



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80409 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/519

A61K 31/5377 (2007.01)

A61P 35/00

A61P 43/00

C07D 491/22 (2007.01)

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

(54) ГЕКСАЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) 20040605013

(22) 25.11.2002

(24) 25.09.2007

(86) РСТ/ЕР02/13216, 25.11.2002

(31) 01128361.1

(32) 30.11.2001

(33) ЕР

(46) 25.09.2007, Бюл. №15, 2007р.

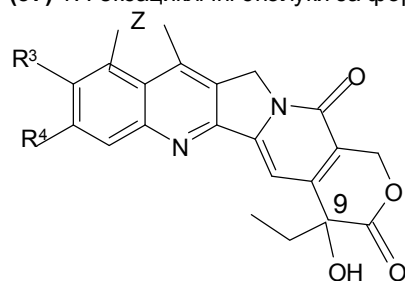
(72) Мурата Такеші, JP, Ніізума Сатоші, JP, Шимма

Нобуо, JP, Суда Хітомі, JP, Цуказакі Масао, JP

(73) ЧУГЕЙ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ, JP

(56) ЕР 0296597 А, 28.12.1988

(57) 1. Гексациклічні сполуки за формулою (1)



(1),

де

Z являє собою -NH-C(=X)-N(R¹)- або -N=C(R²)-N(R¹)-;R¹ являє собою водень;

(C1-C10)алкіл, необов'язково заміщений однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C5)алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C5)алкіламіно, ді-(C1-C5)алкіламіно та (C3-C7)циклоалкілу, гетероциклічного кільця та арилу, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, алкокси, галогену, аміно, моно-(C1-C5)алкіламіно та ді-(C1-C5)алкіламіно;

R² являє собою водень; аміно; (C1-C5)алкіл, (C1-C5)алкокси, (C1-C5)алкілтіо, моно-(C1-C5)алкіламіно, ді-(C1-C5)алкіламіно, що необов'язково заміщені однією - трьома складовими, які незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-

C5)алкокси, гідрокси, галогену, аміно, (C3-C7)циклоалкілу, гетероциклічного кільця або арилу, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, (C1-C5)алкокси, аміно, моно-(C1-C5)алкіламіно або ді-(C1-C5)алкіламіно;

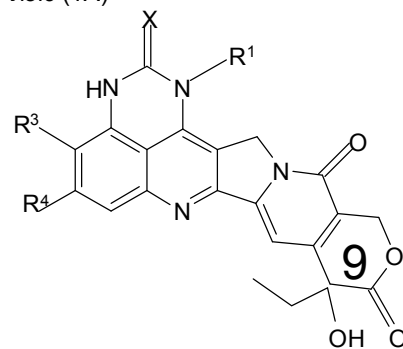
R³ та R⁴ являють собою незалежно водень, галоген або (C1-C5)алкіл; та

X являє собою кисень або сірку;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, де стереохімія положення 9 сполуки за формулою (1) являє собою S-конфігурацію.

3. Сполука за п. 1 або 2, яка представлена формулою (1A)



(1A)

де X являє собою кисень та R¹, R³ та R⁴ є такими, як визначено у п. 1, та її фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за п. 3, де

R¹ являє собою водень; або

(C1-C8)алкіл, необов'язково заміщений однією або трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C3)алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C3)алкіламіно, ді-(C1-C3)алкіламіно, (C3-C7)циклоалкілу, гетероциклічного кільця та арилу, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що

(13) C2

(11) 80409

(19) UA

незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, алкокси та галогену; та R^3 та R^4 являють собою водень.

5. Сполука за п. 4, де R^1 являє собою (C1-C8)алкіл, феніл-(C1-C8)алкіл, гетероцикл-(C1-C8)алкіл, алкоксифеніл-(C1-C8)алкіл або галогенфеніл-(C1-C8)алкіл.

6. Сполука за п. 5, де R^1 являє собою метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил, н-бутил, 1,1-диметилетил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилпропіл, н-пентил, 3-метилбутил, 2-н-гексил, 3,3-диметилбутил, н-гептил, н-октил, бензил, фенетил, 2-(диметиламіно)етил, 2-(4-морфоліно)етил, 3-(диметиламіно)пропіл, 2-(піридин-2-іл)етил, 2-(піридин-3-іл)етил, 2-(4-метоксифеніл)етил, 2-(4-хлорфеніл)етил, 2-(4-фторфеніл)етил або 3-фенілпропіл.

7. Сполука за будь-яким з пп. 3-6, яка вибрана з групи, що складається з:

a) (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлориду,

c) (9S)-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлориду,

d) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

e) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(піридин-2-іл)етил]-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлориду,

f) (9S)-9-етил-1-гептил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

g) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

h) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(піридин-3-іл)етил]-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлориду,

i) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-фенілпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

j) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

k) (9S)-9-етил-1-гексил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

l) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

m) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

n) (9S)-1-бензил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

o) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

p) (9S)-1,9-діетил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

q) (9S)-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

r) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

s) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(1-метилетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону та

t) (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону.

8. Сполука за п. 7, яка вибрана з групи, що складається з:

a) (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

c) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

d) (9S)-9-етил-1-гексил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

e) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

f) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

g) (9S)-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону,

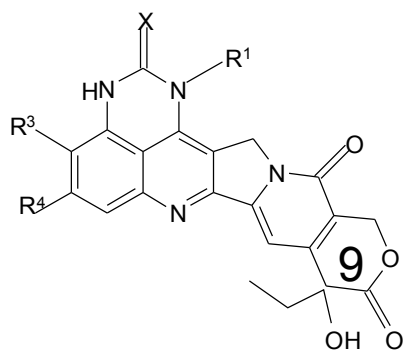
h) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону та

i) (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону.

9. Сполука за п. 1 або 2 за формулою (1A)



(1A),

де X являє собою сірку, та R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у п. 1, та її фармацевтично прийнятні солі.

10. Сполука за п. 9, де

R^1 являє собою водень; (C1-C8)алкіл, необов'язково заміщений однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C3)алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C3)алкіламіно, ді-(C1-C3)алкіламіно, (C3-C7)циклоалкілу, гетероциклічного кільця або арилу, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, алкокси або галогену; та

R^3 та R^4 являють собою водень.

11. Сполука за п. 10, де R^1 являє собою (C1-C8)алкіл або феніл(C1-C8)алкіл.

12. Сполука за п. 11, де R^1 являє собою фенетил, 3-метилбутил або п-пентил.

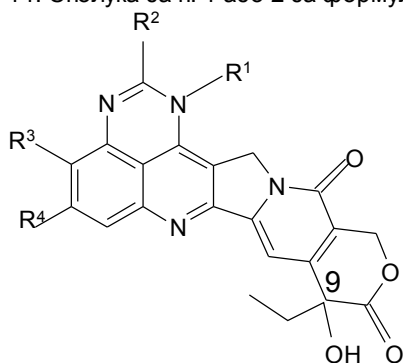
13. Сполука за будь-яким з пп. 9 -12, яка вибрана з групи, що складається з:

а) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-2(3H)-тіон-10,13(9H,15H)-діону,

б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-2(3H)-тіон-10,13(9H,15H)-діону та

с) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-2(3H)-тіон-10,13(9H,15H)-діону.

14. Сполука за п. 1 або 2 за формулою (1B)



(1B),

де R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у п. 1, та її фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука за п. 14, де

R^1 являє собою водень;

(C1-C8)алкіл, який необов'язково заміщений однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з

групи, яка складається з (C1-C3)алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C3)алкіламіно, ді-(C1-C3)алкіламіно, (C3-C7)циклоалкілу, гетероциклічного кільця та арилу, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, алкокси та галогену;

R^2 являє собою водень;

аміно; (C1-C5)алкіл, необов'язково заміщений однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C5)алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C5)алкіламіно, ді-(C1-C5)алкіламіно, (C3-C7)циклоалкілу, гетероциклічного кільця та арилу; (C1-C5)алкілію, (C1-C5)алкокси, моно-(C1-C5)алкіламіно та ді-(C1-C5)алкіламіно;

R^3 являє собою водень або (C1-C3)алкіл; та

R^4 являє собою водень.

16. Сполука за п. 15, де

R^1 являє собою метил, етил, п-пропіл, 1-метилетил, п-бутил, 1,1-диметилетил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилпропіл, п-пентил, 3-метилбутил, 2-п-гексил, 3,3-диметилбутил, п-гептил, п-октил, бензил, фенетил, 2-(диметиламіно)етил, 2-(4-морфоліно)етил, 3-(диметиламіно)пропіл, 2-(піридин-2-іл)етил, 2-(піридин-3-іл)етил, 2-(4-метоксифеніл)етил, 2-(4-хлорфеніл)етил або 2-(4-фторфеніл)етил, 3-фенілпропіл;

R^2 являє собою водень, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, амінометил, (метиламіно)метил, (диметиламіно)метил, хлорметил, трифторметил, феніл, 2-піридил, метокси, етоксид, метилтію, етилтію, метиламіно, бутиламіно або диметиламіно;

R^3 являє собою водень або метил; та

R^4 являє собою водень.

17. Сполука за будь-яким з пп. 14-16, яка вибрана з групи, що складається з:

а) (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлориду,

с) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

д) (9S)-1-бензил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

е) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

ф) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

г) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-фенілпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

з) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

и) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

к) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

- с) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 d) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 е) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 f) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 g) (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 h) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 i) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону та
 j) (9S)-2-амінометил-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону.

19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-18 як активне начало та фармацевтично прийнятний носій.

20. Фармацевтична композиція за п. 19, яка є придатною для перорального або парентерального введення.

21. Застосування сполуки, яку визначено у будь-якому з пп. 1-18, для одержання лікарських засобів.

22. Застосування сполуки, яку визначено у будь-якому з пп. 1-18, для одержання лікарських засобів для лікування розладів, пов'язаних з проліферацією клітин.

23. Застосування сполуки, яку визначено у будь-якому з пп. 1-18, для одержання лікарських засобів для лікування раку.

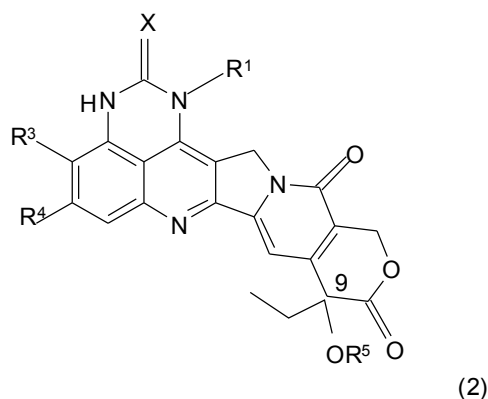
24. Спосіб лікування розладів, пов'язаних з проліферацією клітин, який включає введення пацієнтові, якому це необхідно, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-18.

25. Спосіб за п. 24, де розлад, пов'язаний з проліферацією клітин, є раком.

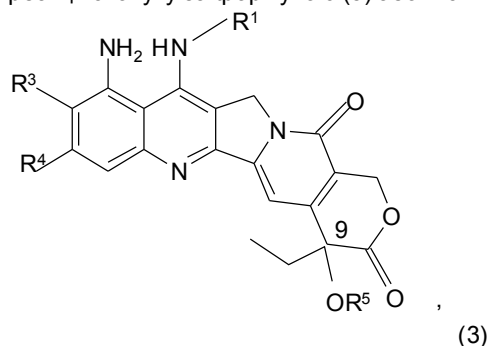
26. Спосіб за п. 25, де рак являє собою тверду пухлину.

27. Спосіб за будь-яким з пп. 24 - 25, де рак являє собою рак прямої кишки, рак легенів, рак грудей, рак шлунку, рак шийки матки та рак сечового міхура.

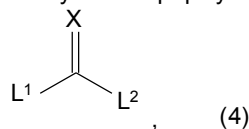
28. Спосіб одержання сполуки за формулою (2)



де R^1 , R^3 , R^4 та X є такими, як визначено у п. 1, та R^5 являє собою (C1-C5)алканол, в якому піддають реакції сполуку за формулою (3) або її сіль

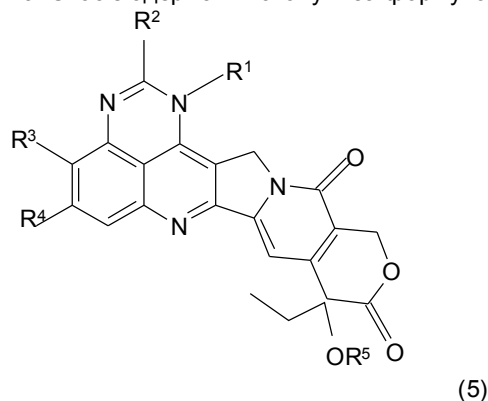


де R^1 , R^3 , R^4 та R^5 є такими, як визначено вище, зі сполукою за формулою (4)

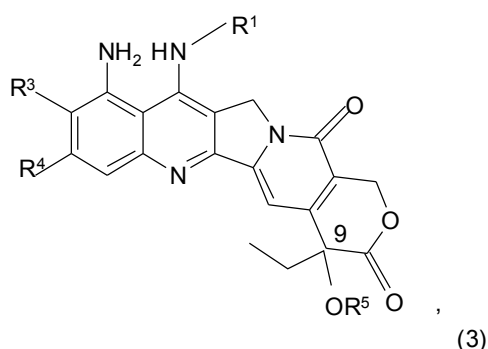


де X являє собою кисень або сірку, та L^1 та L^2 являють собою групи, що вилучаються, у присутності луку.

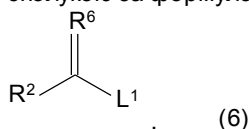
29. Спосіб одержання сполуки за формулою (5)



де R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у п. 1, та R^5 являє собою (C1-C5)алканол, при якому піддають реакції сполуку за формулою (3) або її сіль.

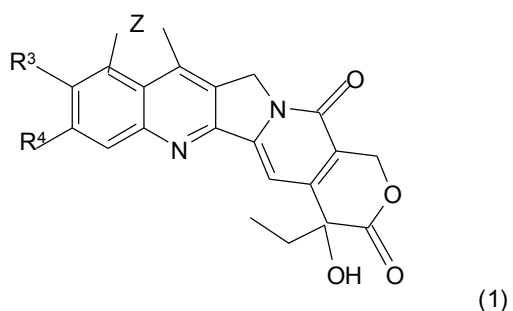


де R^1 , R^3 , R^4 та R^5 є такими, як визначено вище, зі сполукою за формулою (6)

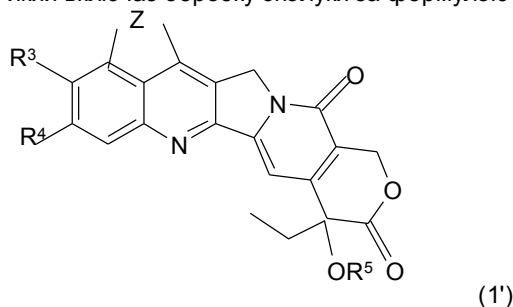


де R^2 є таким, як визначено у п. 1, R^6 являє собою кисень, сірку, $=OR^7$, де R^7 являє собою (C1-C3)алкіл; $=NR^8$, де R^8 являє собою водень, (C1-C3)алкіл, (C1-C3)алканол, алкоксикарбоніл; $=N^+R^9R^{10}$, де R^9 та R^{10} являють собою незалежно (C1-C3)алкіл; або галоген; та L^1 являє собою групу, що вилучається.

30. Спосіб одержання сполуки за формулою (1), як визначено у п. 1, або її фармацевтично прийнятної солі



де Z , R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у п. 1, який включає обробку сполуки за формулою (1')



де Z , R^1 , R^2 та R^4 є такими, як визначено вище; та R^5 являє собою (C1-C5)алканол, шляхом деацитування гіdraзином або його похідним.

31. Сполука, одержана за способом, який визначено у пп. 28-30.

32. Сполука, яку визначено у пп. 1-18, для застосування як лікарського засобу.

33. Сполука, яку визначено у пп. 1-18, для застосування у лікуванні розладів, пов'язаних з проліферацією клітин.

4(8)-етил-4-гідрокси-1Н-пірано[3',4':6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14(4Н,12Н)-діон(камптотецин), пентациклічний алкалоїд, виділений з китайського дерева *Camptotheca acuminata*, вперше відкрили у 1960-х роках Wall та інші як протипухлинний агент [Wall, M. E. та інші, Plant tumor antigens. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibition from *Camptotheca acuminata*. J. Am. Chem. Soc., 88: 3888-3890, 1966]. Цитотоксична активність камптотецину є атрибутом її здатності взаємодіяти з ДНК-топоізомеразою I [Hsiang, Y.-H. et al. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. J. Biol. Chem., 260: 14873-14878, 1985]. ДНК-топоізомераза I являє собою фосфорилований білок, який є необхідним для реплікації, транскрипції та рекомбінації ДНК. Вона утворює ковалентний зворотний комплекс ДНК-топоізомераза I-дволанцюгова ДНК (позначається як розщеплюваний комплекс) та послаблює надспіральну ДНК шляхом розщеплення та знімання з обох одного з двох ланцюгів ДНК [Wang, J. C. DNA topoisomerases. Annu. Rev. Biochem. 54: 665-697, 1985; Champoux, J. J. Mechanistic aspects of type-I topoisomerase. У "DNA topology and its biological effects" pp. 217-242, 1990; Wang, J. C et al.

The role of DNA topoisomerase in recombination and genome stability: A double-edged sword? Cell 62: 403-406, 1990, Muller, M. T. Quantification of eukaryotic topoisomerase reactivity with DNA. Preferential cleavage of supercoiled DNA. Biochim. Biophys. Acta. 824: 263-267, 1985]. Камптотецин оборотно взаємодіє з розщеплюваним комплексом та далі індукує ДНК-розрив одного ланцюга через втручання в етап повторного знімання [Hsiang, Y.-H. et al. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. J. Biol. Chem., 260: 14873-14878, 1985; Porter, S. E. et al. The basis for camptothecin enhancement of DNA breakage by eukaryotic DNA topoisomerase I. Nucleic Acid Res. 17: 8521-8532, 1989]. На відміну від ДНК-топоімерази II, ослаблення ДНК, опосередковане ДНК-топоізомеразою I, виникає незалежно від нуклеотидного кофактору або двовалентних катіонів.

Незважаючи на те, що ДНК-топоізомераза I являє собою повсюдний ензим та присутня протягом усього клітинного циклу, протипроліфераційна активність камптотецину обмежується тільки клінічними випробуваннями, та, здається, період напіврозпаду камптотецину у плазмі є коротким (менше ніж 30 хвилин), при цьому він перетворю-

ється на неактивну форму карбоксилату. Крім того, камптотекін є погано розчинним у воді, та, таким чином, він сам не може застосовуватися у складі для внутрішньовенної ін'єкції. Ряд похідних камптотекіну синтезували з метою поліпшення протипухлинної активності, стійкості лактону у плазмі та/або водорозчинності та їх тестували у клінічних умовах [Gerrits, C. J. H., de Jonge, M. J. et al. Topoisomerase I inhibitors: the relevance of prolonged exposure for clinical development. *Br. J. Cancer*, 76: 952-962, 1997; O'Leary, J. et al. Camptothecins: a review of their development and schedules of administration. *Eur. J. Cancer*, 34: 1500-1508, 1988; Gerderblom, H. A. et al. Oral topoisomerase I inhibitors in adults patients: present and future. *Investig. New Drugs*, 17: 401-415, 1999]. Проте, у наші час тільки два похідні камптотекіну, 7-етил-10-[4-(1-піперидино)-1-піперидино]карбонілоксикамптотекін (іринотекан), який є проліками 7-етил-10-гідроксикамптотекіну [SN-38, EP 0074256], та 9-(диметиламіно)метил-10-гідроксикамптотекін (топотекан), застосовуються у клінічній практиці [Kunimoto, T. et al. Antitumor activity of 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxy-camptothecin, a novel water-soluble derivative of camptothecin, against murine tumors. *Cancer Res.*, 47: 5944-5947, 1987; Kingsbury, W. D. et al. Synthesis of water-soluble (aminoalkyl)camptothecin analogs: inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. *J. Med. Chem.*, 34: 98-107, 1991].

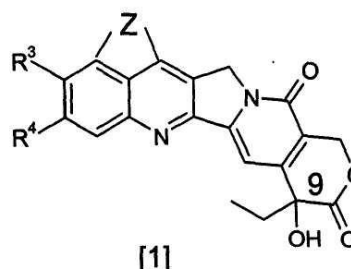
Внаслідок складності 1Нляхів його синтезу, очевидно, існує обмеження для утворення похідних камптотекіну. Як у випадку з іринотеканом або топотеканом, велика більшість аналогів камптотекіну були похідними камптотекіну, які мали замісників на А-кільці або В-кільці незалежно. Такі похідні камптотекіну включають 9-нітрокамптотекін [Pantazis, P. et al. The role of pH and serum albumin in the metabolic conversion of 9-nitrocampthothecin to 9-aminocampthothecin by human hematopoietic and other cells. *Eur. J. Hematol.*, 55: 211-213, 1995; Loos, W. J. et al. Determination of the lactone та lactone plus carboxylate forms of 9-aminocampthothecin in human plasma by sensitive high-performance liquid chromatography with fluorescent detection. *J. Chromatogr. B.*, 694: 435-441, 1997; Blaney, S. M. et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 9-aminocampthothecin (9-AC), irinotecan, and SN-38 in nonhuman primates. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 41: 464-468, 1998], луротекан (Emerson, D. L. et al. In vitro anti-tumor activity of two new seven-substituted water-soluble camptothecin analogues. *Cancer Res.*, 55: 603-609, 1995).

Також повідомлялось, що декілька похідних, таких як (1S,9S)-1-аміно-9-етил-5-фторо-9-гідрокси-4-метил-2,3,9,10,13,15-гексагідро-1H, 12H-бенз[де]пірано[3',4':6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-10,13(9H,15H)-діону метансульфонат (DX-8951f), що має F-кільце над А-та В-кільцем, мають сильну протипухлинну активність як in vitro, так і in vivo [Vey, N. et al. The topoisomerase I inhibitor DX-8951f is active in a severe combined immunodeficient

mouse model of human acute myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.*, 6: 731-736, 2000]. Проте, через обмеження 1Нляхів їх синтезу, F-кільце, що вводиться у певну позицію, обмежується насиченим вуглеводневим ланцюгом без гетероатома, або з гетероатомом, включеним у ланцюг. Отже, все іще існує необхідність відкриття нових 1Нляхів синтезу та нових аналогів камптотекіну з поліпшеною активністю проти 1Нірокового різноманіття пухлинних клітин.

