлення лікарського засобу, призначеного для протиракової терапії несолідних ("рідких") пухлин і солідних пухлин, таких як меланома, колоректальний рак, рак легенів, рак передміхурової залози, рак сечового міхура, рак молочної залози, рак матки, рак стравоходу, рак шлунка, рак підшлункової залози, рак печінки, рак яєчників, лейкоз, зокрема лімфоми та мієломи, рак вуха-горла-носа та рак головного мозку.

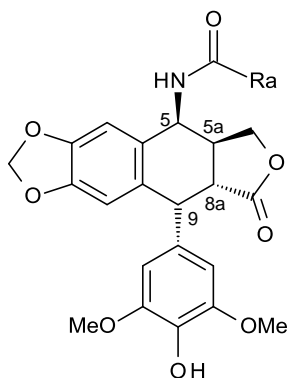
9. Спосіб одержання сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-5, де А позначає $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, і R позначає H, де n такий, як визначено в п. 1, в якому здійснюють нижчеперелічені послідовні стадії, згідно з якими:

(а) проводять реакцію Ріттера між сполукою наведеної нижче формули 3:



Формула 3

і нітрилом формули Ra-CN , де Ra позначає $-(\text{CH}_2)_{n-x}$ або $-\text{CH}=\text{CH}_2$, n дорівнює 3, 4 або 5, і X позначає атом галогену, такий як атом хлору, з одержанням сполуки наведеної нижче формули 4:



Формула 4

(b) проводять реакцію алкілювання між аміном у захищеній формі формули $\text{HNR}_1\text{R}_2\text{a}$, де:

- R1 такий, як визначено в п. 1,

- R2a позначає C_{1-4} алкіл, захисну групу для аміну або $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_3\text{aR}_4\text{a}$, де m такий, як визначено в п. 1,

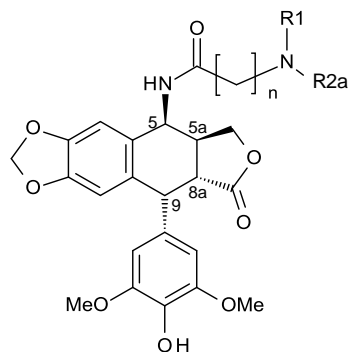
- R3a позначає C_{1-4} алкіл або захисну групу для аміну,

- R4a позначає C_{1-4} алкіл, захисну групу для аміну або $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}_5\text{aR}_6\text{a}$, де p такий, як визначено в п. 1,

- R5a позначає C_{1-4} алкіл або захисну групу для аміну,

- R6a позначає C_{1-4} алкіл, захисну групу для аміну або $(\text{CH}_2)_q\text{-NR}_7\text{aR}_8\text{a}$, де q такий, як визначено в п. 1,

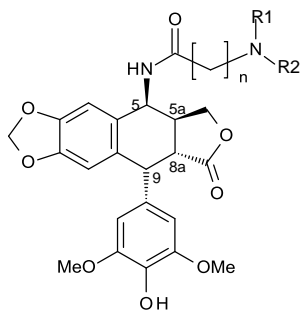
- R7a позначає Н або захисну групу для аміну, і
 - R8a позначає захисну групу для аміну,
- і сполукою формули 4, отриманою на попередній стадії, з одержанням сполуки наведеної нижче формули 5:



5

Формула 5

де R2a такий, як визначено вище, і R1 та n такі, як визначено в п. 1, (с) необов'язково видаляють захист з функціональних аміногруп, захищених захисними групами для аміну, з одержанням сполуки наведеної нижче формули 5a:



10

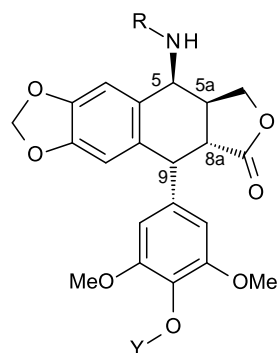
Формула 5a

де R1, R2 і n такі, як визначено в п. 1, і

(d) виділяють сполуку, отриману на попередній стадії, з реакційної суміші.

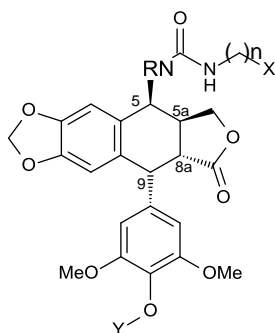
10. Спосіб одержання сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-5, де А позначає $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n$, де n такий, як визначено в п. 1, в якому здійснюють нижчеперелічені послідовні стадії, згідно з якими:

(a) проводять взаємодію сполуки наведеної нижче формули 8:



Формула 8

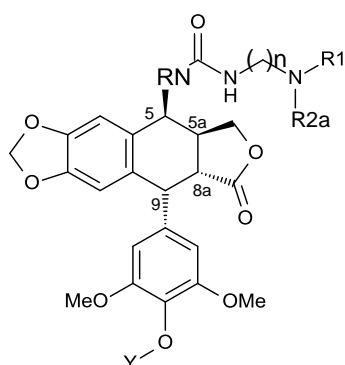
20 де R такий, як визначено в п. 1, і Y позначає захисну групу для гідроксилу, таку як бензилоксикарбоніл, з ізоціанатом формули $\text{O}=\text{C}=\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$, де n такий, як визначено в п. 1, і X позначає атом галогену, такий як атом хлору, з одержанням сполуки наведеної нижче формули 9:



Формула 9

(b) проводять реакцію алкілювання між аміном у захищеній формі формули $\text{HNR}_1\text{R}_{2a}$, як визначено в п. 9,

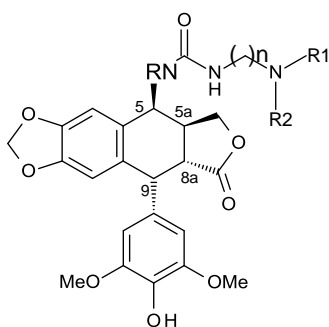
- 5 і сполукою формули 9, отриманою на попередній стадії, з одержанням сполуки наведеної нижче формули 10a:



Формула 10a

де Y такий, як визначено вище, R2a такий, як визначено в п. 12, і R1 та n такі, як визначено в п. 1,

(c) видаляють захист з функціональної фенольної групи і, необов'язково, видаляють захист з функціональних аміногруп, захищених захисними групами для аміну в сполуці формули 10a, отриманій на попередній стадії, з одержанням сполуки наведеної нижче формули 10b:



Формула 10b

де R, R1, R2 і n такі, як визначено в п. 1, і

(d) виділяють сполуку, отриману на попередній стадії, з реакційної суміші.

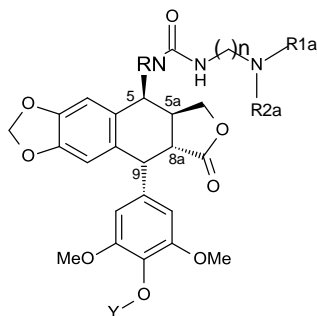
11. Спосіб одержання сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-5, де A позначає $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n$, де n такий, як визначено в п. 1, в якому здійснюють нижчеперелічені послідовні стадії, згідно з якими:

(a) проводять взаємодію сполуки формули 8, як визначено в п. 10, з фосгеном або трифосгеном з одержанням проміжної активованої карбонільованої сполуки,

(b) проводять реакцію алкілювання між аміном у захищеній формі формули $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_1\text{R}_{2a}$, де R1a позначає атом водню, C_{1-4} алкіл або захисну групу для аміну, і R2a такий, як визначено в п. 9, за умови, що R1a не позначає H, коли R2a позначає C_{1-4} алкіл або $(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_3\text{R}_4$,

і проміжною активованою карбоніловою сполукою, отриманою на попередній стадії, з

одержанням сполуки наведеної нижче формули 10с:

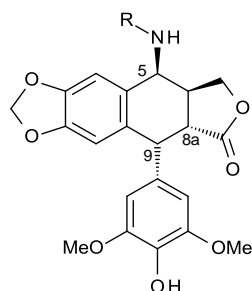


Формула 10с

де R і n такі, як визначено в п. 1, Y такий, як визначено в п. 10, і R1a та R2a такі, як визначено вище,

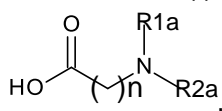
(с) видаляють захист з функціональної фенольної групи та, необов'язково, видаляють захист з функціональних аміногруп, захищених захисними групами для аміну в сполуці формули 10с, отриманій на попередній стадії, з одержанням сполуки формули 10b, як визначено в п. 10, і (d) виділяють сполуку, отриману на попередній стадії, з реакційної суміші.

12. Спосіб одержання сполуки формули 1 за будь-яким з пп. 1-5, де А позначає $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, де n такий, як визначено в п. 1, в якому здійснюють нижчеперелічені послідовні стадії, згідно з якими: (a) проводять пептидне сполучення між сполукою наведеної нижче формули 6:



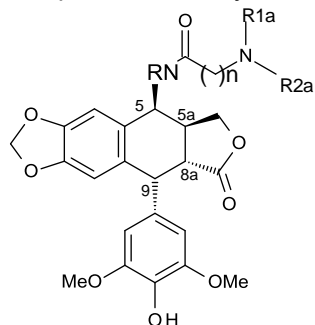
Формула 6

де R такий, як визначено в п. 1, і кислотою наведеної нижче формули 12:



Формула 12

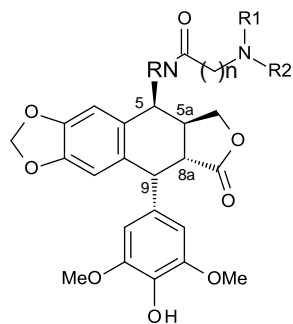
де R1a такий, як визначено в п. 11, і R2a такий, як визначено в п. 9, за умови, що R1a не позначає H, коли R2a позначає C_{1-4} -алкіл або $(\text{CH}_2)_m\text{-NR3aR4a}$, і n такий, як визначено в п. 1, з одержанням сполуки наведеної нижче формули 7b:



Формула 7b

де R1a і R2a такі, як визначено вище, і R та n такі, як визначено в п. 1,

(b) необов'язково, видаляють захист з функціональних аміногруп, захищених захисними групами для аміну, з одержанням сполуки наведеної нижче формули 7:



Формула 7

де R, R1, R2 і n такі, як визначено в п. 1, і

(с) виділяють сполуку, отриману на попередній стадії, з реакційної суміші.

5

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601