Згідно з цим винаходом визначили, що нові гексациклічні сполуки демонструють протипухлинну активність. Цей винахід стосується цих нових гексациклічних сполук, що мають сильну протипухлинну активність, способу одержання цих сполук, застосування згаданих сполук у медичній терапії, фармацевтичних композицій, що містять згадані сполуки, та способів одержання нових гексациклічних сполук.

Предметом цього винаходу є гексациклічні сполуки за формулою [1]



де Z являє собою -NH-C(=X)-N(R¹)- або -N=C(R²)-N(R¹)-; R¹ являє собою водень;

(C1-C10) алкіл, необов'язково заміщений однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C5) алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C5) алкіламіно, ди-(C1-C5) алкіламіно та (C3-C7) циклоалкілу, гетероциклічного кільця та арилу, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, алкокси, галогену, аміно, мономі-(C5) алкіламіно та ди-(C1-C5) алкіламіно;

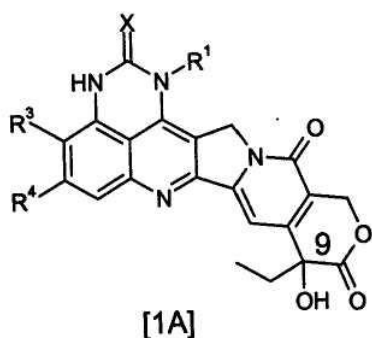
R² являє собою водень; аміно; (C1-C5) алкіл, (C1-C5) алкокси, (C1-C5) алкілтіо, моно-(C1-C5) алкіламіно, ди-(C1-C5) алкіламіно, що необов'язково заміщені однією - трьома складовими, що вибрані з групи, яка складається з (C1-C5) алкокси, гідрокси, галогену, аміно, (C3-C7) циклоалкілу, гетероциклічного кільця або арил, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, (C1-C5) алкокси, аміно, моно-(C1-C5) алкіламіно або ди-(C1-C5) алкіламіно;

R³ та R⁴ являють собою незалежно водень, галоген або (C1-C5) алкіл; та

X являє собою кисень або сірку;

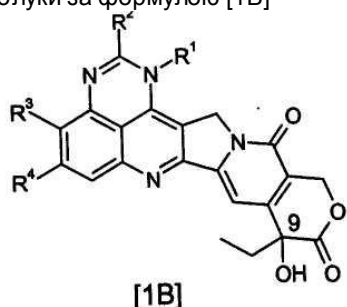
та їх фармацевтично прийнятні солі.

Більш специфічно, предметом цього винаходу є гексациклічні сполуки за формулою [1A]



де X являє собою кисень та R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у пункті 1, та їх фармацевтично прийнятні солі.

Іншим предметом цього винаходу є гексациклічні сполуки за формулою [1B]



де R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у пункті 1, та їх фармацевтично прийнятні солі.

Іншим предметом цього винаходу є фармацевтична композиція, яка містить вищезгадані сполуки, та застосування цих сполук у медичній терапії, особливо у лікуванні пухлин.

Іще наступним предметом цього винаходу є спосіб одержання вищезгаданих гексациклічних сполук.

Якщо не вказано інше, наступні визначення призначені для ілюстрування та визначення значення та обсягу різних термінів, які застосовуються тут для опису винаходу.

Термін "алкіл" позначає пряму або розгалужену одновалентну насичену аліфатичну вуглеводневу групу. "(C1-C10) алкіл" позначає прямий ланцюг або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 10, переважно від 1 до 8 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, тер-бутіл, сек-бутіл, пентил, 1-метилбутіл, 2-метилбутіл, 3-метилбутіл, 1,1-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,2-диметилбутіл, 2,3-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл тощо. Більш переважно бутіл, ізобутіл, 3-метилбутіл, пентил тощо. "(C1-C5) алкіл" переважно позначає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, тер-бутіл, сек-бутіл, пентил, 1-метилбутіл, 2-метилбутіл, 3-метилбутіл тощо. Більш переважно метил, етил, пропіл тощо.

Термін "алкокси" позначає групу $-O-R'$, де R' являє собою алкілну групу, як визначено вище. "(C1-C5) алкокси" переважно позначає метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси,

іриети-бутокси, пентокси, 3-метилбутокси, 2,2-диметилпропокси тощо.

Термін "гідрокси" позначає групу $HO-$.

Термін "галоген" позначає фтор, хлор, бром та йод.

Термін "аміно" позначає групу $-NEt$ та включає аміногрупи, захищені групою, відомою у галузі як форміл, ацетил, тритил, трет-бутоксикарбоніл, бензил, бензилоксикарбоніл тощо. Переважно, він позначає $-NH_2$.

Термін "моно-алкіламіно" позначає групу $-NH-R'$, де R' являє собою алкілну групу, як визначено вище, та включає аміногрупи, захищені групою, відомою у галузі як форміл, ацетил, тритил, трет-бутоксикарбоніл, бензил, бензилоксикарбоніл тощо. Термін "моно-(C1-C5) алкіламіно" переважно позначає N-метиламіно, N-етиламіно, N-пропіламіно, N-ізопропіламіно, N-бутиламіно, N-(1-метилпропіл)аміно, M-(2-метилпропіл)аміно, N-пентиламіно тощо. Більш переважно N-етиламіно, N-пропіламіно, N-бутиламіно тощо.

Термін "ді-алкіламіно" позначає групу $-NR'R''$, де R' та R'' являють собою (незалежно один від одного) алкілну групу, як визначено вище. "Ди-(C1-C5) алкіламіно" переважно позначає N, N-диметиламіно, N, N-діетиламіно, N, N-дипропіламіно, N,N-діізопропіламіно, N,N-дипропіламіно, N-метил-N-етиламіно, N-метил-N-пропіламіно тощо. Більш переважно N,N-диметиламіно, N,N-діетиламіно.

Термін "(C3-C7) циклоалкіл" позначає 3- - 7-членне кільце, яке не містить будь-яких гетероатомів у кільці. "Циклоалкіл" переважно позначає циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо. Більш переважно циклопентил та циклогексил.

Термін "гетероциклічне кільце" позначає 3- - 10-членне кільце, яке містить один або більше гетероатомів, які вибрані з N, S або O, переважно оксазоліл, тіазоліл, 4,5-дигідро-оксазоліл, 4,5-дигідро-тіазоліл, фурил, піроліл, тієніл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піролідиніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофурил, морфолініл, піперидил, піперазиніл, 1-метилпіперазиніл тощо. Більш переважно імідазоліл, піридил, морфолініл та піролідініл.

Термін "арил" позначає ароматичну карбоциклічну групу, тобто ароматичне або частково ароматичне 3- - 10-членне кільце, наприклад, феніл, нафтил або тетрагідронафтил, переважно феніл або нафтил, та найбільш переважно феніл.

Термін "(C1-C5) алкілтіо" позначає групу $R'-S-$, де R' являє собою (C1-C5) алкіл, як визначено вище, переважно метил, етил, пропіл, ізопропіл тощо. Більш переважно метил та етил.

У цьому винаході вираз "необов'язково заміщений" позначає, що заміщення може виникнути на одному - трьох положеннях, переважно на одному положенні, та що, коли інше не вказано, замісники незалежно вибрані із перелічених варіантів вибору.

Термін "фармацевтично прийнятний", такий як "фармацевтично прийнятний носій, наповнювач, проліки тощо", позначає фармакологічну прийнят-

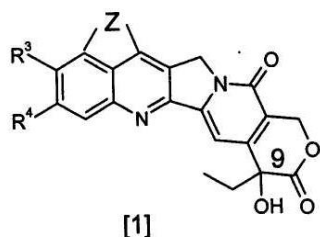
ність та суттєву нетоксичність для суб'єкта, якому вводитьься певна сполука.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" по-значає звичайні кислотно-адитивні солі або луго-адитивні солі, які зберігають біологічну ефективність та властивості гексациклічних сполук за формулою (1), та утворюються з придатних нетоксичних органічних або неорганічних кислот або органічних або неорганічних лугів. Кислотно-адитивні солі включають ті солі, що походять з неорганічних кислот, таких як соляна кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, фосфорна кислота та азотна кислота, та ті солі, що походять з органічних кислот, таких як р-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, метансульфонова кислота, щавлева кислота, буриштинова кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, молочна кислота, фумарова кислота тощо. Луго-адитивні солі включають ті, що походять з калію, натрію, амонію та четвертинного гідроксиду амонію, такого як, наприклад, гідроксид тетраметиламонію.

У вищезгаданих визначеннях переважні варіанти здійснення R^1 являють собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, пентил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 4-метилпентил, 3,3-диметилбутил, гептил, 2-метоксиетил, 2-етоксиетил, 2-пропоксилетил, 3-метоксипропіл, 4-метоксибутил, 2-гідроксиетил, 3-гідроксипропіл, 4-гідроксибутил, 5-гідроксипентил, 2-фторетил, 3-фторпропіл, 4-фторбутил, 2-хлоретил, 3-хлорпропіл, 4-хлорбутил, 2-(диметиламіно)етил, 3-(диметиламіно)пропіл, 2-(циклогексил)етил, 2-(4-морфоліно)етил, 2-(піролідіно)етил, 2-(піперидино)етил, 2-(4-метилпіперазино)етил, 2-(піридин-2-іл)етил, 2-(піридин-3-іл)етил, 2-(імідазол-1-іл)етил, бензил, фенетил, 2-(1-нафтил)етил, 3-фенілпропіл, 2-(4-фторфеніл)етил, 2-(4-хлорфеніл)етил, 2-(4-метоксифеніл)етил, 2-(4-гідроксифеніл)етил, 2-[4-(диметиламіно)феніл]етил, 2-(3,4-метилендіоксифеніл)етил тощо. Більш переважно метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, пентил, 3-метилбутил, гексил, 3,3-диметилбутил, гептил, 2-гідроксиетил, 3-гідроксипропіл, 2-(диметиламіно)етил, 3-(диметиламіно)пропіл, 2-(4-морфоліно)етил, 2-(піридин-2-іл)етил, 2-(піридин-3-іл)етил, бензил, фенетил, 3-фенілпропіл, 2-(4-фторфеніл)етил, 2-(4-хлорфеніл)етил, 2-(4-метоксифеніл)етил тощо.

Переважні варіанти здійснення R^2 являють собою водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, пентил, гідроксиметил, метоксиметил, ацетоксиметил, амінометил, (метиламіно)метил, (диметиламіно)метил, фторметил, хлорметил, трифторметил, феніл, піридин-2-іл, метокси, етокси, метилтіо, етилтіо, аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, бутиламіно, диметиламіно, діетиламіно тощо, та Більш переважно водень, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, амінометил, хлорметил, трифторметил, метокси, метилтіо, етилтіо, метиламіно, бутиламіно та диметиламіно.

Більш докладно, цей винахід стосується гексациклічних сполук за формулою [1]



де Z являє собою $-NH-C(=X)-N(R^1)-$ або $-N=C(R^2)-N(R^1)-$;

R^1 являє собою водень;

(C1-C10) алкіл, необов'язково заміщений однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C5) алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C5) алкіламіно, ди-(C1-C5) алкіламіно та (C3-C7) циклоалкілу, гетероциклічного кільця та арилу, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, алкокси, галогену, аміно, моно-(C1-C5) алкіламіно та ди-(C1-C5) алкіламіно;

R^2 являє собою водень; аміно; (C1-C5) алкіл, (C1-C5) алкокси, (C1-C5) алкілтіо, моно-(C1-C5) алкіламіно, ди-(C1-C5) алкіламіно, що необов'язково заміщені однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C5) алкокси, гідрокси, галогену, аміно, (C3-C7) циклоалкілу, гетероциклічного кільця або арил, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, (C1-C5) алкокси, аміно, моно-(C1-C5) алкіламіно або ди-(C1-C5) алкіламіно;

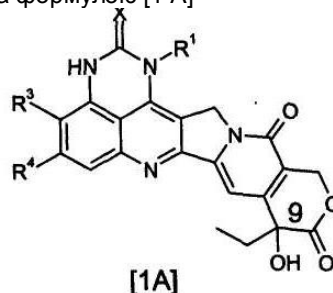
R^3 та R^4 являють собою незалежно водень, галоген або (C1-C5) алкіл; та

X являє собою кисень або сірку;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

У переважному варіанті здійснення цього винаходу стереохімія положення 9 сполуки за формулою [1] являє собою S-конфігурацію.

Переважні сполуки цього винаходу - це сполуки за формулою [1 A]



де X являє собою водень, а R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у пункті 1, та їх фармацевтично прийнятні солі. Винахід переважно стосується сполук за формулою [1A], де R^1 являє собою водень; або (C1-C8) алкіл, необов'язково заміщений однією або трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C3) алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C3) алкіламіно, ди-(C1-C3) алкіламіно, (C3-C7) циклоалкілу, гетероциклічного кільця та арилу, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома скла-

довими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідроксидів, алкоксидів та галогенів; та R³ та R⁴ являють собою водень. Ще Більш переважно, R¹ у сполуках за формулою [1A] являє собою (C1-C8)алкіл, феніл-(C1-C8) алкіл, гетероциклічне кільце-(C1-C8)алкіл, алкоксифеніл(C1-C8)алкіл або галогенфеніл(C1-C8)алкіл, та найбільш переважно R¹ у сполуках за формулою [1A] являє собою метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил, н-бутил, 1,1-диметилетил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилпропіл, н-пентил, 3-метилбутил, 2-н-гексил, 3,3-диметилбутил, н-гептил, н-октил, бензил, фенетил, 2-(диметиламіно)етил, 2-(4-морфоліно)етил, 3-(диметиламіно)пропіл, 2-(піридин-2-іл)етил, 2-(піридин-3-іл)етил, 2-(4-метоксифеніл)етил, 2-(4-хлорфеніл)етил, 2-(4-фторфеніл)етил або 3-фенілпропіл. Прикладами цих сполук є

а) (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1Н, 12Н-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-триону гідрохлорид,

с) (9S)-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-9-етил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-триону гідрохлорид,

д) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

е) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(піридин-2-іл)етил]-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-триону гідрохлорид,

ф) (9S)-9-етил-1-гептил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

г) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пропіл-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

h) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(піридин-3-іл)етил]-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-10 триону гідрохлорид,

і) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-фенілпропіл)-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

ж) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

к) (9S)-9-етил-1-гексил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

л) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

м) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

н) (9S)-1-бензил-9-етил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

о) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

р) (9S)-1,9-діетил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

q) (9S)-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

г) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

с) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(1-метилетил)-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион, та

t) (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2Д0,13(3Н,9Н,15Н)-трион.

Найбільш переважними сполуками є

а) (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

с) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

д) (9S)-9-етил-1-гексил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

е) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

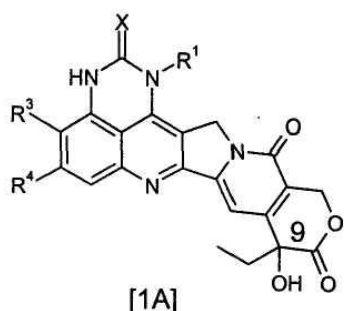
ф) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2Д0,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

г) (9S)-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион,

h) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион, та

і) (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-трион.

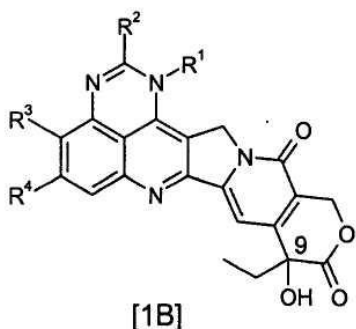
В іншому переважному варіанті здійснення винахід стосується сполук, як визначено вище, які представлені формулою [1A]



де X являє собою сірку, а R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у пункті 1, та їх фармацевтично прийнятні солі. Переважно, винахід стосується сполук за формулою [1A], де R^1 являє собою водень або (C1-C8) алкіл, необов'язково заміщений однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C3) алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C3) алкіламіно, ди-(C1-C3) алкіламіно, (C3-C7) циклоалкілу, гетероциклічного кільця або арилу, де арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, алкокси або галогену; та R^3 та R^4 являють собою водень. Більш переважно R^1 являє собою феніл або (C1-C8) алкіл та найбільш переважно R^1 являє собою феніл, 3-метилбутил або п-пентил. Прикладами цих сполук є

- a) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-2(3H)-тіон-10,13(9H,15H)-діон,
- b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-2(3H)-тіон-10,13(9H,15H)-діон, та
- c) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-ae]хіназолін-2(3H)-тіон-10,13(9H,15H)-діон.

Інший варіант здійснення цього винаходу стосується сполук за формулою [1B]



де R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у пункті 1, та їх фармацевтично прийнятні солі. Переважними є сполуки, як визначено вище, де R^1 являє собою водень або (C1-C8) алкіл, який необов'язково заміщений однією - трьома складовими, які незалежно вибрані з групи, що складається з (C1-C3) алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C3) алкіламіно, ди-(C1-C3) алкіламіно, (C3-C7) циклоалкілу, гетероциклічного кільця та арилу, де

арильне кільце необов'язково заміщене однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з гідрокси, алкокси та галогену; R^2 являє собою водень; аміно або (C1-C5) алкіл, необов'язково заміщений однією - трьома складовими, що незалежно вибрані з групи, яка складається з (C1-C5) алкокси, гідрокси, галогену, аміно, моно-(C1-C5) алкіламіно, ди-(C1-C5) алкіламіно, (C3-C7) циклоалкілу, гетероциклічного кільця та арилу; (C1-C5) алкіліто; (C1-C5) алкокси; моно-(C1-C5) алкіламіно та ди-(C1-C5) алкіламіно; R^3 являє собою водень або (C1-C3) алкіл, та R^4 являє собою водень. Більш переважними є сполуки за формулою [1B], як описано вище, де R^1 являє собою метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил, п-бутил, 1,1-диметилетил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилпропіл, н-пентил, 3-метилбутил, 2-гексил, 3,3-диметилбутил, н-гептил, п-октил, бензил, фенетил, 2-(диметиламіно)етил, 2-(4-морфоліно)етил, 3-(диметиламіно)пропіл, 2-(піридин-2-іл)етил, 2-(піридин-3-іл)етил, 2-(4-метоксифеніл)етил, 2-(4-хлорфеніл)етил або 2-(4-фторфеніл)етил, 3-фенілпропіл; R^2 являє собою водень, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, амінометил, (метиламіно)метил, (диметиламіно)метил, хлорметил, трифторметил, феніл, 2-піридил, метокси, етокси, метилтіо, етилтіо, метиламіно, бутиламіно або диметиламіно; R^3 являє собою водень або метил, та R^4 являє собою водень. Переважну сполуку можна обрати з групи, яка складається з:

- a) (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1H, 12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H, 15H)-діону,
- b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1H, 12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлориду,
- c) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
- d) (9S)-1-бензил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
- e) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
- f) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
- g) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-фенілпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H, 15H)-діону,
- h) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
- i) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
- j) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 к) (9S)-9-етил-1-гептил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[Г,2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 л) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 м) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 н) (9S)-9-етил-1-гексил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 о) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 п) (9S)-1,9-діетил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 г) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-метоксибеніл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 р) (9S)-1-[2-(4-хлорбеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 с) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторбеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 т) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторбеніл)етил]-9-гідрокси-2-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 у) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(1-метилетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 в) (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 w) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-піраноP'^iб'^iіндолізиноC1'^iб'^iпіридо^^Д-сієіхіназолін-ІОЛЗСРНЛЗЩ-діону,
 х) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 y) (9S)-9-етил-9-гідрокси-4-метил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 z) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-гідроксиетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 aa) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-гідроксиетил)-2-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

bb) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 cc) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 dd) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-2-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 ee) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 ff) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 gg) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 hh) (9S)-2-хлорметил-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 ii) (9S)-2-амінометил-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 jj) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-2-трифторметил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 kk) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-2-метилтіо-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 11) (9S)-9-етил-2-етилтіо-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 mm) (9S)-2-(диметиламіно)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлориду, та
 nn) (9S)-2-(бутиламіно)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлориду.
 Більш переважно, сполуки можна обирати з групи, яка складається з:
 а) (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,
 с) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7"]індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

d) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H, 15H)-діону,

е) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

г) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

г) (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

h) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону,

i) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H, 15H)-діону, та

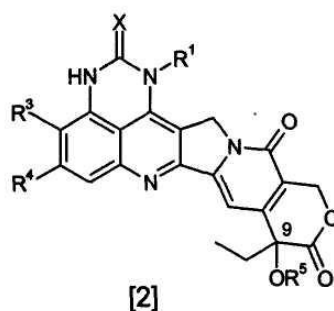
j) (9S)-2-амінометил-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону.

Крім того, серед сполук за формулою (1A) та (1B), ті сполуки, у яких асиметричний вуглець у положенні 9 має конфігурацію S, є переважними з точки зору медичної активності.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які включають сполуку, які описано вище, яка є активним початком, та фармацевтично прийнятний носій, особливо ті композиції, які є придатними для перорального або парентерального введення.

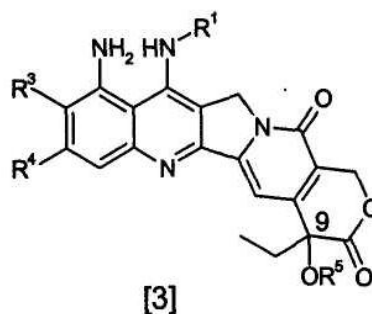
Далі винахід стосується застосування сполуки, яку описано вище, для одержання лікарських засобів, особливо для лікування розладів, пов'язаних з проліферацією клітин, та/або раку, наприклад, раку прямої кишки, раку легенів, раку грудей, раку шлунку, раку шийки матки та раку сечового міхура. Цей винахід також стосується способу лікування розладів, пов'язаних з проліферацією клітин, наприклад, раку, при цьому спосіб включає введення пацієнтові, якому це необхідно, терапевтично ефективної кількості сполуки, яка описана вище. Спосіб є особливо корисним для лікування твердих пухлин та раку, такого як рак прямої кишки, рак легенів, рак грудей, рак шлунку, рак шийки матки та рак сечового міхура.

Винахід також пропонує спосіб одержання сполуки за формулою [2]



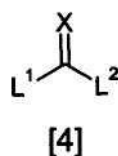
[2]

де R^1 , R^3 , R^4 та X є такими, як визначено вище, та R^5 являє собою (C1-C5) алканол, який включає реакцію сполуки за формулою [3]



[3]

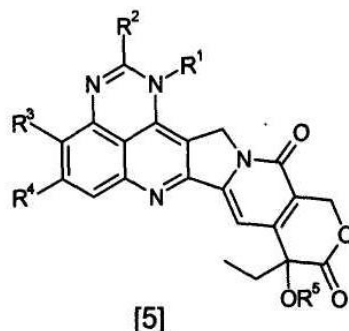
або її солі де R^1 , R^3 , R^4 та R^5 є такими, як визначено вище, зі сполукою за формулою [4]



[4]

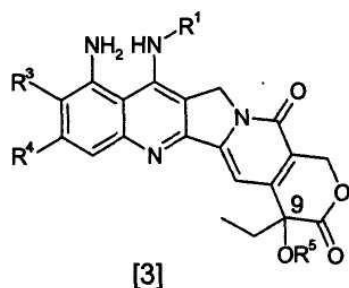
де X являє собою кисень або сірку, а L^1 та L^2 являють собою групи, що незалежно вилучаються, такі як галоген, (C1-C3)алкокси, необов'язково заміщені одним - трьома галогеном(-ами), фенілокси, необов'язково заміщений нітрогрупою, сукцинімідилокси або імідазолом, у присутності луку.

Інший спосіб винаходу стосується способу одержання сполуки за формулою [5]

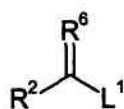


[5]

де R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено вище, та R^5 являє собою (C1-C5) алканоїл, який включає реакцію сполуки за формулою [3]

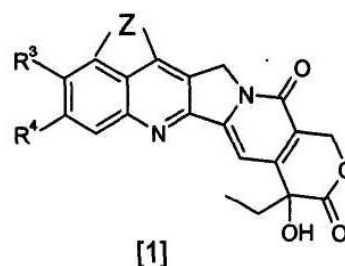


або її солі
де R^1 , R^3 , R^4 та R^5 є такими, як визначено вище, зі сполукою за формулою [6]

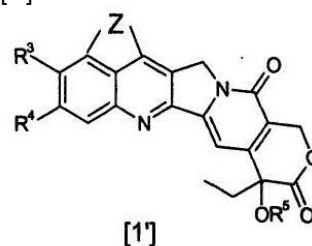


де R^2 є таким, як визначено вище; R^6 являє собою кисень; сірку; $=N^+R^8$, де R^7 являє собою (C1-C3) алкіл; $=NR^8$, де R^8 являє собою водень, (C1-C3) алкіл, (C1-C3) алканоїл, алкоксикарбоніл; $=N^+R^9R^{10}$, де R^9 та R^{10} являють собою незалежно (C1-C3) алкіл; або галоген; та L^1 являє собою групу, що вилучається, таку як галоген, гідрокси, (C1-C3)алкокси, необов'язково заміщений одним - трьома галогеном(-ами), фенілокси, необов'язково заміщений нітрогрупою, сукциніміділокси або імідазол.

Винахід також стосується способу одержання сполуки за формулою [1], як визначено вище, або її фармацевтично прийнятної солі



де Z , R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено у пункті 1, який включає обробку сполуки за формулою [1']

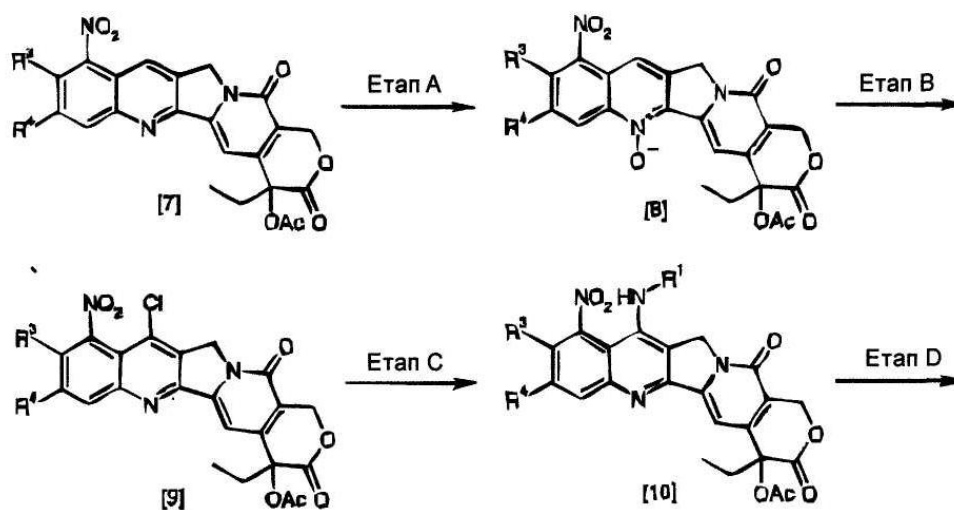


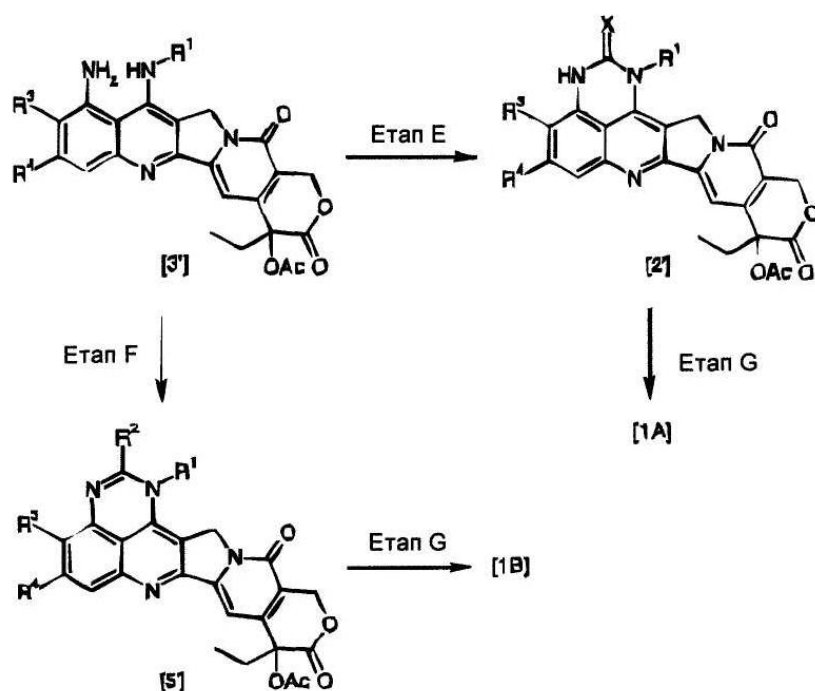
де Z , R^1 , R^2 та R^4 є такими, як визначено вище; та R^5 являє собою (C1-C5) алканоїл, шляхом деацитування гіdraзином або його похідними.

Винахід включає також ті сполуки, які одержано за способом, описаним вище, а також стосується сполук формули [1] для застосування як лікарського засобу, особливо при лікуванні розладів, пов'язаних з проліферацією клітин.

Наступна Схема 1 показує одержання гексациклічних сполук за формулами [1], [1A] та [1B]. У наступній Схемі 1 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та X позначають те ж саме, що і для гексациклічних сполук, описаних вище.

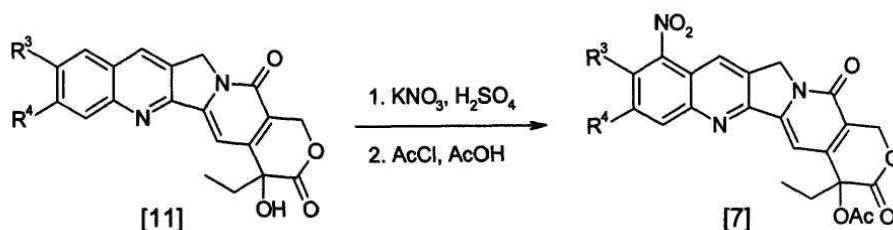
Схема 1





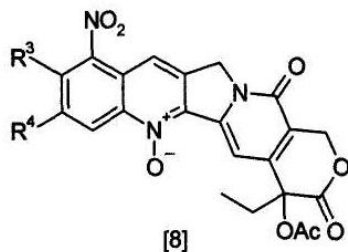
Початкові сполуки за формулою [7] є відомими сполуками, або їх можна одержати за способами, відомими у галузі. Для прикладу, (20S)-9-нітрокаммпотецину 20-ацетат одержують за спосо-

бами, про які повідомляється у M. C Wani et al. [J. Med. Chem. 1986, 29,2358] або у F. H. Hausheer et al. [WO 9835940].



Далі стисло описуються умови реакції вищезгаданих Етапів А, В, С, D, E, F та G.

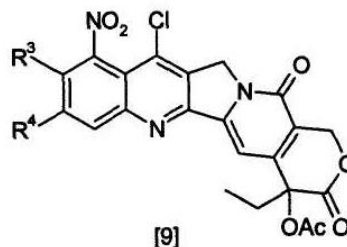
Етап А: Окиснення сполуки за формулою [7] для одержання сполуки за формулою [8]



Окиснення на вищезгаданому Етапі А переважно виконують придатним окиснювальним агентом у придатному розчиннику. Придатними окиснювальними агентами є пероксид водню, такий як водний пероксид водню та комплекс пероксиду водню-карбаміду, перкарбонова кислота, така як пероцтова кислота, пербензойна кислота або m-хлорпербензойна кислота тощо, а придатним розчинником є оцтова кислота, тетрагідрофуран, хло-

роформ, дихлорметан тощо. Звичайно, окиснення здійснюють при температурі від 0 до 100°C протягом 1-10 годин.

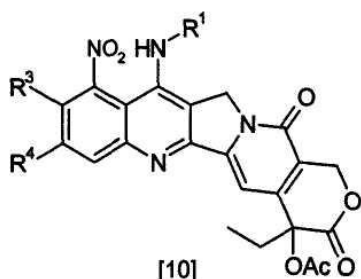
Етап В: Хлорування сполуки за формулою [8] для одержання сполуки за формулою [9]



Хлорування на вищезгаданому Етапі В переважно виконують придатним хлорувальним реагентом у придатному розчиннику. Придатними хлорувальними реагентами є фосфорилхлорид, тіонілхлорид, оксалілхлорид, реагент Вільсмейєра тощо, із застосуванням N,N-диметилформафідіу як каталізатора або розчинника. Придатними розчинниками є хлороформ, дихлорметан тощо, а також

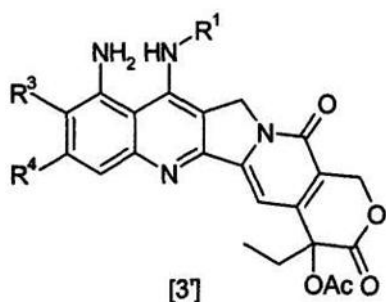
N,N-диметилформамід, як згадувалося вище. Звичайно, реакцію здійснюють при температурі від 0 до 80°C протягом 1-15 годин.

Етап С: Приєднання аміну R^1-NH_2 до сполуки за формулою (9) для одержання сполуки за формулою [10]



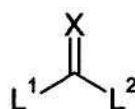
Приєднання на вищезгаданому Етапі С переважно виконують у придатному органічному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, хлороформ, N,N-диметилформамід, тощо при температурі від кімнатної температури до 120°C протягом періоду від 15 хвилин до 1 дня.

Етап D: Відновлення сполуки за формулою [10] для одержання сполуки за формулою [3']



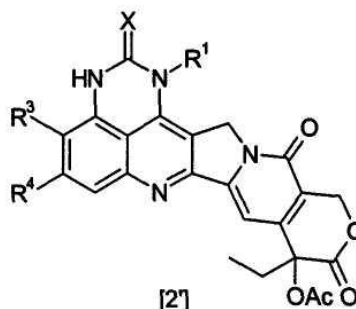
Реакцію на вищезгаданому Етапі D здійснюють відновлювальним агентом у придатному розчиннику у присутності придатного каталізатора. Придатними відновлювальними агентами є молекулярний водень або джерело водню, таке як циклогексиден, мурашина кислота, форміат амонію тощо. Придатними розчинниками є, наприклад, метанол, етанол, етилацетат, N,N-диметилформамід, 1,4-діоксан та вода з або без органічної або неорганічної кислоти, такої як 1-10 N водна соляна кислота, сульфенова кислота, фосфенова кислота, азотна кислота, оцтова кислота, трифторооцтова кислота. Придатними каталізаторами є перехідні метали, такі як паладій, платина, нікель, та звичайно є 5-10% паладію на вуглеці та оксид платини. Звичайно реакцію виконують при температурі від 0 до 100°C при тиску від 1 до 100 атмосфер протягом періоду від 15 хвилин до 1 дня. Реакцію Етапу D також здійснюють з сіллю елементарного металу або низьковалентного металу, такого як цинк, залізо та SnCb, у придатному розчиннику, такому як водна соляна кислота та метанолова соляна кислота, при температурі від 0 до 100°C протягом періоду від 15 хвилин до 1 дня.

Етап E: Реакція сполуки за формулою [3'] зі сполукою за формулою [4]



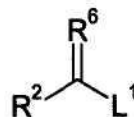
[4]

де L^1 та L^2 являють собою (необов'язково пі3Ні) групи, що вилучаються, наприклад, галоген, (C1-C3) алкокси, необов'язково заміщений одним - трьома галогенами, фенілокси, необов'язково заміщений нітрогрупою, сукцинімідилокси або імідазол, для одержання сполуки за формулою [2']



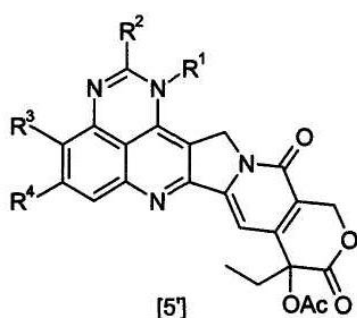
Реакцію на вищезгаданому Етапі E переважно здійснюють придатним реагентом за формулою [7] та придатним лугом у придатному розчиннику. Придатні луги є звичайно триалкіламінами, такими як триетиламін та діізопропілетиламін, ароматичними амінами, такими як піридин та лутидини, та неорганічними основами, такими як карбонат натрію та бікарбонат натрію. Придатними розчинниками є хлороформ, дихлорметан, ацетонітрил, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід тощо. Реакцію здійснюють звичайно при температурі від 20 до 100°C протягом періоду від 5 хвилин до декількох днів. Звичайними реагентами за формулою (10) є фосген, дифосген, трифосген, тіофосген, карбонілдіімідазол, тіокарбонілдіімідазол, фенілхлорформат, етилхлорформат, дифенілкарбонат тощо.

Етап F: Реакція сполуки за формулою [3'] зі сполукою за формулою [6]



[6]

де R^2 є таким, як визначено вище; R^6 являє собою кисень; сірку; $(OR^7)_2$, де R^7 являє собою (C1-C5) алкіл; групу $=NR^8$, де R^8 являє собою водень, (C1-C5) алкіл, (C1-C5) алканол або (C1-C5) алкоксикарбоніл; $=N^+R^9R^{10}$, де R^9 та R^{10} являють собою незалежно (C1-C5) алкіл; або галоген, а L^1 являє собою групу, що вилучається, таку як галоген, гідрокси, (C1-C3) алкокси, необов'язково заміщений одним - трьома галогеном(-ами), фенілокси, необов'язково заміщений нітрогрупою, сукцинімідилокси або імідазол, для здержання сполуки за формулою [5']



Реакцію на вищезгаданому Етапі F переважно здійснюють придатним реагентом за формулою [6] та придатним лугом або кислотними каталізаторами у придатному розчиннику. Придатними лугами є звичайно луги триалкіламіну, такі як триетиламін та діізопропілетиламін, луги ароматичних амінів, такі як піридин та лутидини, та неорганічні луги, такі як карбонат натрію та бікарбонат натрію. Придатними кислотними каталізаторами є звичайно неорганічні кислоти, такі як соляна кислота, сульфенова кислота та азотна кислота, органічні кислоти, такі як оцтова кислота, трифторооцтова кислота, метансульфенова кислота та p-толуолсульфенова кислота, та кислоти Л'юїса, такі як трифторид бору, тетрахлорид титану та тетрахлорид олова тощо. Придатними розчинниками є

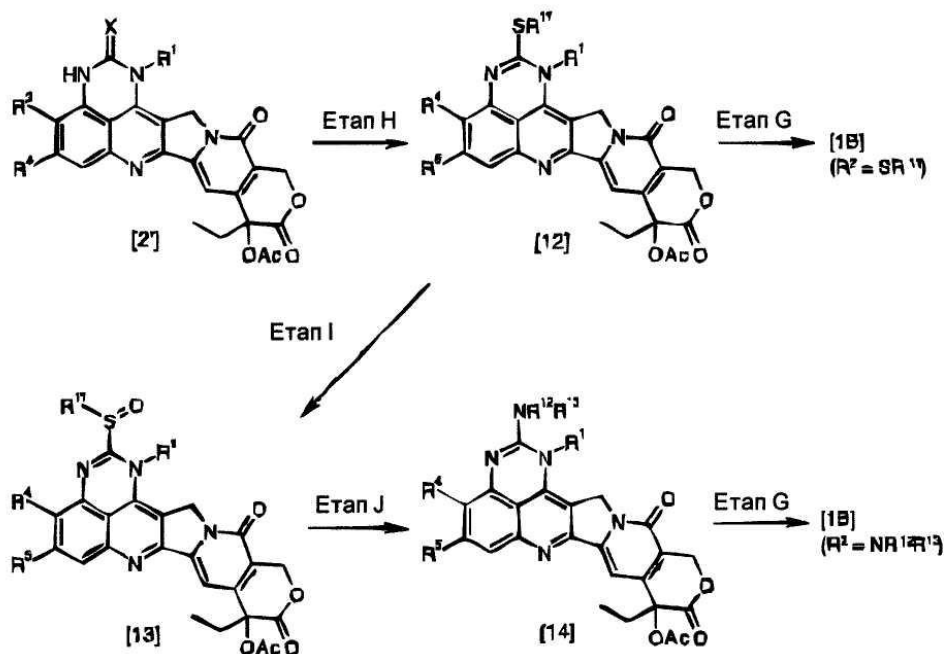
хлороформ, дихлорметан, ацетонітрил, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід тощо. Реакцію виконують звичайно при температурі від -20°C до 100°C протягом періоду від 15 хвилин до декількох днів.

Етап G: Реакція (деацетилювання) сполуки за формулою [2'] або [5'] гідрaziном для одержання гексациклічної сполуки за формулою [1A] або [1B]

Реакцію на вищезгаданому Етапі G переважно здійснюють гідрaziном у придатному розчиннику та при придатній температурі. Придатним розчинником є звичайно метанол, етанол, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид та вода тощо. Реакцію виконують звичайно при температурі від -20 до 100°C протягом періоду від 15 хвилин до декількох днів.

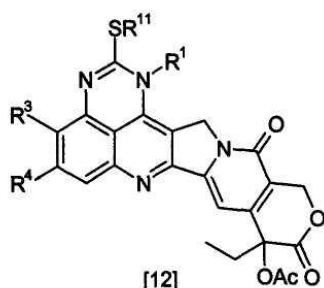
Крім того, гексациклічні сполуки за формулою [1B] можна одержати альтернативно зі сполуки [2'] за способами, продемонстрованими на наступній Схемі 2. У наступній Схемі 2 R² являє собою (C1-C5) алкілтіоаміно, моно-(C1-C5) алкіламіно або ди-(C1-C5) алкіламіно, X являє собою сірку; R¹, R³ та R⁴ по3начають те ж саме, що і для гексациклічних сполук за формулою [1B]; R¹¹ являє собою (C1-C5) алкіл; та R¹² та R¹³ являють собою незалежно водень або (C1-C5) алкіл.

Схема 2



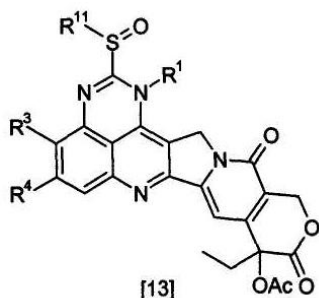
Умови реакції на вищезгаданих Етапах H, I та J також стисло описуються далі. Етап H: Алкілювання сполуки за формулою [2'] алкілювальним

реагентом для одержання сполуки за формулою [12]



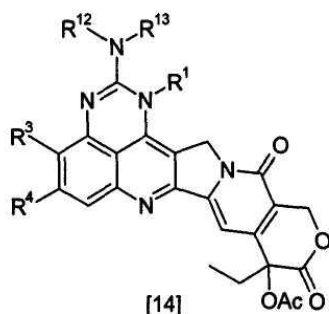
Алкилювання на вищезгаданому Етапі Н переважно здійснюють придатним алкилювальним реагентом у присутності розчинника. Придатними алкилювальними реагентами є алкілгаліди, алкілсульфонати та діалкілсульфати, такі як алкілйодид, алкілбромід, алкіл-р-толуолсульфонат, алкілметансульфонат та діалкілсульфат тощо. Придатними розчинниками є тетрагідрофуран, хлороформ, дихлорметан тощо. Звичайно реакцію здійснюють при температурі від 0 до 100°C протягом періоду від 0,1 до 10 годин.

Етап І: Окиснення сполуки за формулою [12] для одержання сполуки за формулою [13]



Окиснення на вищезгаданому Етапі І переважно здійснюють придатним окиснювальним агентом у придатному розчиннику. Придатними окиснювальними агентами є пероксид, такий як водний пероксид водню та комплекс пероксиду водню-карбаміду, перкарбонів кислоти, такі як пероцтова кислота, пербензойна кислота або 1Н-хлорпербензойна кислота, та персульфати, такі як OXONE® (DuPont, USA), а придатними розчинниками є оцтова кислота, тетрагідрофуран, хлороформ, дихлорметан тощо. Звичайно окиснення здійснюють при температурі від 0 до 100°C протягом 1-10 годин.

Етап J: Приєднання аміну за формулою HNR¹²R¹³ до сполуки за формулою [13] для одержання сполуки за формулою [14]



Реакцію на вищезгаданому Етапі J переважно здійснюють з придатним аміном HNR¹²R¹³ у придатному розчиннику. Придатними амінами HNR¹²R¹³ є аміак, первинні аміни та вторинні аміни, переважно моно- та ди-(C1-C5) алкіламіни, такі як моно- та диметиламін, моно- та діетиламін, моно- та дипропіламін, та моно- та дибутиламін тощо. Реакцію здійснюють у придатному розчиннику, такому як оцтова кислота, тетрагідрофуран, хлороформ, дихлорметан тощо. Звичайно реакції здійснюють при температурі від 0 до 100°C протягом періоду від 1 до 10 годин.

Гексациклічні сполуки цього винаходу можна необов'язково перетворювати на форму фізіологічно прийнятної солі, наприклад, солі лужного металу або солі лужноземельного металу, шляхом застосування гідроксиду цих металів, або, коли така сполука є лужною сполукою, такою, що вона має аміногрупу або подібне, її можна перетворювати на неорганічну або органічну сіль, застосовуючи неорганічну кислоту, таку як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота тощо, або органічну кислоту, таку як мураїнова кислота, оцтова кислота, метансульфонова кислота тощо.

Виробництво фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей гексациклічних сполук за формулою [1] можна здійснювати шляхом обробки вільного лугу гексациклічної сполуки за формулою [1] кислотою за, по суті, звичайними способами солеутворення. Прикладами терапевтично прийнятих кислот, корисних у вищезгаданому процесі, є неорганічні кислоти (наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота) та органічні кислоти (наприклад, щавлева кислота, оцтова кислота, мураїнова кислота, трифторооцтова кислота, maleїнова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, саліцилова кислота, сорбінова кислота, молочна кислота, метансульфонова кислота). Крім того, гексациклічні сполуки за формулою [1] можна перетворити на гідрати або сольвати та їх солі, використовуючи різнні способи, відомі фахівцям у галузі.

Гексациклічні сполуки цього винаходу є корисними для лікування раку. Отже, цей винахід включає застосування вищезгаданих сполук для одержання лікарських засобів для лікування раку та відповідних фармацевтичних композицій, які включають гексациклічну сполуку, яку визначено вище, та фармацевтично прийнятний носій.

Гексациклічні сполуки цього винаходу є ефективними в інгібуванні або запобіганні росту пухлин у передракових та ракових клітинах та є корисними для лікування раку, що утворює тверді пухлини, особливо раку прямої кишки, раку легенів, раку грудей, раку шлунку, раку шийки матки та раку сечового міхура. Гексациклічні сполуки цього винаходу можна застосовувати для лікування таких пухлин, для уповільнення розвитку таких пухлин та для запобігання збільшенню кількості пухлин.

Протиракову терапевтичну активність гексациклічних сполук цього винаходу можна продемонструвати, застосовуючи різнні стандартні аналізи *in vitro*. Відомо, що такі аналізи, які описано нижче та

у прикладах, вказують на протиракову активність, та їх застосовують як аналізи у терапії раку. Гексациклічні сполуки цього винаходу мають структуру, проілюстровану формулою [1], та протиракову активність, що визначається будь-яким стандартним аналізом, зокрема аналізами на апоптоз. Гексациклічні сполуки цього винаходу є особливо ефективними для індукування апоптозу у ракових клітинах, викликаючи смерть клітин. Отже, гексациклічні сполуки цього винаходу мають бажану активність, якщо сполуки примушують ракові клітини вмирати, коли клітини зазнають впливу гексациклічних сполук цього винаходу. Ракові клітини для аналізів (наприклад, клітини раку грудей, легенів, прямої кишки тощо) легко отримати із сховищ клітин, таких як Американська колекція типових культур (ATCC), або фахівці можуть їх виділити з ракових пацієнтів. Тип раку, проти якого гексациклічні сполуки цього винаходу є найбільш ефективними, визначають за типом клітин, що застосовуються в аналізах.

Ракові клітини, вирощені у культурі, можна інкубувати зі специфічною сполукою, та зміни у життєздатності клітин можна визначити, наприклад, за допомогою барвників, які вибірково забарвлюють мертві клітини, або шляхом вимірювання оптичної густини (O.D.). Якщо загинуло більш ніж 10% клітин, тоді сполука є активною в індуванні апоптозу. Сполуки можуть не прямо вбивати клітини (клітинна токсичність), але можуть модулювати певні внутрішньоклітинні або зовнішньоклітинні події, які спричиняють апоптоз. Протиракову активність сполук цього винаходу можна також визначити за допомогою аналізів, які оцінюють вплив сполук на клітинний ріст та диференціацію. Інгібування клітинного росту можна визначити шляхом додавання сполуки, яку розглядають, до ракових клітин у культурі з барвниками або радіоактивними попередниками, та шляхом рахування клітин під мікроскопом, сцинтиляційного рахування або шляхом вимірювання оптичної густини з метою визначення, чи зросла кількість клітин протягом періоду інкубації. Якщо кількість клітин не зросла, ріст уповільнився, тоді вважають, що сполука має терапевтичну активність. Подібно до цього, застосовуючи відомі способи, можна визначити пропорцію клітин, які стали диференційованими після додавання сполуки тесту (тобто, шляхом вимірювання опти-

чного бурсту у клітинах HL-60, індикатора диференціації, за допомогою NBT (нітроблакитний тетразолій). Якщо диференціювалося 10% або більше клітин, тоді вважають, що сполука має терапевтичну активність.

Аналіз антипроліфераційної активності здійснювали наступним способом. Єдину суспензію пухлинних клітин інокулювали у 96-лунковий мікропланет з послідовним розведенням. Потім тестовий планет інкубували в оточенні 5% CO₂ при 37°C протягом 4 днів (2-3x10³ клітин/лунка). Ступінь клітинного росту у моношарі вимірювали, застосовуючи WST-8 (Dojindo, Japan). значення IC₅₀ ліків проти пухлинних клітин підраховували як концентрацію ліків, що виробляють 50%-ву оптичну густину контрольного росту. Результати представлено у наступній Таблиці 1.

Показники протипухлинної активності гексациклічних сполук за формулами [1A] та [1B] проти росту *in vitro* пухлинних клітинних ліній людини, HCT116 та DLD-1 раку прямої кишки (CRC), та QG56 та NCI-H460 недрібноклітинного раку легенів (NSCLC) наведено у Таблиці 1. Ці клітинні лінії є комерційно доступними у Американській колекції типових культур (ATCC).

У Таблиці 1

Сполука А позначає (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(9H,9H, 15H)-трион.

Сполука В позначає (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон.

Сполука D позначає (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон.

Сполука Е позначає (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метил-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон.

Сполука F позначає (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон.

SN-38 позначає 7-етил-10-гідроксикамптотетин.

Таблиця 1

Аналіз антипроліфераційної активності (IC₅₀ у нМ)

Сполука	HCT116 (рак прямої кишки)	DLD-1 (рак прямої кишки)	QG56 (недрібноклітинний рак легенів)	NCI-H460 (недрібноклітинний рак легенів)
Сполука А	1,9	11	7,1	6,5
Сполука В	6,1	23	7,7	7,0
Сполука D	5,1	15	17	10
Сполука Е	4,5	15	15	7,9
Сполука F	3,1	12	7,4	4,8
SN-38 (Контрольна)	6,9	53	27	21

Для клінічного застосування гексациклічні сполуки за формулою [1], їхні проліки або сіль, утво-

рену з них, тощо, можна вводити самостійно, але звичайно вони будуть вводитися у фармацевтич-

ній суміші, виготовленій відповідно до певного застосування та мети, якої бажано досягти, шляхом змішування з наповнювачем, зв'язувальним агентом, мастильним агентом, розщеплювальним агентом, матеріалом покриття, емульгатором, суспендувальним агентом, розчинником, стабілізатором, активатором абсорбції та/або мажевою основою. Суміш можна застосовувати для перорального введення, введення шляхом ін'єкції, ректального або місцевого введення.

Більш докладно, як згадувалося раніше, лікарські засоби, що містять сполуку за формулою [1] або її проліки, є також предметом цього винаходу поряд із способом одержання таких лікарських засобів, при цьому спосіб включає введення однієї або більше сполук за формулою [1] та, якщо бажано, однієї або більше терапевтично цінних речовин у галенову форму введення.

Фармацевтичні композиції можна вводити перорально, наприклад, у формі таблеток, таблеток з покриттям, драже, твердих або м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Введення можна також здійснювати ректально, наприклад, застосовуючи супозиторії, місцево або крізьшкірно, наприклад, застосовуючи мазі, креми, гелі або розчини, або парентерально, наприклад, застосовуючи розчини для ін'єкцій.

Для одержання таблеток, таблеток з покриттям, драже або твердих желатинових капсул гексациклічні сполуки цього винаходу можна змішати з фармацевтично інертними, неорганічними або органічними наповнювачами (фармацевтично прийнятними носіями). Приклади придатних наповнювачів для таблеток, драже або твердих желатинових капсул включають лактозу, кукурудзяний крохмаль або їхні похідні, тальк або стеаринову кислоту або її солі. Придатні наповнювачі для застосування з м'якими желатиновими капсулами включають, наприклад, рослинні олії, віск, жири, напівтверді або рідкі поліоли тощо. Залежно від природи активних інгредієнтів, може, однак, статися так, що жодного наповнювача взагалі не потребується для м'яких желатинових капсул. Придатні наповнювачі для одержання розчинів та сиропів включають, наприклад, воду, поліоли, цукрозу, інвертний цукор та глюкозу. Придатні наповнювачі для розчинів для ін'єкцій включають, наприклад, воду, спирти, поліоли, гліцерин та рослинні олії. Придатні наповнювачі для супозиторіїв та для місцевого або крізьшкірного застосування включають, наприклад, природні або затверділі олії, віск, жири та напівтверді або рідкі поліоли.

Фармацевтичні композиції також можуть містити консерванти, солюбілізуювальні агенти, стабілізатори, зволожувачі, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, агенти для покриття або антиоксиданти. Вони можуть також містити іще інші терапевтично цінні речовини.

Взагалі, фармацевтичний склад для перорального введення може бути у вигляді гранул, таблеток, таблеток з цукровим покриттям, капсули, пілюлі, суспензії або емульсії, а для парентеральної ін'єкції, наприклад, внутрішньовенної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції, його можна

застосовувати у формі стерильного водного розчину, який може містити інші речовини, наприклад, солі або глюкозу, щоб зробити розчин ізотонічним. Протипухлинний агент можна також вводити у формі ректальних або піхвових супозиторіїв, або його можна застосовувати місцево у формі лосьйону, розчину, крему, мазі або присипки.

Рівень щоденної дози гексациклічних сполук цього винаходу становить від 5 до 2000 мг/м², коли їх вводять або пероральним способом, або парентеральним способом. Отже, таблетки або капсули можуть містити від 5 до 1000 мг активної сполуки для єдиного введення, або їх можна вводити по дві або більше за один раз, якщо це є доречним. У будь-якому випадку, дійсна доза може залежати від ваги та реакції певного пацієнта.

Наступні приклади ілюструють переважні способи одержання гексациклічних сполук цього винаходу, при цьому вони не призначені обмежувати обсяг цього винаходу.

Приклади

Базовий приклад 1

Одержання (20RS)-10-метил-9-нітрокамптотецину 20-ацетату

(20RS)-10-Метилкамптотецин (18,1 мг, 0,05 ммоль) розчинили у сірчаній кислоті (0,2 мл) та до розчину додали нітрат калію (6,1 мг, 0,06 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі суміш вилили у воду та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар концентрували при зниженому тиску, внаслідок чого отримали (20RS)-10-метил-9-нітрокамптотецин (18,1 мг, 89%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (270 мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,75-2,00 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 5,28 (с, 2H), 5,44 (с, 2H), 6,56 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,94 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H); MS (ES) m/z 408 (M⁺+1).

(20RS)-10-метил-9-нітрокамптотецин (15,9 мг, 0,039 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (2 мл) та до суспензії додали ацетилхлорид (0,4 мл). Після перемішування при 70°C протягом 1,5 годин, до суміші на льодяній бані додали метанол. Залишок, отриманий шляхом концентрування суміші, очистили шляхом колоночної хроматографії на силікагелі (дихлорметан/ацетон = 30/1 -10/1), внаслідок чого одержали чистий продукт (11,4 мг, 65%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (270 мгц) δ (CDCl₃) 0,99 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 2,02-2,39 (м, 5H), 2,62 (с, 3H), 5,31 (с, 2H), 5,41 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 5,68 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H); MS (ES) m/z 450 (M⁺+1).

Базовий приклад 2.1

Одержання (20RS)-9-нітрокамптотецин-N-оксиду 20-ацетату

До розчину 9-нітрокамптотецину 20-ацетату (8,62 г, 19,8 ммоль) у трифторооцтовій кислоті (65 мл) додали комплекс пероксиду водню-карбаміду (3,11 г, 33,1 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі, суміш концентрували при зниженому тиску до приблизно половини об'єму та вилили у суміш льоду з водою. Одержаний осад

зібрали шляхом фільтрування, промили дистильованою водою та висушили в умовах вакууму, внаслідок чого отримали сполуку з заголовку (8,35г, 93% вихід).

^1H ЯМР (270мгц) 5 (CDCl_3) 0,98 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,08-2,33 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 5,38 (с, 2H), 5,40 (д, J = 17,7Гц, 1H), 5,67 (д, J = 17,7Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 7,6 та 7,8Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 9,16 (д, J = 7,6Гц, 1H), MS m/z (ES) 452 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 2.2 Одержання (20RS)-10-метил-9-нітрокамптотетин-N-оксиду 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20RS)-10-метил-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 1 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 2.1.

^1H ЯМР (270мгц) 5 (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,4Гц, 32H), 2,03-2,38 (м, 5H), 2,61 (с, 3H), 5,31 (с, 2H), 5,38 (д, J = 17,4Гц, 1H), 5,64 (д, J = 17,4Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,77 (д, J = 9,1Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,84 (д, J = 9,1Гц, 1H), MS (ES) m/z 466 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 3.1

Одержання (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

До розчину (20S)-9-нітрокамптотетин-N-оксиду 20-ацетату (10,88г, 24,1ммоль) з базового прикладу 2.1 у N,N-диметилформаміді (196мл) додали оксалілхлорид (4,2мл, 48,2ммоль) при 0°C та суміш перемішували при 15°C протягом 3 годин. Суміш вилили у воду з льодом (500мл) та екстрагували етилацетатом (500млх1,250млх2). Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили шляхом колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан = 1/1), внаслідок чого отримали сполуку з заголовку (5,54г, 49%) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,99 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,07-2,33 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 5,33 (с, 2H), 5,41 (д, J = 17,8Гц, 1H), 5,69 (д, J = 17,8Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,87-7,95 (м, 2H), 8,44 (дд, J = 2,3 та 7,6Гц, 1H), MS m/z (ES) 470 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 3.2

Одержання (20RS)-7-хлор-10-метил-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20RS)-10-метил-9-нітрокамптотетин-N-оксиду 20-ацетату з базового прикладу 2.2 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 3.1.

^1H ЯМР (270мгц) 6 (CDCl_3) 0,98 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,02-2,36 (м, 5H), 2,55 (с, 3H), 5,30 (с, 2H), 5,40 (д, J = 17,5Гц, 1H), 5,68 (д, J = 17,5Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,6Гц, 1H), 8,29 (д, J = 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 484 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.1

Одержання (20S)-9-нітро-7-(пентиламіно)камптотетину 20-ацетату

До суспензії (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату (2,58г, 5,49ммоль) з базового прикладу 3.1 у 1,4-діоксані (29мл) додали п-аміламін (2,55мл, 21,96ммоль) та суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин з наступним концентруванням при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (дихлорметан/ацетон = 30/1 - 20/1),

внаслідок чого отримали сполуку з заголовку (1,80г, 63%) у вигляді коричневого масла.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,86-1,01 (м, 6H), 1,22-1,59 (м, 4H), 1,60-1,78 (м, 2H), 2,03-2,37 (м, 5H), 3,57-3,68 (м, 2H), 5,02 (1Нир, 1H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 2,0, 7,9Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,9Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 2,0, 7,9Гц, 1H), MS (ES) m/z 521 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.2

Одержання (20S)-9-нітро-7-[2-(морфолініл)етиламіно]камптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та 4-(2-аміноетил)морфоліну за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (400мгц) δ (CDCl_3) 0,99 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,12-2,18 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,25-2,30 (м, 1H), 2,56 (м, 4H), 2,71 (т, J = 5,6Гц, 2H), 3,74-3,78 (м, 2H), 3,84 (т, J = 4,6Гц, 4H), 5,40 (д, J = 17,4Гц, 1H), 5,49 (д, J = 18,4Гц, 1H), 5,51 (д, J = 18,4Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,4Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,67-7,73 (м, 2H), 8,20 (дд, J = 2,4 та 8,0Гц, 1H), MS (ES) m/z 564 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.3

Одержання (20S)-7-[3-(диметиламіно)пропіламіно]-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та N,N-диметил 1,3-діамінопропану за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) 6 (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,5Гц, 3H), 1,82-1,88 (м, 2H), 2,07-2,32 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,22 (с, 6H), 2,47 (т, J = 5,7Гц, 2H), 3,79-3,84 (м, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,60 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,09 (1Нир.т, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1H), 7,83 (дд, J = dd, J = 1,3 та 7,6Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 1,3 та 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 536 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.4

Одержання (20S)-9-нітро-7-(пропіламіно)камптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та пропіламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,07 (т, J = 7,2Гц, 3H), 1,67-1,80 (м, 2H), 2,12-2,30 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,58-3,66 (м, 2H), 5,04 (1Нир.с, 1H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,64-7,74 (м, 2H), 8,23 (дд, J = 1,3 та 7,9Гц, 1H), MS (ES) m/z 493 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.5

Одержання (20S)-7-бензиламіно-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та бензиламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

MS(ES)m/z541($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.6

Одержання (20S)-9-нітро-7-(фенетиламіно)камптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та фенетиламіну за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (400мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,10-2,30 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,00 (т, J = 6,6Гц, 2H), 3,94 (м, 2H), 4,93 (м, 1H), 5,40 (д, J = 17,0Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,0Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,25-7,33 (с, 3H), 7,36-7,39 (м, 2H), 7,66-7,71 (м, 2H), 8,21 (дд, J = 3,0 та 7,4Гц, 1H), MS (ES) m/z 555 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.7

Одержання (20S)-9-нітро-7-(3-фенілпропіламіно)камптотечину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та 3-фенілпропіламіну за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,02 (м, 2H), 2,10-2,29 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,78 (т, J = 7,4Гц, 2H), 3,65 (м, 2H), 5,05 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,3Гц, 1H), 5,67 (д, J = 17,3Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,20-7,34 (м, 5H), 7,65-7,75 (м, 2H), 8,24 (дд, J = 2,3 та 7,9Гц, 1H), MS (ES) m/z 569 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.8

Одержання (20S)-9-нітро-7-[2-(піридин-2-іл)етиламіно]камптотечину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та 2-(2-аміноетил)піридину за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,10-2,32 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,16 (т, J = 5,9Гц, 2H), 4,09 (м, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,68 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,88 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 7,63-7,78 (м, 3H), 8,20 (дд, J = 1,3 та 8,3Гц, 1H), 8,61 (дд, J = 1,8 та 5,8Гц, 1H), MS (ES) m/z 556 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.9

Одержання (20S)-9-нітро-7-[2-(піридин-3-іл)етиламіно]камптотечину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та 3-(2-аміноетил)піридину за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,09-2,32 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,02 (т, J = 6,8Гц, 2H), 3,94 (м, 2H), 4,96 (м, 1H), 5,39 (д, J = 17,3Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,3Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,32 (дд, J = 4,8 та 7,4Гц, 1H), 7,60-7,74 (м, 3H), 8,24 (дд, J = 2,0 та 7,6Гц, 1H), 8,50-8,58 (м, 2H), MS (ES) m/z 556 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.10

Одержання (20S)-7-(3-метилбутиламіно)-9-нітрокамптотечину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та ізоаміламіну за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,55 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 2,10-2,30 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,66 (дт, J = 5,0 та 7,1Гц, 2H), 4,98 (м, 1H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,68 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,14 (с, 1H),

7,65-7,75 (м, 2H), 8,24 (д, J = 6,9Гц, 1H), MS (ES) m/z 521 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.11

Одержання (20S)-7-гептиламіно-9-нітрокамптотечину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та гептиламіну за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,85-1,00 (м, 6H), 1,22-1,52 (м, 8H), 1,59-1,69 (м, 2H), 2,14-2,28 (м, 5H), 3,64 (к, J = 6,9Гц, 2H), 5,00-5,03 (м, 1H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 2,0, 7,9Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,9Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 2,0, 7,9Гц, 1H), MS (ES) m/z 549 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.12

Одержання (20S)-7-метиламіно-9-нітрокамптотечину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та метиламіну за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 5,1Гц, 3H), 2,12-2,30 (м, 5H), 3,37 (д, J = 3,2Гц, 3H), 5,16 (1Нир, 1H), 5,40 (д, J = 11,6Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,67 (д, J = 11,6Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,72 (м, 2H), 8,25 (м, 1H), MS (ES) m/z 465 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.13

Одержання (20S)-7-(2-метилпропіламіно)-9-нітрокамптотечину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та ізобутиламіну за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,81-2,01 (м, 1H), 2,05-2,36 (м, 5H), 3,39-3,52 (м, 2H), 5,08 (1Нир, 1H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,65 (дд, J = 1,7, 7,8Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,8Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 1,7, 7,8Гц, 1H), MS (ES) m/z 507 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.14

Одержання (20S)-7-гексиламіно-9-нітрокамптотечину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та гексиламіну за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,87-1,03 (м, 6H), 1,24-1,59 (м, 6H), 1,60-1,78 (м, 2H), 2,05-2,37 (м, 5H), 3,58-3,70 (м, 2H), 5,02 (1Нир, 1H), 5,40 (д, J = 17,5Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,5Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 2,0, 7,8Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,8Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 2,0, 7,8Гц, 1H), MS (ES) m/z 535 ($\text{M}^+ + 1$).

Базовий приклад 4.15

Одержання (20S)-7-бутиламіно-9-нітрокамптотечину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та бутиламіну за способом, аналогічним способу з базового прикладу 4.1.

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,00 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,43-1,52 (м, 2H), 1,63-

1,71 (м, 2H), 2,13-2,32 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,62-3,69 (м, 2H), 5,02 (1Нир.т, 1H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,65-7,74 (м, 2H), 8,23 (дд, J = 1,6 та 7,9Гц, 1H), MS m/z (ES) 507 (M⁺+1).

Базовий приклад 4.16

Одержання (20S)-7-етиламіно-9-нітрокампто-тетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та етиламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,36 (т, J = 7,1Гц, 3H), 2,12-2,30 (м, 5H), 3,70 (к, J = 7,1Гц, 1H), 3,72 (к, J = 7,1Гц, 1H), 4,96 (1Нир, 1H), 5,40 (д, J = 17,3Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,3Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 2,6, 7,3Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,3Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 2,6, 7,3Гц, 1H), MS (ES) m/z 479 (M⁺+1).

Базовий приклад 4.17

Одержання (20S)-7-[2-(4-метоксифеніл)етил-а-міно]-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та 4-метоксифенетиламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,02-2,37 (м, 5H), 2,94 (т, J = 6,3Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,89 (к, J = 6,3Гц, 2H), 4,91 (1Нир, 1H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,85-7,93 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,13-7,21 (м, 2H), 7,64-7,73 (м, 2H), 8,17-8,25 (м, 1H), MS (ES) m/z 585 (M⁺+1).

Базовий приклад 4.18

Одержання (20S)-7-[2-(4-хлорфеніл)етил-а-міно]-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та 4-хлорфенетиламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,02-2,37 (м, 5H), 2,97 (т, J = 6,3Гц, 2H), 3,89 (к, J = 6,3Гц, 2H), 4,90 (1Нир, 1H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,17-7,38 (м, 5H), 7,65-7,70 (м, 2H), 8,20-8,24 (м, 1H), MS (ES) m/z 589 (M⁺+1).

Базовий приклад 4.19

Одержання (20S)-7-[2-(4-фторфеніл)етил-а-міно]-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та 4-фторфенетиламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,03-2,38 (м, 5H), 2,97 (т, J = 6,6Гц, 2H), 3,91 (к, J = 6,6Гц, 2H), 4,91 (1Нир, 1H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,91-7,27 (м, 5H), 7,66-7,73 (м, 2H), 8,21-8,24 (м, 1H, H-10), MS (ES) m/z 573 (M⁺+1).

Базовий приклад 4.20

Одержання (20S)-7-(1-метилетиламіно)-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу

3.1 та ізопропіламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,32 (дд, J = 2,0, 6,3Гц, 6H), 2,05-2,37 (м, 5H), 3,97-4,15 (м, 1H), 4,92 (д, J = 7,9Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,68 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 1,7, 8,3Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 7,6, 8,3Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 1,7, 8,3Гц, 1H), MS (ES) m/z 493 (M⁺+1).

Базовий приклад 4.21

Одержання (20S)-7-(3,3-диметилбутиламіно)-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та 3,3-диметилбутиламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,01 (с, 9H), 1,54-1,63 (м, 2H), 2,04-2,37 (м, 5H), 3,56-3,70 (м, 2H), 4,91 (т, J = 5,0Гц, 1H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,67-7,74 (м, 2H), 8,23 (дд, J = 2,8, 7,1Гц, 1H), MS (ES) m/z 535 (M⁺+1).

Базовий приклад 4.22

Одержання (20S)-10-метил-9-нітро-7-пентиламінокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-10-метил-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.2 та пентиламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,85-1,00 (м, 6H), 1,25-1,53 (м, 4H), 1,54-1,75 (м, 2H), 2,05-2,35 (м, 5H), 2,42 (с, 3H), 3,57-3,70 (м, 2H), 4,89-5,00 (м, 1H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,9Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,9Гц, 1H), MS (ES) m/z 535 (M⁺+1).

Базовий приклад 4.23

Одержання (20S)-7-(2-гидроксиетиламіно)-9-нітрокамптотетину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-хлор-9-нітрокамптотетину 20-ацетату з базового прикладу 3.1 та етанолламіну за способом, аналогічним способом з базового прикладу 4.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,02-2,37 (м, 6H), 2,57 (1Нир, 1H), 3,70-3,84 (м, 2H), 3,85-4,01 (м, 2H), 5,38 (д, J = 17,5Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,65 (д, J = 17,5Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,59-7,75 (м, 2H), 8,17-8,25 (м, 1H), MS (ES) m/z 495 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.1

Одержання (20S)-9-аміно-7-(бутиламіно)камптотетину 20-ацетату

(20S)-7-бутиламіно-9-нітрокамптотетину 20-ацетат (156мг, 0,31ммоль) з базового прикладу 4.15 розчинили у водному розчині MeOH (10мл) та 1N HCl (2мл). 5% Pd-C (15мг) додали та гідрування здійснювали в атмосфері H₂, застосовуючи балон, при кімнатній температурі протягом 1 години. Після вилучення Pd-C шляхом фільтрування, фільтрат концентрували при зниженому тиску, внаслідок чого одержали продукт (137мг, 87% вихід).

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,95 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,01 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,48-1,60 (м, 2H), 1,68-1,78 (м, 2H), 2,10-2,31 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 3,60-3,67 (м, 2H), 3,90 (1Нир.с, 2H), 5,39 (д, J = 17,0Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,66 (д, J = 17,0Гц, 1H), 6,85 (д, J

= 7,3Гц, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 7,45 (дд, J = 7,3 та 8,3Гц, 1Н), 7,64 (д, J = 8,3Гц, 1Н), 8,77 (1Нир.с, 1Н), MS (ES) m/z 477 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.2

Одержання (20S)-9-аміно-7-[2-(морфолініл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-[2-(морфолініл)етиламіно]-9-нітрокамптотецину 20-ацетату з базового прикладу 4.2 за способом, аналогічним способу з прикладу 5.1.

¹H ЯМР (400мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 8,4Гц, 3Н), 2,09-2,27 (м, 2Н), 2,21 (с, 3Н), 2,53-2,55 (м, 4Н), 2,69-2,72 (м, 2Н), 3,71-3,76 (м, 6Н), 4,47 (1Нир.с, 2Н), 5,32 (д, J = 17,6Гц, 1Н), 5,35 (д, J = 17,6Гц, 1Н), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,65 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 6,79 (д, J = 8,0Гц, 1Н), 7,12 (с, 1Н), 7,45 (дд, J = 7,6 та 8,0Гц, 1Н), 7,57 (д, J = 7,6Гц, 1Н), 8,37 (1Нир.т, 1Н), MS (ES) m/z 534 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.3

Одержання (20S)-9-аміно-7-[3-(диметиламіно)пропіламіно]камптотецину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-[3-(диметиламіно)пропіламіно]-9-нітрокамптотецину 20-ацетату з базового прикладу 4.3 за способом, аналогічним способу з прикладу 5.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (D₂O) 0,88 (т, 3Н), 2,01-2,27 (м, 4Н), 2,18 (с, 3Н), 2,85 (с, 6Н), 3,26-3,32 (м, 2Н), 3,87 (т, J = 7,3Гц, 2Н), 5,44 (д, J = 17,0Гц, 1Н), 5,49 (с, 2Н), 5,61 (д, J = 17,0Гц, 1Н), 7,10 (д, J = 8,0Гц, 1Н), 7,40 (д, J = 7,6Гц, 1Н), 7,62 (дд, J = 7,6 та 8,0Гц, 1Н), MS (ES) m/z 506 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.4

Одержання (20S)-9-аміно-7-(пропіламіно)камптотецину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-9-нітро-7-(пропіламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 4.4 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,95 (т, J = 7,6Гц, 3Н), 1,09 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 1,69-1,83 (м, 2Н), 2,06-2,31 (м, 2Н), 2,23 (с, 3Н), 3,53-3,60 (м, 2Н), 3,93 (1Нир.с, 2Н), 5,35 (с, 2Н), 5,38 (д, J = 17,5Гц, 1Н), 5,59 (д, J = 17,5Гц, 1Н), 6,82 (д, J = 7,3Гц, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 7,43 (дд, J = 7,3 та 8,6Гц, 1Н), 7,62 (д, J = 8,6Гц, 1Н), 8,79 (1Нир.т, 1Н), MS (ES) m/z 463 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.5 Одержання (20S)-9-аміно-7-(фенетиламіно)камптотецину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-9-нітро-7-(фенетиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 4.6 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

¹H ЯМР (400мгц) δ (CDCl₃) 0,95 (т, J = 7,6Гц, 3Н), 2,10-2,30 (м, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 3,05 (т, J = 6,4Гц, 2Н), 3,47 (1Нир.с, 2Н), 3,97 (м, 2Н), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,43 (с, 2Н), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 6,75 (д, J = 7,2Гц, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 7,26-7,34 (м, 5Н), 7,42 (дд, J = 7,2 та 8,8Гц, 1Н), 7,61 (д, J = 8,8Гц, 1Н), 8,68 (1Нир.с, 1Н), MS (ES) m/z 525 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.6

Одержання (20S)-9-аміно-7-(3-фенілпропіламіно)камптотецину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-9-нітро-7-(3-фенілпропіламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 4.7 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,94 (т, J = 7,6Гц, 3Н), 2,07 (м, 2Н), 2,02-2,31 (м, 2Н), 2,19 (с, 3Н), 2,82 (т, J = 7,6Гц, 2Н), 3,65 (дт, J = 5,3 та 6,6Гц, 2Н), 3,81 (1Нир.с, 2Н), 5,34 (с, 2Н), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 6,84 (д, J = 6,9Гц, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 7,17-7,33 (м, 5Н), 7,44 (дд, J = 7,4 та 8,4Гц, 1Н), 7,64 (д, J = 8,6Гц, 1Н), 8,84 (м, 1Н), MS (ES) m/z 539 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.7

Одержання (20S)-9-аміно-7-[2-(піридин-2-іл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-9-нітро-7-[2-(піридин-2-

іл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 4.8 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS (ES) m/z 526 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.8

Одержання (20S)-9-аміно-7-[2-(піридин-3-іл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-9-нітро-7-[2-(піридин-3-іл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 4.9 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,94 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 2,05 (м, 2Н), 3,37 (м, 2Н), 4,26 (т, J = 6,9Гц, 2Н), 5,52 (м, 2Н), 5,61 (с, 2Н), 7,13 (д, J = 7,4Гц, 1Н), 7,69 (дд, J = 7,4 та 8,4Гц, 1Н), 7,85 (д, J = 8,4Гц, 1Н), 8,06 (дд, J = 5,4 та 7,9Гц, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 8,62 (д, J = 7,9Гц, 1Н), 8,86 (д, J = 5,4Гц, 1Н), 9,01 (с, 1Н), MS(ES) m/z 526 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.9

Одержання (20S)-9-аміно-7-(бензиламіно)камптотецину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-(бензиламіно)-9-нітрокамптотецину 20-ацетату з базового прикладу 4.5 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS(ES) m/z 511 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.10

Одержання (20S)-9-аміно-7-(гептиламіно)камптотецину 20-ацетату

Ця сполука була одержана з (20S)-7-гептиламіно-9-нітрокамптотецину 20-ацетату з базового прикладу 4.11 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,87-0,97 (м, 6Н), 1,31-1,51 (м, 8Н), 1,68-1,79 (м, 2Н), 2,13-2,30 (м, 5Н), 3,62 (к, J = 6,9Гц, 2Н), 3,91 (1Нир.с, 2Н), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,40 (с, 2Н), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 6,84 (д, J = 7,6Гц, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 7,44 (дд, J = 7,3, 8,6Гц, 1Н), 7,63 (д, J = 8,6Гц, 1Н), 8,76 (1Нир, 1Н), MS (ES) m/z 519 (M⁺+1).

Базовий приклад 5.11

Одержання (20S)-9-аміно-7-(метиламіно)камптотецину 20-ацетату, Ця сполука була одержана з (20S)-7-метиламіно-9-нітрокамптотецину 20-ацетату з базового прикладу

4.12 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS (ES) m/z 435 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.12

Одержання (20S)-9-аміно-7-(2-метилпропіламіно)камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-(2-метилпропіламіно)-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.13 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS (ES) m/z 477 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.13

Одержання (20S)-9-аміно-7-гексиламінокамптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-гексиламіно-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.14 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS (ES) m/z 505 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.14

Одержання (20S)-9-аміно-7-(пентиламіно)камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-9-нітро-7-(пентиламіно)камптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.1 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS(ES)m/z 491 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.15

Одержання (20S)-9-аміно-7-(етиламіно)камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-еталаміно-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.16 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS(ES)m/z 449 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.16

Одержання (20S)-9-аміно-7-[2-(4-метоксибеніл)етиламіно]камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-[2-(4-метоксибеніл)етиламіно]-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.17 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS (ES) m/z 555 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.17

Одержання (20S)-9-аміно-7-[2-(4-хлорбеніл)етиламіно]камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-[2-(4-хлорбеніл)етиламіно]-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.18 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS (ES) m/z 559 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.18

Одержання (20S)-9-аміно-7-[2-(4-фторбеніл)етиламіно]камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-[2-(4-фторбеніл)етиламіно]-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.19 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS (ES) m/z 543 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.19

Одержання (20S)-9-аміно-7-(1-метилетиламіно)камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-(1-метилетиламіно)-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.20 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS(ES)m/z 463 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.20

Одержання (20S)-9-аміно-7-(3,3-диметилбутиламіно)камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-(3,3-диметилбутиламіно)-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.21 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS(ES)m/z 505 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.21

Одержання (20S)-9-аміно-7-(3-метилбутиламіно)камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-(3-метилбутиламіно)-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.10 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS(ES)m/z 491 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.22

Одержання (20S)-9-аміно-10-метил-7-(пентиламіно)камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-10-метил-9-нітро-7-(пентиламіно)камптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.22 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS(ES)m/z 505 ($M^+ + 1$).

Базовий приклад 5.23

Одержання (20S)-9-аміно-7-(2-гідроксиетиламіно)камптотечину 20-ацетату гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-7-(2-гідроксиетиламіно)-9-нітрокамптотечину 20-ацетату з базового прикладу 4.23 за способом, аналогічним способу з базового прикладу 5.1.

MS(ES)m/z 465 ($M^+ + 1$).

Приклад 1.1

Одержання (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Спосіб одержання включає наступні два етапи через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-1-бутил-9-етил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

(20S)-9-аміно-7-(бутиламіно)камптотечину 20-ацетату гідрохлорид (123мг, 0,24ммоль) з базового прикладу 5.1 розчинили у сухому CH_2Cl_2 (5мл) та охолодили на льодяній бані. DIEA (390мкл, 2,3ммоль) та трифосген (67мг, 0,23ммоль) додали послідовно та суміш перемішували протягом 1 години на льодяній бані. Реакційну суміш загасили водним 1N розчином HCl при 0°C та екстрагували CH_2Cl_2 (20мл). шар CH_2Cl_2 промили сольовим розчином, висушили над $MgSO_4$ та випарили при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили

шляхом колоночної хроматографії (дихлорметан/ацетон = 15/1 - 7/1), одержуючи чистий продукт (70мг, 56%).

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,98 (т, J = 7,7Гц, 3H), 1,00 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,43-1,59 (м, 2H), 1,66-1,77 (м, 2H), 2,07-2,35 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 4,12-4,18 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 5,40 (д, J = 17,4Гц, 1H), 5,68 (д, J = 17,4Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 1,5 та 6,7Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,56-7,67 (м, 2H), 9,24 (с, 1H), MS (ES) m/z 503 (M⁺+1).

(b)(9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

До розчину (9S)-9-ацетокси-1-бутил-9-етил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону (11,5мг, 0,023ммоль) у MeOH (3мл), охолодженому на льодяній бані, додали безводний гідразин (100мкл). Суміш нагріли до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Водний 1N розчин HCl додали краплями, щоб підкислити реакційну суміш та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після концентрування при зниженому тиску, одержаний залишок екстрагували CH₂Cl₂ (20мл x 3). Комбінований розчин CH₂Cl₂ промили сольовим розчином, висушили над MgSCM та випарили. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (дихлорметан/метанол = 30/1), внаслідок чого одержали чистий продукт (6,1мг, 58%).

¹H ЯМР (400мгц) δ (DMSO) 0,87 (т, J = 7,2Гц, 3H), 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,39-1,47 (м, 2H), 1,64-1,70 (м, 2H), 1,81-1,91 (м, 2H), 4,03-4,07 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 6,77 (д, J = 7,2Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,41 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,2 та 7,6Гц, 1H), 11,15 (1Hир.с, 1H), MS (ES) m/z 461 (M⁺+1).

Приклад 1.2

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(2-морфоліноетил)амінокамптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.2 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,98 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,11-2,35 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,53-2,57 (м, 4H), 2,66 (т, J = 6,6Гц, 2H), 3,68 (т, J = 4,6Гц, 4H), 4,24-4,40 (м, 2H), 5,41 (д, J = 17,5Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,68 (д, J = 17,5Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 2,0 та 6,3Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,58-7,67 (м, 2H), 8,68 (1Hир.с, 1H), MS (ES) m/z 560 (M⁺+1).

(b)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлорид

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,2Гц, 3H), 1,84-1,90 (м, 2H), 2,44-2,52 (м, 4H), 2,60-2,65 (м, 2H), 3,55-3,58 (м, 4H), 4,20 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,78 (д, J = 7,3Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,6Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,3 та 8,6Гц, 1H), 11,12 (1Hир.с, 1H), MS (ES) m/z 518 (M⁺+1).

Приклад 1,3

Одержання (9S)-9-етил-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-[3-(диметиламіно)пропіламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.3 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,88 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,84-1,95 (м, 2H), 2,07-2,34 (м, 2H), 2,23 (с, 9H), 2,46 (т, J = 6,8Гц, 2H), 4,21 (т, J = 7,5Гц, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,68 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 1,8 та 6,8Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,55-7,65 (м, 2H), MS (ES) m/z 532 (M⁺+1).

(b)(9S)-9-етил-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлорид

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,80-1,94 (м, 2H), 2,08-2,19 (м, 2H), 2,73 (с, 6H), 3,14-3,20 (м, 2H), 4,13-4,19 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,82 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 1,0 та 8,2Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 7,6 та 8,2Гц, 1H), 10,28 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), MS (ES) m/z 490 (M⁺+1).

Приклад 1.4

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(пропіламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.4 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CD₃OD) 0,98 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,05 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,71-1,80 (м, 2H), 2,10-2,24 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 5,36 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,56 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,6Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 489 (M⁺+1).

(b)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 0,98 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,66-1,75 (м, 2H), 1,82-1,90 (м, 2H), 3,97-4,03 (м, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,42 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,76 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц,

1H), 7,24 (с, 1H), 7,41 (дд, J = 1,0 та 8,2Гц, 1H), 7,60 (дц, J = 7,6 та 8,2Гц, 1H), 11,13 (с, 1H), MS (ES) m/z 447 (M⁺+1).

Приклад 1.5

Одержання (9S)-1-бензил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(бензиламіно)камптотечину 20-ацетату з базового прикладу 5.9 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-1-бензил-9-етил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,94 (т, J = 7,3Гц, 3H), 2,00-2,33 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 5,16 (с, 2H), 5,32 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,59 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,77 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,15-7,40 (м, 5H), 7,50-7,78 (м, 2H), 9,34 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 537 (M⁺+1).

(b)(9S)-1-бензил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,84 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,82 (к, J = 7,3Гц, 2H), 5,12 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 5,42 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 6,87 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,28-7,40 (м, 5H), 7,48 (д, J = 8,6Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1H), 11,33 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 495 (M⁺+1).

Приклад 1.6

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(фенетиламіно)камптотечину 20-ацетату з базового прикладу 5.5 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (400мгц) δ (CDCl₃) 0,98 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,11-2,33 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 3,05 (т, J = 7,8Гц, 2H), 4,35-4,41 (м, 2H), 5,41 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,69 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,72 (дд, J = 2,0 та 6,6Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,22-7,36 (м, 5H), 7,60-7,68 (м, 2H), 8,08 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 551 (M⁺+1).

(b)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (400мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,74-1,92 (м, 2H), 3,03 (т, J = 8,2Гц, 2H), 4,24-4,32 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,53 (с, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,77 (дд, J = 1,2 та 7,4Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,31-7,38 (, 4H), 7,42 (дц, J = 1,2 та 8,8Гц, 1H), 7,61 (дц, J = 7,4 та 8,8Гц, 1H), 11,17 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 509 (M⁺+1).

Приклад 1.7

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-фенілпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3-фенілпропіламіно)камптотечину 20-ацетату з базового прикладу 5.6 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-фенілпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,98 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,10 (м, 2H), 2,10-2,32 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,83 (т, J = 7,8Гц, 2H), 4,21 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,41 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,68 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,72 (дц, J = 1,8 та 6,8Гц, 1H), 7,12-7,28 (м, 5H), 7,15 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 1,8 та 8,7Гц, 1H), 7,63 (дц, J = 6,8 та 8,7Гц, 1H), 8,92 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 565 (M⁺+1).

(b)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-фенілпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,79-1,91 (м, 2H), 1,94-2,12 (м, 2H), 2,74 (т, J = 7,9Гц, 2H), 4,13 (т, J = 7,6Гц, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,77 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,20-7,31 (, 4H), 7,42 (дд, J = 1,0 та 8,6Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 523 (M⁺+1).

Приклад 1.8

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(піридин-2-іл)етил]-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-[2-(піридин-2-іл)етиламіно]камптотечину 20-ацетату з базового прикладу 5.7 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[2-(піридин-2-іл)етил]-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,10-2,32 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,9Гц, 2H), 4,57 (м, 2H), 5,41 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,69 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 18,8Гц, 1H), 5,83 (дд, J = 18,8Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 2,3 та 6,3Гц, 1H), 7,13-7,27 (м, 3H), 7,58-7,66 (м, 3H), 8,43 (1шир.с, 1H), 8,60 (д, J = 4,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 552 (M⁺+1).

(b)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(піридин-2-іл)етил]-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлорид

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,84-1,88 (м, 2H), 3,18 (м, 2H), 4,45 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,61 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,80 (д, J = 7,3Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,36 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,9Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,3 та 7,6Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 2,0 та 7,6 та 7,9Гц, 1H), 8,52 (м, 1H), 11,18 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 510 (M⁺+1).

Приклад 1.9

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(піридин-3-іл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-[2-(піридин-3-іл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.8 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[2-(піридин-3-іл)етил]-1H,12H-пірано-
[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,98 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,160-2,27 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 3,07 (т, J = 7,3Гц, 2H), 4,42 (м, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,68 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,72 (дд, J = 2,6 та 5,9Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,59-7,70 (м, 3H), 8,13 (с, 1H), 8,52 (м, 2H), MS (ES) m/z 552 (M⁺+1).

б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(піридин-3-іл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону гідрохлорид

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,86 (к, J = 7,3Гц, 1H), 1,87 (к, J = 7,3Гц, 1H), 3,07 (т, J = 7,6Гц, 2H), 4,32 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,55 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,79 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,36 (дд, J = 4,6 та 7,6Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,4Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,8 та 8,4Гц, 1H), 7,74 (д, J = 7,8Гц, 1H), 8,46 (д, J = 4,6Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 11,14 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 510 (M⁺+1).

Приклад 1.10

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3-метилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.21 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,98 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,05 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,65 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 2,07-2,35 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 4,18 (м, 2H), 5,36 (д, J = 18,5Гц, 1H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,43 (д, J = 18,5Гц, 1H), 5,68 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 2,0 та 6,8Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 2,0 та 8,6Гц, 1H), 7,64 (м, 1H), 8,66 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 517 (M⁺+1).

б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,58-1,82 (м, 3H), 1,86 (к, J = 7,3Гц, 1H), 1,87 (к, J = 7,3Гц, 1H), 4,06 (т, J = 7,9Гц, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 6,49 (с,

1H), 6,76 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,40 (дд, J = 1,0 та 8,6Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1H), 11,13 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 475 (M⁺+1).

Приклад 1.11

Одержання (АУ)-9-етил-1-гептил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(гептиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.10 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-гептил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,86 (т, J = 6,6Гц, 3H), 0,98 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,26-1,33 (м, 6H), 1,43-1,49 (м, 2H), 1,70-1,76 (м, 2H), 2,10-2,32 (м, 5H), 4,14-4,16 (м, 2H), 5,37 (с, 2H),

5,40 (д, J = 17,1Гц, 1H), 5,68 (д, J = 17,1Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 1,7,6,6Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,57-7,66 (м, 2H), 8,70 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 545 (M⁺+1).

б) (9S)-9-етил-1-гептил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,85-0,90 (м, 6H), 1,27-1,36 (м, 8H), 1,69-1,88 (м, 4H), 4,05 (м, 2H), 5,42 (с, 4H), 6,50 (1Нир, 1H), 6,78 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,61 (т, J = 7,6Гц, 1H), 11,14 (с, 1H), MS (ES) m/z 503 (M⁺+1).

Приклад 1.12

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-ae]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(2-метилпропіламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.12 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88-0,94 (м, 10H), 2,02-2,25 (м, 5H), 3,96 (д, J = 7,9Гц, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 6,81 (д, J = 7,9Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,45 (д, J = 7,9Гц, 1H), 7,63 (т, J = 7,9Гц, 1H), 11,15 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 503 (M⁺+1).

б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 0,94 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,74-2,11 (м, 3H), 3,93-3,98 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,42 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 6,80 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,44 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,63 (т, J = 7,6Гц, 1H), 11,15 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 461 (M⁺+1).

Приклад 1.13

Одержання (9S)-9-етил-1-гексил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(гексиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.13 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-гексил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,89 (т, J = 7,1Гц, 3H), 0,98 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,32-1,37 (м, 4H), 1,43-1,56 (м, 2H), 1,68-1,76 (м, 2H), 2,12-2,30 (м, 5H), 4,08-4,18 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 5,40 (д, J = 17,5Гц, 1H), 5,68 (д, J = 17,5Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 1,7, 6,6Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,57-7,66 (м, 2H), 8,74 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 531 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-1-гексил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,85-0,90 (м, 6H), 1,23-1,50 (м, 6H), 1,68-1,90 (м, 4H), 4,05 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,78 (д, J = 8,0Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0Гц, 1H), 7,62 (т, J = 8,0Гц, 1H), 11,14 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 489 (M⁺+1).

Приклад 1.14

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.14 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,92 (т, J = 6,9Гц, 3H), 0,98 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,29-1,53 (м, 4H), 1,65-1,76 (м, 2H), 2,12-2,30 (м, 5H), 3,75-4,17 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 5,40 (д, J = 17,5Гц, 1H), 5,68 (д, J = 17,5Гц, 1H), 6,75 (дд, J = 1,7, 6,9Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,58 (дд, J = 1,7, 6,9Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 6,9, 8,6Гц, 1H), 8,88 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 517 (M⁺+1).

(б)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-ae]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,85-0,93 (м, 6H), 1,36-1,38 (м, 4H), 1,69-1,88 (м, 4H), 4,05 (м, 2H), 5,43 (с, 4H), 6,49 (с, 1H), 6,78 (д, J = 8,0Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0Гц, 1H), 7,61 (т, J = 8,0Гц, 1H), 11,13 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 475 (M⁺+1).

Приклад 1.15 Одержання (9S)-1,9-діетил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(етиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.15 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-1,9-діетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,98 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,41 (т, J = 7,3Гц, 3H), 2,03-2,38 (м, 5H), 4,23 (к, J = 7,3Гц, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,41 (с,

2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 2,0, 6,6Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,59 (дц, J = 2,0, 8,6Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 6,6, 8,6Гц, 1H), 8,51 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 475 (M⁺+1).

(б)(9S)-1,9-діетил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,30 (т, J = 6,9Гц, 3H), 1,84-1,88 (м, 2H), 4,09-4,12 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,46 (с, 2H), 6,49 (1Нир, 1H), 6,78 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,3Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,6, 8,3Гц, 1H), 11,12 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 433 (M⁺+1).

Приклад 1.16

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-[2-(4-метоксифеніл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.16 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,99 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,03-2,38 (м, 5H), 2,98 (т, J = 7,9Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 4,23-4,50 (м, 2H), 5,42 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,69 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 2,0, 6,6Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,6Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,6Гц, 2H), 7,60 (дц, J = 2,0, 8,6Гц, 1H), 7,65 (дц, J = 6,6, 8,6Гц, 1H), 8,52 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 581 (M⁺+1).

(б)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,77-1,95 (м, 2H), 2,93-2,99 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 4,15-4,31 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,54 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,79 (д, J = 8,0Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,9Гц, 2H), 7,25 (д, J = 8,9Гц, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,0Гц, 1H), 7,63 (т, J = 8,0Гц, 1H), 11,15 (1Нир, 1H), MS (ES) m/z 539 (M⁺+1).

Приклад 1.17

Одержання (9S)-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-[2-(4-хлорфеніл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.17 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,99 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,03-2,38 (м, 5H), 2,99 (т, J = 7,9Гц, 2H), 4,23-4,52 (м, 2H), 5,42 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,70 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 2,0, 6,6Гц, 1H), 7,14-7,32 (м, 5H), 7,62 (дд, J = 2,0, 8,6Гц, 1H), 7,66

(дд, J = 6,6, 8,6Гц, 1H), 8,97 (1Hир, 1H), MS (ES) m/z 585 (M⁺+1).

(b)(9S)-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,85-1,89 (м, 2H), 3,00-3,06 (м, 2H), 4,28-4,30 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,53 (с, 2H), 6,52 (с, 1H), 6,79 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,6Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,6Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,6Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 7,6, 8,6Гц, 1H), 11,16 (1Hир, 1H), MS (ES) m/z 543 (M⁺+1).

Приклад 1.18

Одержання (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-[2-(4-фторфеніл)етил]амінокамптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.18 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,99 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,03-2,38 (м, 5H), 3,00 (т, J = 7,8Гц, 2H), 4,21-4,55 (м, 2H), 5,42 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,70 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,77 (дд, J = 2,0, 6,6Гц, 1H), 6,94-7,01 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,21-7,33 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 2,0, 8,6Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 6,6, 8,6Гц, 1H), 8,89 (1Hир, 1H), MS (ES) m/z 569 (M⁺+1).

(b) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,85-1,91 (м, 2H), 3,00-3,06 (м, 2H), 4,27-4,29 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,54 (с, 2H), 6,52 (с, 1H), 6,79 (д, J = 7,8Гц, 1H), 7,16 (т, J = 8,9Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,36 (дд, J = 5,6, 8,9Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,8Гц, 1H), 7,63 (т, J = 7,8Гц, 1H), 11,16 (1Hир, 1H), MS (ES) m/z 527 (M⁺+1).

Приклад 1.19

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(1-метилетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-ae]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(1-метилетиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.19 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(1-метилетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,76 (д, J = 6,6Гц, 6H), 2,09-2,35 (м, 5H), 4,40-4,58 (м, 1H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,68 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,71 (дд, J = 1,5, 7,1Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 1,5, 8,6Гц, 1H), 7,63

(дд, J = 7,1, 8,6Гц, 1H), 8,79 (1Hир, 1H), MS (ES) m/z 489 (M⁺+1).

(b)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(1-метилетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,64 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,82-1,94 (м, 2H), 4,43-4,53 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,74 (д, J = 7,9Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,40 (д, J = 7,9Гц, 1H), 7,60 (т, J = 7,9Гц, 1H), 10,95 (1Hир, 1H), MS (ES) m/z 447 (M⁺+1).

Приклад 1.20

Одержання (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3,3-диметилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.20 за способом, аналогічним способу з прикладу 1.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-1-(3,3-Диметилбутил)-9-етил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,98 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,55-1,73 (м, 2H), 2,02-2,37 (м, 5H), 4,05-4,29 (м, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 2,0, 6,6Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,58 (дд, J = 2,0, 8,6Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 6,6, 8,6Гц, 1H), 9,08 (1Hир, 1H), MS (ES) m/z 531 (M⁺+1).

(b) (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,04 (с, 9H), 1,59-1,66 (м, 2H), 1,79-1,90 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,76 (дд, J = 1,0, 7,6Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,40 (дд, J = 1,0, 8,6Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,6, 8,6Гц, 1H), 11,11 (1Hир, 1H), S (ES) m/z 489 (M⁺+1).

Приклади 2.1

Одержання (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Спосіб одержання включає наступні два етапи через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-1-бутил-9-етил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

До розчину (20S)-9-аміно-7-(бутиламіно)камптотецину 20-ацетату гідрохлориду (14,9мг, 0,029ммоль) з базового прикладу 5.1 у сухому CH₂Cl₂ (5мл) додали триметилортоформіат (100мкл) та моногідрат р-толуолсульфонової кислоти (5мг). Суміш нагрівали у колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години на масляній бані. Після охолодження до кімнатної температури суміш промили водним 1% розчином NaHCO₃ та сольовим розчином послідовно, висушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили за допомогою коло-

ночної хроматографії (елюент: дихлорметан/метанол = 20/1), внаслідок чого одержали чистий продукт (12,6мг, 89%).

¹H ЯМР (400мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,01 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,49-1,58 (м, 2H), 1,74-1,82 (м, 2H), 2,09-2,17 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,24-2,31 (м, 1H), 3,84 (т, J = 7,4Гц, 2H), 5,22 (д, J = 17,8Гц, 1H), 5,25 (д, J = 17,8Гц, 1H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,65 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,16 (д, J = 7,2Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,4Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 7,2 та 8,4Гц, 1H), MS (ES) m/z 487 (M⁺+1).

(b)(9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

До розчину (9S)-9-ацетокси-1-бутил-9-етил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[Г,2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону(6,1мг,

0,013ммоль) у MeOH (2мл), охолоджену на льодяній бані, додали безводний гідразин (100мкл) та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Водний 1N розчин HCl додали краплями, щоб підкислити реакційну суміш, та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після концентрування при зниженому тиску, залишок екстрагували CH₂Cl₂ (30мл) та розчин CH₂Cl₂ промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ та випарили. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (дихлорметан/метанол = 20/1), внаслідок чого одержали чистий продукт (3,9мг, 70%).

¹H ЯМР (400мгц) δ (DMSO-d₆) 1,02 (т, J = 7,2Гц, 6H), 1,50-1,59 (м, 2H), 1,76-1,93 (м, 4H), 3,82 (т, J = 7,2Гц, 2H), 3,88 (1Hир.с, 1H), 5,21 (с, 2H), 5,27 (д, J = 16,2Гц, 1H), 5,70 (д, J = 16,2Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 1,6 та 7,4Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), MS (ES) m/z 445 (M⁺+1).

Приклад 2.2

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлориду

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-[2-(4-морфоліно)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.2 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,09-2,34 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,53 (т, J = 4,6Гц, 4H), 2,71 (т, J = 5,6Гц, 2H), 3,70 (т, J = 4,6Гц, 4H), 3,91 (т, J = 5,6Гц, 2H), 5,21 (с, 2H), 5,38 (д, J = 17,5Гц, 1H), 5,65 (д, J = 17,5Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 1,5 та 7,3Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,60-7,71 (м, 2H), MS (ES) m/z 544 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-морфоліно)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,81-1,91 (м, 2H), 2,45-2,55 (м, 4H),

2,68-2,72 (м, 2H), 3,56 (т, J = 4,3Гц, 4H), 4,05-4,10 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 7,00 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,2Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 7,6 та 8,2Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), MS (ES) m/z 502 (M⁺+1).

Приклад 2.3

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(пропіламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.4 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[Г,2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,12 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,77-1,91 (м, 2H), 2,08-2,31 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 3,81 (т, J = 7,3Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,38 (д, J = 17,4Гц, 1H), 5,65 (д, J = 17,4Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 1,7 та 7,3Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,60-7,71 (м, 2H), MS (ES) m/z 473 (M⁺+1).

(б)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пропіл-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 0,98 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,75-1,87 (м, 4H), 3,87-3,93 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 1,0 та 7,3Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,49 (дд, J = 1,0 та 8,6Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,3 та 8,6Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), MS(ES)m/z431(M⁺+1).

Приклад 2.4

Одержання (9S)-1-бензил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону Ця сполука була одержана з

(20S)-9-аміно-7-(бензиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.9 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-1-бензил-9-етил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,92 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,01-2,29 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 5,02 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 5,31 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,57 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,22 (дд, J = 1,5 та 7,1Гц, 1H), 7,31-7,46 (м, 5H), 7,46 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 1,5 та 8,6Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 7,1 та 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 521 (M⁺+1).

(б) (9S)-1-бензил-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,83 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,73-1,87 (м, 2H), 4,95 (д, J = 18,5Гц, 1H), 5,03 (д, J = 18,5Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,36 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,30-7,46 (м, 5H), 7,53 (дд, J = 1,0 та 8,3Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 7,6 та 8,3Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), MS (ES) m/z 479 (M⁺+1).

Приклад 2.5

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1H,12H-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(фенетиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.5 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-фенетил-1Н,12Н-пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3Н), 2,10-2,32 (м, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 3,08 (т, J = 6,6Гц, 2Н), 4,09 (т, J = 6,6Гц, 2Н), 5,30 (с, 2Н), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 7,11-7,38 (м, 7Н), 7,63-7,71 (м, 2Н), MS (ES) m/z 535 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1Н,12Н-пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,4Гц, 3Н), 1,84-1,87 (м, 2Н), 3,12 (м, 2Н), 4,19 (м, 2Н), 5,43 (с, 4Н), 6,49 (с, 1Н), 6,97 (дд, J = 1,1 та 7,4Гц, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 7,27-7,35 (м, 5Н), 7,50 (дц, J = 1,1 та 8,6Гц, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,64 (дд, J = 7,4 та 8,6Гц, 1Н), MS (ES) m/z 493 (M⁺+1).

Приклад 2.6

Одержання (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-фенетил-1Н,12Н-пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(фенетиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.5 та триетилортопропіонату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-2,9-діетил-1-фенетил-1Н,12Н-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3Н), 1,24 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 2,13-2,32 (м, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 2,43 (к, J = 7,3Гц, 2Н), 3,01 (т, J = 6,9Гц, 2Н), 4,19 (т, J = 6,9Гц, 2Н), 5,33 (с, 2Н), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 7,14-7,37 (м, 6Н), 7,62 (дд, J = 1,3 та 8,6Гц, 1Н), 7,71 (дд, J = 7,3 та 8,6Гц, 1Н), MS (ES) m/z 563 (M⁺+1).

(б) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-фенетил-1Н,12Н-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 1,17 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 1,86 (м, 2Н), 2,64 (к, J = 7,3Гц, 2Н), 3,09 (т, J = 7,6Гц, 2Н), 4,21 (т, J = 7,6Гц, 2Н), 5,43 (с, 2Н), 5,45 (с, 2Н), 6,51 (с, 1Н), 7,01 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 7,25-7,36 (м, 5Н), 7,50 (дд, J = 1,0 та 8,6Гц, 1Н), 7,66 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1Н), MS (ES) m/z 521 (M⁺+1).

Приклад 2.7

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-фенілпропіл)-1Н,12Н-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3-фенілпропіламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.6 за способом, аналогічним

способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-фенілпропіл)-1Н,12Н-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,4Гц, 3Н), 2,05-2,34 (м, 4Н), 2,23 (с, 3Н), 2,83 (т, J = 7,6Гц, 2Н), 3,84 (т, J = 7,1Гц, 2Н), 5,16 (д, J = 18,5Гц, 1Н), 5,22 (д, J = 18,5Гц, 1Н), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 7,09 (с, 1Н), 7,15-7,32 (м, 6Н), 7,34 (с, 1Н), 7,62 (дд, J = 1,7 та 8,6Гц, 1Н), 7,68 (дд, J = 6,9 та 8,6Гц, 1Н), MS (ES) m/z 549 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-фенілпропіл)-1Н,12Н-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 1,85 (к, J = 7,3Гц, 1Н), 1,86 (к, J = 7,3Гц, 1Н), 2,11 (м, 2Н), 2,74 (т, J = 7,9Гц, 2Н), 4,00 (т, J = 6,9Гц, 2Н), 5,33 (с, 2Н), 5,41 (с, 2Н), 6,48 (1Нир.с, 1Н), 6,99 (дд, J = 1,0 та 7,3Гц, 1Н), 7,18 (м, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 7,27-7,30 (м, 4Н), 7,48 (дц, J = 1,0 та 8,4Гц, 1Н), 7,63 (дц, J = 7,3 та 8,4Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), MS (ES) m/z 507 (M⁺+1).

Приклад 2.8

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3-метилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.21 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,4Гц, 3Н), 1,04 (д, J = 6,6Гц, 6Н), 1,85 (м, 1Н), 2,09-2,31 (м, 2Н), 2,21 (с, 3Н), 3,85 (т, J = 7,6Гц, 2Н), 5,24 (с, 2Н), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 7,16 (дд, J = 1,5 та 7,1Гц, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 7,62 (дц, J = 1,5 та 8,4Гц, 1Н), 7,68 (дд, J = 7,1 та 8,4Гц, 1Н), MS (ES) m/z 501 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,4Гц, 3Н), 1,00 (д, J = 5,9Гц, 6Н), 1,66-1,78 (м, 3Н), 1,85 (к, J = 7,4Гц, 1Н), 1,86 (к, J = 7,4Гц, 1Н), 3,94 (т, J = 7,3Гц, 2Н), 5,32 (с, 2Н), 5,40 (с, 2Н), 6,48 (с, 1Н), 6,98 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 7,46 (дд, J = 1,0 та 8,3Гц, 1Н), 7,63 (дд, J = 7,6 та 8,3Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), MS (ES) m/z 459 (M⁺+1).

Приклад 2.9

Одержання (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-

пірано[3",4"-6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3-метилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату з

базового прикладу 5.21 та триетилортопропіонату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-2,9-діетил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,05 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,39 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,53-1,70 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 2,07-2,31 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,70 (к, J = 7,3Гц, 2H), 3,91 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,13 (дд, J = 1,3 та 7,3Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 1,3 та 8,6Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 7,3 та 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 529 (M⁺+1).

(б) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,01 (д, J = 6,3Гц, 6H), 1,25 (т, J = 7,1Гц, 3H), 1,69 (м, 1H), 1,78-1,87 (м, 2H), 2,74-2,79 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 5,41 (с, 4H), 1H), 6,52 (с, 1H), 6,99 (дц, J = 1,0 та 7,6Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,45 (дд, J = 1,0 та 8,6Гц, 1H), 7,63 (дц, J = 7,6 та 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 487 (M⁺+1).

Приклад 2.10

Одержання (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(2-метилпропіламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.12 та триетилортопропіонату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-2,9-діетил-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,00 (м, 6H), 1,37 (т, J = 7,4Гц, 3H), 2,00 (м, 1H), 2,01-2,31 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,76 (к, J = 7,4Гц, 2H), 3,78 (м, 2H), 5,15 (м, 2H), 5,39 (д, J = 17,0Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,0Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,17 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,3Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 7,3 та 7,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 515 (M⁺+1).

(б) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (400мгц) δ (DMSO-d₆, 99,5°C) 0,89 (т, J = 7,6Гц, 3H), 0,94 (д, J = 6,4Гц, 6H), 1,26 (т, J = 7,0Гц, 3H), 1,88 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 2,76 (к, J = 7,0Гц, 2H), 3,85 (д, J = 7,6Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,34 (д, J = 16,6Гц, 1H), 5,42 (д, J = 16,6Гц, 1H), 6,12 (1Нир.с, 1H), 7,01 (д, J = 7,2Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,8Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,2 та 8,8Гц, 1H), MS(ES)m/z473(M⁺+1).

Приклад 2.11

Одержання (9S)-9-етил-1-гептил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(гептиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.10 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-гептил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,87 (т, J = 6,6Гц, 3H), 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,26-1,54 (м, 8H), 1,73-1,84 (м, 2H), 2,11-2,30 (м, 5H), 3,83 (т, J = 7,1Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,65 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 1,5, 7,1Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,60-7,71 (м, 2H), MS (ES) m/z 529 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-1-гептил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,83 (т, J = 6,6Гц, 3H), 1,03 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,26-1,52 (м, 8H), 1,59-1,93 (м, 4H), 3,78 (с, 1H), 3,82 (т, J = 7,3Гц, 2H), 5,22 (с, 2H), 5,28 (д, J = 16,2Гц, 1H), 5,72 (д, J = 16,2Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 2,0, 6,6Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,59-7,69 (м, 2H), MS (ES) m/z 487 (M⁺+1).

Приклад 2.12

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-метил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(метиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.11 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,3Гц, 3H), 2,14-2,28 (м, 5H), 3,71 (с, 3H), 5,38 (д, J = 17,3Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,65 (д, J = 17,3Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,15 (дд, J = 1,7, 6,9Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 1,7, 8,6Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 6,9, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z445(M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-метил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,81-1,88 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 5,41 (с, 2H), 5,54 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,97 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,45 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,6Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), MS (ES) m/z 403 (M⁺+1).

Приклад 2.13

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (208)-9-аміно-7-(2-метилпропіламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.12 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,11 (д, J = 6,6Гц, 6H), 2,00-2,31 (м, 6H), 3,63 (д, J = 7,6Гц, 2H), 5,20 (с, 2H), 5,38 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,65 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,17 (дц, J = 1,7, 6,9Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,63 (дд, J = 1,7, 8,6Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 6,9, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 487 (M⁺+1).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J - 7,3Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,71-2,00 (м, 2H), 2,01-2,18 (м, 1H), 3,76 (д, J = 7,3Гц, 2H), 5,27 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 1,0, 7,6Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 1,0, 8,6Гц, 1H), 7,64 (дц, J = 7,6, 8,6Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), MS (ES) m/z 445 (M⁺+1).

Приклад 2.14

Одержання (9S)-9-етил-1-гексил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(гексиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.13 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-гексил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,87-0,99 (м, 6H), 1,26-1,37 (м, 4H), 1,49-1,61 (м, 2H), 1,73-1,84 (м, 2H), 2,11-2,29 (м, 5H), 3,83 (т, J = 7,3Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,38 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,65 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,16 (дд, J = 1,7, 7,1Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,62 (дц, J = 1,7, 8,6Гц, 1H), 7,68 (дц, J = 7,1, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 515 (M⁺+1).

(b) (9S)-9-етил-1-гексил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,84-0,90 (м, 6H), 1,23-1,45 (м, 6H), 1,68-1,96 (м, 4H), 3,84-3,96 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,99 (дд, J = 1,0, 7,6Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 1,0, 8,6Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,6, 8,6Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), MS (ES) m/z 473 (M⁺+1).

Приклад 2.15

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.14 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,91-0,99 (м, 6H), 1,26-1,58 (м, 4H), 1,74-1,82 (м, 2H), 2,09-2,31 (м, 5H), 3,83 (т, J = 7,3Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,65 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 1,5, 6,9Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,62 (дд, J = 1,5, 8,6Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,9, 8,6Гц, 1H),

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,85-0,92 (м, 6H), 1,35-1,38 (м, 4H), 1,75-1,93 (м, 4H), 3,89-3,94 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,99 (дд, J = 1,0, 7,4Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 1,0, 8,6Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 7,4, 8,6Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), MS (ES) m/z 459 (M⁺+1).

Приклад 2.16

Одержання (9S)-1,9-діетил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(етиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.15 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-1,9-діетил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,49 (т, J = 7,3Гц, 3H), 2,11-2,29 (м, 5H), 3,92 (к, J = 7,3Гц, 2H), 5,26 (с, 2H), 5,38 (д, J = 17,3Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,3Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 1,3, 6,9Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,62 (дд, J = 1,3, 8,6Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,9, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 459 (M⁺+1).

(b) (9S)-1,9-діетил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,39 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,81-1,90 (м, 2H), 3,94-4,02 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,99 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,47 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,63 (т, J = 7,6Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), MS (ES) m/z 417 (M⁺+1).

Приклад 2.17

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-[2-(4-метоксифеніл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.16 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,12-2,30 (м, 5H), 3,01 (т, J = 6,3Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,04 (т, J = 6,3Гц, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 7,05-7,13 (м, 4H), 7,63 (дд, J = 1,7, 8,6Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,9, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 565 (M⁺+1).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,77-1,95 (м, 2H), 3,04 (т, J = 7,3Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 4,14 (т, J = 7,3Гц, 2H), 5,42 (с, 4H), 6,47 (с, 1H), 6,89 (д, J = 8,6Гц, 2H), 6,97

(дд, J = 1,0, 7,6Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,6Гц, 2H), 7,49 (дд, J = 1,0, 8,6Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,63 (дд, J = 7,6, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 523 (M⁺+1).

Приклад 2.18

Одержання (9S)-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (208)-9-аміно-7-[2-(4-хлорфеніл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.17 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,10-2,32 (м, 5H), 3,05 (т, J = 6,6Гц, 2H), 4,07 (т, J = 6,6Гц, 2H), 5,28 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,09-7,15 (м, 4H), 7,31 (д, J = 8,6Гц, 2H), 7,64 (дд, J = 2,0, 6,6Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 6,6, 8,3Гц, 1H), MS (ES) m/z 569 (M⁺+1).

(б) (9S)-1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,77-1,95 (м, 2H), 3,12 (т, J = 7,4Гц, 2H), 4,19 (т, J = 7,4Гц, 2H), 5,42 (с, 4H), 6,49 (с, 1H), 6,98 (дд, J = 1,0, 7,4Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,36-7,43 (м, 4H), 7,50 (дд, J = 1,0, 8,6Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 7,4, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 527 (M⁺+1).

Приклад 2.19

Одержання (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (208)-9-аміно-7-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.18 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,07-2,35 (м, 5H), 3,05 (т, J = 6,6Гц, 2H), 4,06 (т, J = 6,6Гц, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,97-7,17 (м, 6H), 7,64 (дд, J = 2,0, 8,2Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 6,6, 8,2Гц, 1H), MS (ES) m/z 553 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 1,03 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,81-1,96 (м, 2H), 3,07 (т, J = 6,5Гц, 2H), 3,93 (1Hир, 1H), 4,05 (т, J = 6,5Гц, 2H), 5,26 (с, 2H), 5,28 (д, J = 16,3Гц, 1H), 5,72 (д, J = 16,3Гц, 1H), 6,89 (с,

1H), 7,00-7,19 (м, 5H), 7,54 (с, 1H), 7,60-7,68 (м, 2H), MS (ES) m/z 511 (M⁺+1).

Приклад 2.20

Одержання (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-2-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (208)-9-аміно-7-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.18 та триметилортоацетату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-2-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,10-2,32 (м, 8H), 3,00 (т, J = 6,9Гц, 2H), 4,17 (т, J = 6,9Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,97-7,18 (м, 6H), 7,63 (дд, J = 1,3, 8,6Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 7,3, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 567 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-9-гідрокси-2-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 1,04 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,78-2,00 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 3,02 (т, J = 7,0Гц, 2H), 3,74 (с, 1H), 4,18 (т, J = 7,0Гц, 2H), 5,30 (д, J = 16,5Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,74 (д, J = 16,5Гц, 1H), 6,96-7,20 (м, 5H), 7,57 (с, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), MS (ES) m/z 525 (M⁺+1).

Приклад 2.21

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(1-метилетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(1-метилетиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.19 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(1-метилетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,59-1,63 (м, 6H), 2,09-2,31 (м, 5H), 4,40-4,44 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 1,3, 6,9Гц, 1H), 7,59-7,71 (м, 3H), MS (ES) m/z 473 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(1-метилетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10Д3(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,54 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,81-1,90 (м, 2H), 4,34-4,53 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 1,0, 7,6Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 1,0, 8,3Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,6, 8,3Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), MS(ES)m/z 431 (M⁺+1).

Приклад 2.22

Одержання (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3,3-диметилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.20 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,11 (с, 9H), 1,64-1,73 (м, 2H), 2,09 (м, 5H), 3,83 (м, 2H), 5,28 (с, 2H), 5,38 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,65 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,15 (д, J = 7,3Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,60-7,70 (м, 2H), MS (ES) m/z 515 (M⁺+1).

(b) (9S)-1-(3,3-диметилбутил)-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 1,02 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,11 (с, 9H), 1,68-1,80 (м, 2H), 1,81-1,96 (м, 2H), 3,73-3,92 (м, 3H), 5,24 (с, 2H), 5,26 (д, J = 16,3Гц, 1H), 5,70 (д, J = 16,3Гц, 1H), 7,10 (дц, J = 1,8, 6,9Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,59 (дц, J = 1,8, 8,6Гц, 1H), 7,64 (дц, J = 6,9, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 473 (M⁺+1).

Приклад 2.23

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3-метилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.21 та тетраметилортокарбонату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-2-метокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,03 (д, J = 6,3Гц, 6H), 1,57 (м, 2H), 1,72-1,84 (м, 1H), 2,07-2,34 (м, 5H), 3,99-4,12 (м, 5H), 5,31 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,03 (дц, J = 1,3, 8,6Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,52 (дц, J = 1,3, 8,6Гц, 1H), 7,64 (дц, J = 7,6, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 531 (M⁺+1).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,3Гц, 6H), 1,54-1,91 (м, 5H), 3,95-4,07 (м, 5H), 5,41 (с, 4H), 6,50 (с, 1H), 6,92 (дц, J = 1,0, 7,6Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,42 (дц, J = 1,0, 8,6Гц, 1H), 7,62 (дц, J = 7,6, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 489 (M⁺+1).

Приклад 2.24

Одержання (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3-метилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.21 та триетилортопропіонату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-2,9-діетил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,05 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,40 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,59-1,65 (м, 2H), 1,85-1,89 (м, 1H), 2,09-2,32 (м, 5H), 2,71 (к, J = 7,4Гц, 2H), 3,92-3,98 (м, 2H), 5,28 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,14 (дц, J = 1,3, 7,3Гц, 1H), 7,58 (дц, J = 1,3, 8,3Гц, 1H), 7,67 (дц, J = 7,3, 8,3Гц, 1H), MS (ES) m/z 529 (M⁺+1).

(b) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,1Гц, 3H), 1,01 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,25 (т, J = 7,1Гц, 3H), 1,67-1,87 (м, 5H), 2,72-2,75 (м, 2H), 3,86-4,00 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,97 (д, J = 7,9Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,45 (д, J = 7,9Гц, 1H), 7,63 (д, J = 7,9Гц, 1H), MS (ES) m/z 487 (M⁺+1).

Приклад 2.25

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-4-метил-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-10-метил-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.22 за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-4-метил-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,85-1,00 (м, 6H), 1,30-1,56 (м, 4H), 1,68-1,87 (м, 2H), 2,02-2,34 (м, 5H), 2,45 (с, 3H), 3,82 (т, J = 7,3Гц, 2H), 5,21 (с, 2H), 5,38 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,65 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,7Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,7Гц, 1H), MS (ES) m/z 515 (M⁺+1).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-4-метил-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,86-0,95 (м, 6H), 1,29-1,43 (м, 4H), 1,65-1,93 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 3,80-3,95 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,7Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,7Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), MS (ES) m/z 473 (M⁺+1).

Приклад 2.26

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-гідроксіетил)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(2-гідроксіетиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.23 за способом, аналогічним

способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(2-гідроксіетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,02-2,30 (м, 6H), 3,94-4,05 (м, 4H), 5,21 (с, 2H), 5,35 (д, J = 17,2Гц, Ш), 5,63 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,02-7,09 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,50-7,65 (м, 2H), MS (ES) m/z 475 (M⁺+1).

(b)(9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-гідроксіетил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,86 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,74-1,92 (м, 2H), 3,70-3,81 (м, 2H), 3,97-4,06 (с, 2H), 5,24 (т, J = 5,3Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 1,0, 7,4Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 1,0, 8,6Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,4, 8,6Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), MS (ES) m/z 433 (M⁺+1).

Приклад 2.27

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-гідроксіетил)-2-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(2-гідроксіетиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.23 та триметилортоацетату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(2-гідроксіетил)-2-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,06-2,30 (м, 5H), 2,54 (с, 3H), 3,92-4,01 (м, 2H), 4,12-4,21 (м, 2H), 5,23-5,31 (м, 3H), 5,36 (д, J = 17,0Гц, 1H), 5,63 (д, J = 17,0Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 1,3, 7,3Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,54-7,67 (м, 2H), MS (ES) m/z 489 (M⁺+1).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-гідроксіетил)-2-метил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,74-1,94 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 3,68-3,82 (м, 2H), 4,04-4,18 (м, 2H), 5,25 (т, J = 5,4Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,96 (дд, J = 1,0, 7,6Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,45 (дд, J = 1,0, 8,6Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 7,6, 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 447 (M⁺+1).

Приклад 2.28

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метил-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.14 та триметилортоацетату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-2-метил-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,94 (т, J = 6,9Гц, 3H), 0,97 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,30-1,56 (м, 4H), 1,65-1,89 (м, 2H), 2,05-2,35 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 3,79-4,01 (м, 2H), 5,24 (1Нир.с, 2H), 5,39 та 5,66 (к, J = 17,2Гц, 1H x 2), 7,04-7,12 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,52-7,71 (м, 2H), MS (ES) m/z 515 (M⁺+1).

(b)(9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3H), 0,91 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,30-1,60 (м, 4H), 1,66-1,94 (м, 4H), 2,45 (д, J = 2,6Гц, 3H), 3,93 (1Нир.с, 2H), 5,23-5,44 (м, 2H), 5,41 (1Нир.с, 2H), 6,50 (1Нир.с, 1H), 6,89-7,00 (м, 1H), 7,19 (д, J = 2,3Гц, 1H), 7,38-7,49 (м, 1H), 7,62 (дт, J = 3,6 та 7,9Гц, 1H), MS (FAB) m/z 473 (M⁺+1).

Приклад 2.29

Одержання (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.14 та триетилортопропіонату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-2,9-діетил-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,93 (т, J = 6,9Гц, 3H), 0,96 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,23-1,56 (м, 4H), 1,38 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,65-1,93 (м, 2H), 2,05-2,38 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,71 (к, J = 7,3Гц, 2H), 3,81-3,98 (м, 2H), 5,24 (1Нир.с, 2H), 5,39 та 5,66 (к, J = 17,2Гц, 1H x 2), 7,10 (с, 1H), 7,13 (дд, J = 1,0 та 7,4Гц, 1H), 7,52-7,61 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 7,4 та 8,4Гц, 1H), MS (ES) m/z 529 (M⁺+1).

(b) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 0,91 (т, J = 6,9Гц, 3H), 1,19-1,29 (м, 3H), 1,31-1,48 (м, 4H), 1,67-1,94 (м, 4H), 2,68-2,82 (м, 2H), 3,92 (1Нир.с, 2H), 5,24-5,42 (м, 2H), 5,42 (1Нир.с, 2H), 6,50 (1Нир.с, 1H), 6,92-7,01 (м, 1H), 7,19 (д, J = 1,3Гц, 1H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,58-7,69 (м, 1H), DMS (FAB) m/z 487 (M⁺+1).

Приклад 2.30

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-2-пропіл-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.14 та триметилортобутирату за способом, аналогічним способу з прикладу 2.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-пентил-2-пропіл-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,89-1,01 (м, 6H), 1,11 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,28-1,57 (м, 4H), 1,65-1,80 (м, 2H), 1,86 (гекст. J = 7,4Гц, 2H), 2,03-2,36 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,64 (т, J = 7,4Гц, 2H), 3,96 (т, J = 7,9Гц, 2H), 5,24 (1Нир.с, 2H), 5,39 та 5,66 (к, J = 17,2Гц, 1H x 2), 7,10 (с, 1H), 7,12 (дд, J = 1,2 та 7,4Гц, 1H), 7,52-7,61 (м, 1H), 7,66 (т, J = 7,4Гц, 1H), MS (ES) m/z 543 ($\text{M}^+ + 1$).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-2-пропіл-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

^1H ЯМР (270мгц) δ ($\text{DMSO}-d_6$) 0,88 (т, J = 7,4Гц, 3H), 0,91 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,04 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,31-1,49 (м, 4H), 1,68-1,94 (м, 6H), 2,65-2,76 (м, 2H), 3,88-4,02 (м, 2H), 5,35 (1Нир.с, 2H), 5,42 (с, 2H), 6,51 (1Нир, 1H), 6,91-1\$ (м, 1H), 7,23 (д, J = 4,3Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,4Гц, 1H), 7,66 (дт, J = 1,6 та 8,4Гц, 1H), MS (FAB) m/z 501 ($\text{M}^+ + 1$).

Приклад 3.1

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Спосіб одержання включає наступні два етапи через сполуку (a).

(a) (9S)-9-ацетокси-2-ацетоксиметил-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон.

До розчину (20S)-9-аміно-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату гідрохлориду (1,61г, 3,07ммоль) з базового прикладу 5.14 у сухому дихлорметані (120мл), охолодженому на льодяній бані, додали ацетоксіацетилхлорид (4,3мл) та діізопропілетиламін (1,07мл) послідовно. Після додавання суміш нагріли до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Додали воду (50мл) та суміш екстрагували дихлорметаном (100мл). Дихлорметановий шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (елюент: етилацетат/гексан = 8/1), внаслідок чого одержали чистий продукт (1,72г, 98%).

^1H ЯМР (400мгц) δ (CDCl_3) 0,91 (т, J = 7,3Гц, 3H), 0,97 (т, J = 7,5Гц, 3H), 1,31-1,48 (м, 4H), 1,70-1,82 (м, 2H), 2,08-2,30 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 3,86 (т, J = 7,9Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 5,39 (д, J = 17,1Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,1Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,19 (дд, J = 2,0 та 6,6Гц, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), MS (ES) m/z 573 ($\text{M}^+ + 1$).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

До розчину (9S)-9-ацетокси-2-ацетоксиметил-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону (34мг, 0,059ммоль) у метанолі (3мл), охолодженому на льодяній бані, додали безводний гідразин (100мкл) та суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Водний 1N розчин соляної

кислоти (5мл) додали краплями, щоб підкислити реакційну суміш, та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш екстрагували дихлорметаном (50мл) та дихлорметановий шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 та випарили. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (дихлорметан/метанол = 25/1), внаслідок чого одержали чистий продукт (19мг, 65%).

^1H ЯМР (400мгц) δ ($\text{DMSO}-d_6$) 0,87 (т, J = 7,6Гц, 3H), 0,90 (т, J = 6,9Гц, 3H), 1,32-1,45 (м, 4H), 1,74-1,90 (м, 4H), 4,04 (м, 2H), 4,43 (д, J = 5,6Гц, 2H), 5,36 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,79 (т, J = 5,6Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 7,03 (дд, J = 1,0 та 7,3Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,50 (дд, J = 1,0 та 8,6Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 7,3 та 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 489 ($\text{M}^+ + 1$).

Приклад 3.2

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(2-метилпропіламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.12 за способом, аналогічним способу з прикладу 3.1, двома етапами через сполуку (a).

(a) (9S)-9-ацетокси-2-ацетоксиметил-9-етил-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,96 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,05 (д, J = 6,3Гц, 6H), 2,01 (м, 1H), 2,06-2,31 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 3,70 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 5,08-5,18 (м, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,22 (дд, J = 2,1 та 6,4Гц, 1H), 7,67-7,75 (м, 2H), MS (ES) m/z 559 ($\text{M}^+ + 1$).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

^1H ЯМР (270мгц) δ ($\text{DMSO}-d_6$) 0,87 (т, J = 7,1Гц, 3H), 0,94 (м, 6H), 1,84 (м, 2H), 2,07 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 5,41 (м, 4H), 5,75 (т, J = 5,9Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 7,07 (д, J = 7,9Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,6Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 7,9 та 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 475 ($\text{M}^+ + 1$).

Приклад 3.3

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(3-метилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.21 за способом, аналогічним способу з прикладу 3.1, двома етапами через сполуку (a).

(a) (9S)-9-ацетокси-2-ацетоксиметил-9-етил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,97 (т, J = 7,6Гц, 3H), 1,04 (д, J = 6,6Гц, 6H), 1,68 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 2,07-2,31 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 3,84 (т, J = 8,4Гц, 2H), 5,03 (с, 2H), 5,28 (м, 2H), 5,39 (д,

$J = 17,2\text{Гц}$, 1H), 5,66 (д, $J = 17,2\text{Гц}$, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,18 (дд, $J = 1,5$ та $6,4\text{Гц}$, 1H), 7,64-7,72 (м, 2H), MS (ES) m/z 573 ($M^+ + 1$).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

^1H ЯМР (270мгц) δ (DMSO- d_6) 0,87 (т, $J = 7,3\text{Гц}$, 3H), 1,00 (д, $J = 5,9\text{Гц}$, 6H), 1,73-1,87 (м, 5H), 4,09 (м, 2H), 4,42 (д, $J = 5,6\text{Гц}$, 2H), 5,41 (с, 4H), 5,81 (т, $J = 5,6\text{Гц}$, 1H), 6,49 (с, 1H), 7,02 (дд, $J = 1,0$ та $7,6\text{Гц}$, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,50 (дд, $J = 1,0$ та $8,6\text{Гц}$, 1H), 7,66 (дд, $J = 7,6$ та $8,6\text{Гц}$, 1H), MS (ES) m/z 489 ($M^+ + 1$).

Приклад 3.4

Одержання (9S)-2-хлорметил-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (208)-9-аміно-7-(3-метилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.21 та хлорацетилхлориду за способом, аналогічним способу з прикладу 3.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-2-хлорметил-9-етил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

^1H ЯМР (270мгц) δ (CDCl_3) 0,96 (т, $J = 7,4\text{Гц}$, 3H), 1,06 (д, $J = 6,6\text{Гц}$, 6H), 1,67 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 2,06-2,63 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 4,07 (м, 2H), 4,44 (с, 2H), 5,27 (с, 2H), 5,39 (д, $J = 17,2\text{Гц}$, 1H), 5,66 (д, $J = 17,2\text{Гц}$, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,17 (дд, $J = 2,0$ та $6,6\text{Гц}$, 1H), 7,64-7,73 (м, 2H), MS (ES) m/z 549 ($M^+ + 1$).

(b)(9S)-2-хлорметил-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

^1H ЯМР(270МГц) δ (OMeO-c16)0,87(т, $J = 7,4\text{Гц}$,3H), 1,01 (д, $J = 5,9\text{Гц}$, 6H), 1,81-1,86 (м, 5H), 4,04 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 5,41 (с, 4H), 6,50 (с, 1H), 7,06 (дд, $J = 1,0$ та $7,6\text{Гц}$, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,55 (дд, $J = 1,0$ та $8,6\text{Гц}$, 1H), 7,69 (дд, $J = 7,6$ та $8,6\text{Гц}$, 1H), MS (ES) m/z 507 ($M^+ + 1$).

Приклад 4

Одержання (9S)-2-амінометил-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону трифторооцтової кислоти

Спосіб одержання включає наступні три етапи через сполуки (а) та (b).

(а)(9S)-9-ацетокси-2-(і-бутоксикарбоніламіно)метил-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

До розчину (9S)-9-аміно-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату гідрохлориду (53мг, 0,1ммоль) з базового прикладу 5.14 у сухому дихлорметані (4мл) додали Вос-гліцин-OSu (150мг), діізопропілетиламін (70мкл) та 4-N,N-диметиламінопіридин (15мг) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали у колбі зі зворотним холо-

дильником протягом 15 годин на масляній бані. Після охолодження до кімнатної температури 1N водну соляну кислоту (2мл) додали до реакційної суміші та екстрагували дихлорметаном (20мл). Дихлорметановий шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії, внаслідок чого одержали чистий продукт (56мг, 89%).

^1H ЯМР (400мгц) δ (CDCl_3) 0,93 (т, $J = 6,9\text{Гц}$, 3H), 0,97 (т, $J = 7,6\text{Гц}$, 3H), 1,35-1,50 (м, 4H), 1,51 (с, 9H), 1,68-1,80 (м, 2H), 2,10-2,30 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 3,88 (т, $J = 6,9\text{Гц}$, 2H), 4,33 (д, $J = 4,3\text{Гц}$, 2H), 5,27 (с, 2H), 5,38 (д, $J = 17,2\text{Гц}$, 1H), 5,65 (д, $J = 17,2\text{Гц}$, 1H), 5,98 (1Нир.с, 1H), 7,18 (дд, $J = 1,3$ та $7,3\text{Гц}$, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,60-7,71 (м, 2H), MS (ES) m/z 630 ($M^+ + 1$).

(b) (9S)-2-(і-бутоксикарбоніламіно)метил-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

До розчину (9S)-9-ацетокси-2-(і-бутоксикарбоніламіно)метил-9-етил-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону (56мг, 0,089ммоль) у метанолі (2мл), охолоджену на льодяній бані, додали безводний гідразин (50мкл) та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Концентрований розчин соляної кислоти (0,3мл) додали краплями до реакційної суміші з охолодженням на льодяній бані та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (дихлорметан/метанол = 25/1), внаслідок чого одержали чистий продукт (33мг, 63%).

^1H ЯМР (400мгц) δ (CDCl_3) 0,93 (т, $J = 7,3\text{Гц}$, 3H), 1,00 (т, $J = 7,3\text{Гц}$, 3H), 1,35-1,50 (м, 4H), 1,54 (с, 9H), 1,66-1,90 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,96 (1Нир.с, 1H), 4,27 (1Нир.д, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,27 (д, $J = 16,2\text{Гц}$, 1H), 5,70 (д, $J = 16,2\text{Гц}$, 1H), 5,97 (с, 1H), 7,09 (д, $J = 7,3\text{Гц}$, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,56-7,66 (м, 2H), MS (ES) m/z 588 ($M^+ + 1$).

(с)(9S)-2-амінометил-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон трифторооцтова кислота

(9S)-2-(і-Бутоксикарбоніламіно)метил-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон (33мг, 0,056ммоль) розчинили у трифторооцтовій кислоті (1мл) та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчин концентрували при зниженому тиску та одержаний залишок очистили шляхом колоночної хроматографії з оберненою фазою C-18, внаслідок чого одержали чистий продукт (27мг, 80%).

^1H ЯМР (400мгц) δ (DMSO-d_6) 0,87 (т, $J = 7,3\text{Гц}$, 3H), 0,92 (т, $J = 6,6\text{Гц}$, 3H), 1,34-1,44 (м, 4H), 1,74-1,90 (м, 4H), 3,89 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 5,39 (с,

2H), 5,42 (с, 2H), 6,51 (1Нир.с, 1H), 7,08 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,3Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 7,6 та 8,3Гц, 1H), 7,97 (1Нир.с, 3H), MS (ES) m/z 488 (M⁺+1).

Приклад 5

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-2-трифторметил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Спосіб одержання включає наступні два етапи через сполуку (а).

(а)(9S)-9-ацетокси-9-етил-1-пентил-2-трифторметил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

(20S)-9-Аміно-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату гідрохлорид (116мг, 0,22ммоль) з базового прикладу 5.14 суспендували у (CF₃CO)₂O (25мл) та перемішували протягом 3,5 годин. Після того, як суміш концентрували при зниженому тиску, залишок суспендували у водному 50% розчині (об'єм/об'єм) EtOH (50мл) та змішували в умовах нагрівання у колбі зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (дихлорметан/ацетон = 7/1), внаслідок чого одержали чистий продукт (109мг, 81%).

¹H ЯМР (400мгц) δ (CDCl₃) 0,92 (т, J = 7,0Гц, 3H), 0,98 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,30-1,50 (м, 4H), 1,65-1,78 (м, 2H), 2,09-2,34 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 3,95 (1Нир, 2H), 5,18 та 5,23 (д, J = 18,2Гц, 1H x 2), 5,39 та 5,65 (д, J = 17,4Гц, 1H x 2), 7,11 (с, 1H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,68-7,79 (м, 2H), MS (ES) m/z 569 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-Етил-9-гідрокси-1-пентил-2-трифторметил-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

У холодний (0°C) перемішуваний розчин (9I)-9-ацетокси-9-етил-1-пентил-2-трифторметил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону (105мг, 0,18ммоль) у MeOH (15мл) додали безводний гідразин (0,29мл, 9,00ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин суміш підкислили 10% розчином HCl у MeOH при 0°C та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш профільтрували та промили CH₂Cl₂. Після того, як комбінований фільтрат та змиви концентрували при зниженому тиску, залишок суспендували у CH₂Cl₂ (30мл). Суміш профільтрували та промили CH₂Cl₂. Комбінований фільтрат та змиви концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 40/1 - 20/1), внаслідок чого одержали чистий продукт (74,0мг, 76%).

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (2т, J = 7,2Гц, 3H x 2), 1,27-1,45 (м, 4H), 1,66-1,95 (м, 4H), 3,88-4,03 (м, 2H), 5,33 (1Нир, 2H), 5,42 (с, 2H), 6,58 (1Нир, 1H), 7,19-7,28 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,65-7,81 (м, 2H), MS (ES) m/z 527 (M⁺+1).

Приклад 6

Одержання (9S)-2-(диметиламіно)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлориду

Спосіб одержання включає наступні два етапи через сполуку (а).

(9S)-9-ацетокси-2-(диметиламіно)-9-етил-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

(20S)-9-аміно-7-(2-метилпропіламіно)камптотецину 20-ацетату гідрохлорид (13мг, 0,02ммоль) з базового прикладу 5.12 суспендували у сухому дихлорметані (2мл) та охолодили на льодяній бані. Послідовно додали М,М-діізопропілетиламіні (20мкл, 0,12ммоль) та фосгенімініхлорид (20мг, 0,12ммоль) та суміш перемішували протягом 1 години на льодяній бані та нагрівали до кімнатної температури, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Реакційну суміш вилили у воду з льодом та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ та випарили при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили шляхом колоночної хроматографії (дихлорметан/ацетон = 10/1), внаслідок чого одержали S30 (8,7мг, 70%) у вигляді жовтого порошку.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,84 (м, 6H), 0,96 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,81 (м, 1H), 2,10-2,32 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,94 (с, 6H), 3,80 (д, J = 7,6Гц, 2H), 5,01 (с, 2H), 5,40 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,67 (д, J = 17,2Гц, 1H), 7,09 (дц, J = 1,0 та 7,6Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,54 (дц, J = 1,0 та 8,6Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1H), MS (ES) m/z 530 (M⁺+1).

(б) (9S)-2-(диметиламіно)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид

До розчину (9S)-9-ацетокси-2-(диметиламіно)-9-етил-1-(2-метилпропіл)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону (8,7мг, 0,023ммоль) у метанолі (2мл) та 1,4-діоксані (2мл), охолоджену на льодяній бані, додали безводний гідразин (100мкл). Суміш нагріли до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. 10% HCl у метанолі додали краплями, щоб підкислити реакційну суміш, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування при зниженому тиску одержаний залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії з оберненою фазою (вода/метанол = 1/0 - 1/2), внаслідок чого одержали продукт (7,4мг, 85 %) у вигляді жовтого порошку.

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,75 (м, 6H), 0,88 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,79-1,90 (м, 3H), 2,92 (с, 6H), 3,83 (м, 2H), 5,11 (1Нир.с, 2H), 5,42 (с, 2H), 6,50 (1Нир.с, 1H), 6,94 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,3Гц, 1H), 7,63 (дц, J = 7,6 та 8,3Гц, 1H), MS (ES) m/z 488 (M⁺+1).

Приклад 7.1

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Спосіб одержання включає наступні два етапи через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

(20S)-9-аміно-7-(3-метилбутиламіно)камптотецину 20-ацетату гідрохлорид (378мг, 0,67ммоль) з базового прикладу 5.21 суспендували у сухому дихлорметані (60мл). N,N-діізопропілетиламін (333мкл, 1,91ммоль), по-слідовно додали 4-(диметиламіно)піридин (156мг, 1,27ммоль) та 1,1'-тіокарбонілдіімідазол (764мг, 4,29ммоль) та суміш перемішували при 50°C протягом 6 годин. Реакційну суміш загасили водним розчином NH₄Cl та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ та випарили при зниженому тиску. Одержаний залишок очистили шляхом колоночної хроматографії (дихлорметан/ацетон = 20/1), внаслідок чого одержали продукт (257,5мг, 72 %) у вигляді жовтого порошку.

¹H ЯМР (400мгц) δ (DMSO-d₆, 120°C) 0,96 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,05 (д, J = 6,4Гц, 6H), 1,77-1,87 (м, 3H), 2,13-2,21 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 4,69 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 5,50 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,98 (д, J = 7,2Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,4Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,2 та 8,4Гц, 1H), 12,2 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 533 (M⁺+1).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

До розчину (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-2(3H)-тіоксо-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону (63,1мг, 0,12ммоль) у метанолі (3мл) та 1,4-діоксані (3мл) додали безводний гідразин (250мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. 10% HCl у метанолі додали краплями, щоб підкислити реакційну суміш, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування при зниженому тиску, одержаний залишок розділили між дихлорметаном та водою. Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (дихлорметан/метанол = 50/1 - 10/1), одержуючи сирий продукт, який розчинили у зм'якшеному розчиннику з дихлорметану (30мл) та метанолу (6мл). Після випаровування при зниженому тиску, одержаний осад профільтрували та промили холодним метанолом, внаслідок чого одержали продукт (33,4мг, 57%) у вигляді жовтого порошку.

¹H ЯМР (400мгц) δ (DMSO-d₆, 99,6°C) 0,89 (т, J = 7,2Гц, 3H), 1,02 (д, J = 6,4Гц, 6H), 1,75-1,90 (м, 5H), 4,68 (м, 2H), 5,35 (д, J = 16,0Гц, 1H), 5,43 (д, J = 16,0Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 6,13 (1Нир.с, 1H), 6,96 (д, J = 8,0Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,50 (д, J = 8,8Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 8,0 та 8,8Гц, 1H), 12,24 (с, 1H), MS (ES) m/z 491 (M⁺+1).

Приклад 7.2

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(фенетиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.5 за способом, аналогічним способу з прикладу 7.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-фенетил-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (400мгц) δ (CDCl₃, 99,6°C) 0,99 (т, J = 7,6Гц, 3H), 2,11-2,33 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 5,46 (д, J = 17,3Гц, 1H), 5,49 (д, J = 17,8Гц, 1H), 5,58 (д, J = 17,8Гц, 1H), 5,70 (д, J = 17,3Гц, 1H), 6,81 (дд, J = 3,3 та 5,3Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,20-7,42 (м, 5H), 7,64-7,71 (м, 2H), 9,78 (1Нир.с, 1H), MS (ES) m/z 567 (M⁺+1).

(b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (400мгц) δ (DMSO-d₆, 99,5°C) 0,90 (т, J = 7,4Гц, 3H), 1,89 (м, 2H), 3,19 (т, J = 8,2Гц, 2H), 4,87 (м, 2H), 5,36 (д, J = 16,6Гц, 1H), 5,44 (д, J = 16,6Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 6,12 (1Нир.с, 1H), 6,99 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,33 (с, 2H), 7,40 (д, J = 8,0Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,4Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 7,6 та 8,4Гц, 1H), MS (ES) m/z 525 (M⁺+1).

Приклад 7.3

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону

Ця сполука була одержана з (20S)-9-аміно-7-(пентиламіно)камптотецину 20-ацетату з базового прикладу 5.14 за способом, аналогічним способу з прикладу 7.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-Ацетокси-9-етил-1-пентил-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,92 (т, J = 7,0Гц, 3H), 0,99 (т, J = 7,3Гц, 3H), 1,29-1,58 (м, 4H), 1,58-1,93 (м, 2H), 2,05-2,38 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 3,91-3,99 (м, 1H), 4,78-4,88 (м, 1H), 5,29-5,56 (м, 2H), 5,41 та 5,68 (д, J = 17,3Гц, 1H x 2), 6,71-6,82 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,57-7,72 (м, 2H), 9,84-10,05 (м, 1H).

(b) (9S)-9-Етил-9-гідрокси-1-пентил-2(3H)-тіоксо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон

¹H ЯМР (400мгц) δ (DMSO-d₆, 120°C) 0,90 (т, J = 7,4Гц, 3H), 0,92 (т, J = 7,0Гц, 3H), 1,32-1,50 (м, 4H), 1,72-1,98 (м, 4H), 4,63 (1Нир, 2H), 5,34 та 5,43 (д, J = 16,0Гц, 1H x 2), 5,44 (с, 2H), 6,00 (1Нир, 1H), 6,97 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,49 (д, J = 7,6Гц, 1H), 7,63 (т, J = 7,6Гц, 1H), 12,1 (1Нир.с, 1H), MS (FAB) m/z 491 (M⁺+1).

Приклад 8.1

Одержання (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-2-метилтіо-1H,12H-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону

Спосіб одержання включає наступні два етапи через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-2-метилтіо-1Н,12Н-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

(9S)-9-Ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-2(3Н)-тіоксо-1 Н, 12Н-піра-

но[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон(190мг, 0,36ммоль) з прикладу 7.1 (а) розчинили у сухому дихлорметані (10мл) у герметично закритій пробірці. І^Λ-діізопропілетиламін (124мкл, 0,71ммоль) та метилйодид (222мкл, 3,57ммоль) додали послідовно та суміш перемішували при 50°С протягом 2 годин. Після концентрування при зниженому тиску одержаний залишок очистили шляхом колоночної хроматографії (дихлорметан/ацетон = 20/1), внаслідок чого одержали продукт (184мг, 94 %) у вигляді жовтого порошку.

¹Н ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,4Гц, 3Н), 1,06 (д, J = 6,6Гц, 6Н), 1,69-1,77 (м, 2Н), 1,88 (м, 1Н), 2,06-2,34 (м, 2Н), 2,21 (с, 3Н), 2,61 (с, 3Н), 4,05 (м, 2Н), 5,28 (с, 2Н), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 7,09 (м, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 7,55 (дд, J = 1,0 та 8,6Гц, 1Н), 7,65 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1Н), MS (ES) m/z 547 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-2-метилтіо-1Н,12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

До розчину (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-2-метилтіо-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону(43,0мг, 0,08ммоль) у метанолі (2мл) та 1,4-діоксані (2мл) додали безводний гідрозин (200мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. 10% HCl у метанолі додали краплями, щоб підкислити реакційну суміш, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування при зниженому тиску, отриманий залишок розділили між дихлорметаном та водою. Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (дихлорметан/метанол = 100/1), внаслідок чого одержали продукт (33,2мг, 84 %) у вигляді оранжевого порошку.

¹Н ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 1,02 (д, J = 6,3Гц, 6Н), 1,69-1,90 (м, 5Н), 2,57 (с, 3Н), 4,06 (м, 2Н), 5,41 (1Нир.с, 4Н), 6,51 (1Нир.с, 1Н), 6,85 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 7,47 (дд, J = 1,0 та 8,4Гц, 1Н), 7,65 (дд, J = 7,6 та 8,4Гц, 1Н), MS (ES)m/z505(M⁺+1).

Приклад 8.2

Одержання (9S)-9-етил-2-етилтіо-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1НД2Н-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону

Ця сполука була одержана з (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-2(3Н)-тіоксо-1Н,12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-

(іе)хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону з прикладу 7.1 (а) та етилийодиду за способом, аналогічним способу з прикладу 8.1, двома етапами через сполуку (а).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-2-етилтіо-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,96 (т, J = 7,5Гц, 3Н), 1,06 (д, J = 6,6Гц, 6Н), 1,43 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 1,64-1,75 (м, 2Н), 1,86 (м, 1Н), 2,03-2,34 (м, 2Н), 2,21 (с, 3Н), 3,22 (к, J = 7,3Гц, 2Н), 4,01 (м, 2Н), 5,26 (с, 2Н), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 7,04 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц, 1Н), 7,09 (с, 1Н), 7,52 (дд, J = 1,0 та 8,6Гц, 1Н), 7,63 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1Н), MS (ES) m/z 561 (M⁺+1).

(б) (9S)-9-етил-2-етилтіо-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

¹Н ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 1,01 (д, J = 5,9Гц, 6Н), 1,36 (т, J = 7,3Гц, 3Н), 1,68-1,91 (м, 5Н), 3,19 (к, J = 7,3Гц, 2Н), 4,01 (м, 2Н), 5,36 (с, 2Н), 5,41 (с, 2Н), 6,50 (1Нир.с, 1Н), 6,95 (д, J = 7,6Гц, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 7,45 (д, J = 8,6Гц, 1Н), 7,63 (дд, J = 7,6 та 8,6Гц, 1Н), MS (ES) m/z 519 (M⁺+1).

Приклад 9

Одержання (9S)-2-(бутиламіно)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону гідрохлориду

Спосіб одержання включає наступні три етапи через сполуки (а) та (б).

(а) (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-2-метилсульфініл-1Н,12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

До розчину (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-2-метилтіо-1Н,12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-(іе)хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону(13,4мг, 0,03ммоль) з прикладу 8.1 (а) у дихлорметані (1мл) та метанолі (0,2мл) додали 0,25 M OXONE® у воді (0,6мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Після концентрування при зниженому тиску одержаний залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (дихлорметан/ацетон = 5/1), внаслідок чого одержали продукт (6,4мг, 46 %) у вигляді жовтого порошку.

¹Н ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,98 (т, J = 7,6Гц, 3Н), 1,05 (д, J = 6,6Гц, 6Н), 1,71-1,92 (м, 3Н), 2,09-2,31 (м, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 3,09 (с, 3Н), 3,77-4,36 (м, 2Н), 5,27 (с, 2Н), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 7,30 (м, 1Н), 7,73 (м, 2Н), MS (ES) m/z 563 (M⁺+1).

(9S)-9-ацетокси-2-(бутиламіно)-9-етил-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-

пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

До розчину (9S)-9-ацетокси-9-етил-1-(3-метилбутил)-2-метилсульфініл-1Н, 12Н-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону(6,4мг, 0,01ммоль) у 1,4-діоксані (1,0мл) додали n-бутиламін (30мкл,

0,3ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 5 годин та потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Після концентрування при зниженому тиску одержаний залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії (дихлорметан/ацетон = 10/1), внаслідок чого одержали продукт (5,4мг, 83 %) у вигляді жовтого порошку.

¹H ЯМР (270мгц) δ (CDCl₃) 0,91-1,06 (м, 12H), 1,40-1,69 (м, 6H), 1,81 (м, 1H), 2,10-2,29 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 3,49 (м, 2H), 3,79 (м, 2H), 4,34 (м, 1H), 5,25 (м, 2H), 5,39 (д, J = 17,2Гц, 1H), 5,66 (д, J = 17,2Гц, 1H), 6,94 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), MS (ES) m/z 572 (M⁺+1).

(98)-2-(бутиламіно)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид

До розчину (9S)-9-ацетокси-2-бутиламіно-9-етил-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону (5,4мг, 0,01ммоль) у метанолі (2мл) додали безводний гідразин (100мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. 10% розчин HCl у метанолі додали краплями, щоб підкислити реакційну суміш, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування при зниженому тиску одержаний залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії з оберненою фазою (вода/метанол = 1/0 - 1/2), внаслідок чого одержали продукт (2,8мг, 56 %) у вигляді жовтого порошку.

¹H ЯМР (270мгц) δ (DMSO-d₆) 0,87 (т, J = 7,4Гц, 3H), 0,94 (т, J = 7,3Гц, 3H), 0,97 (д, J = 6,3Гц, 6H), 1,29-1,45 (м, 2H), 1,55-1,65 (м, 4H), 1,72-1,92 (м, 3H), 3,28-3,41 (м, 2H), 4,01 (м, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 6,71 (дд, J = 1,0 та 7,6Гц, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,21 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 7,6 та 8,2Гц, 1H), MS (ES) m/z 530 (M⁺+1).

Наступні приклади ілюструють фармацевтичні препарати, що містять гексациклічну сполуку цього винаходу, а саме (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-

1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-de]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон (Сполука В)

Приклад А: Склад для таблеток

Наступні таблетки можна приготувати за звичайними способами:

Інгредієнт	мг/таблетку		
Сполука за формулою (1)	5	25	100
Безводна лактоза	103	83	35
кроскармелоза	6	6	8
повідон КЗО	5	5	6
Магнію стеарат	1	1	1
Загальна маса	120	120	150

Приклад В: Склад для капсул

Цілісні желатинові капсули, кожна з яких містить наступні інгредієнти, виготовили за відомим способом:

Інгредієнт	мг/капсулу		
Сполука за формулою (1)	5	25	100
Безводна лактоза	103	83	35
кроскармелоза	6	6	8
Повідон КЗО	5	5	6
Магнію стеарат	1	1	1
Загальна маса	120	120	150

Приклад С: Розчин для ін'єкцій

Наступний розчин можна приготувати за способами, відомими у галузі.

Інгредієнти	мг/мл
Сполука за формулою (1)	1мг
Гліцерин	10-50мг
Лектин	20-50мг
Соева олія	1,5мг
Вода	q.s. мл