



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88008 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 491/22 (2006.01)

A61K 31/519

A61P 1/00

A61P 11/00

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 15/00

A61P 31/10 (2006.01)

A61P 35/00

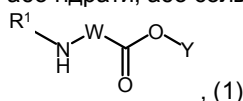
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ВОДОРОЗЧИННІ ПРОЛІКИ

1

(21) а200611517  
(22) 08.04.2005  
(24) 10.09.2009  
(86) РСТ/JP2005/006957, 08.04.2005  
(31) 2004-115713  
(32) 09.04.2004  
(33) JP  
(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.  
(72) УМЕДА ІСАО, JP, ОХВАДА ДЖУН, JP, ОЗАВА САВАКО, JP  
(73) ЧУГЕЙ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ, JP  
(56) JP 2001-506270 A 15.05.2001  
JP 2003-523326 A 05.08.2003  
WO 2004/012662 A2 12.02.2004  
WO 2002/100172 A1 19.12.2002  
WO 2002/070658 A2 12.09.2002  
WO 2002/010741 A2 07.02.2002  
WO 2001/020331 A1 22.03.2001  
WO 2000/063418 A1 26.10.2000  
WO 2000/051991 A1 08.09.2000  
JP 9-241298 A 16.09.1997  
JP 2-71836 A 12.03.1990  
EP 506478 A1 30.09.1992  
WO 2002/00168 A2 03.01.2002  
WO 2002/056885 A1 25.07.2002

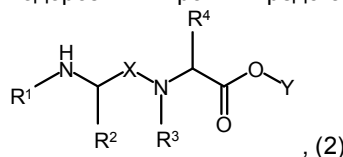
(57) 1. Водорозчинні проліки, представлені формулою (1), або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати,



де  
R<sup>1</sup> являє собою атом водню або C1-Сбалкільну групу;  
W являє собою двовалентну групу, що містить третинну аміногрупу або сульфонільну групу;  
Y являє собою залишок сполуки, представленої Y-OH, що має спиртову гідроксильну групу.

2

2. Водорозчинні проліки за п. 1 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де водорозчинні проліки представлені формулою (2):



де  
R<sup>1</sup> і Y є такими, як визначено для формули (1);  
X являє собою C=O або C1-СЗалкіленову групу;  
R<sup>2</sup> і R<sup>4</sup> кожний незалежно являє собою атом водню, C1-Сбалкільну групу або амінокислотний бічний ланцюг; та  
R<sup>3</sup> являє собою C1-Сбалкільну групу.

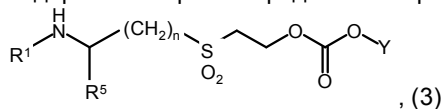
3. Водорозчинні проліки за п. 2 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де R<sup>1</sup> являє собою атом водню, метильну групу або етильну групу.

4. Водорозчинні проліки за п. 2 або п. 3 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де R<sup>2</sup> являє собою атом водню або метильну групу.

5. Водорозчинні проліки за будь-яким одним з пп. 2-4 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де R<sup>3</sup> являє собою C1-СЗалкільну групу.

6. Водорозчинні проліки за будь-яким одним з пп. 2-5 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де R<sup>4</sup> являє собою водень або метильну групу.

7. Водорозчинні проліки за п. 1 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де водорозчинні проліки представлені формулою (3):



де

(13) C2

(11) 88008

(19) UA

$R^1$  і  $Y$  є такими, як визначено для формули (1);  
 $n$  являє собою ціле число від 1 до 6; і

$R^5$  являє собою атом водню або  $-\text{COOR}^6$ , де  $R^6$  являє собою атом водню або C1-С6алкілну групу.

8. Водорозчинні проліки за п. 7 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де  $R^1$  являє собою атом водню, метильну групу або етильну групу.

9. Водорозчинні проліки за п. 7 або п. 8 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де  $n$  являє собою 1, і  $R^5$  являє собою атом водню або  $-\text{COOR}^6$ , де  $R^6$  являє собою атом водню або C1-С6алкілну групу.

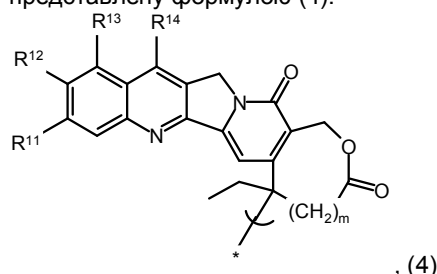
10. Водорозчинні проліки за п. 7 або п. 8 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де  $n$  являє собою ціле число від 2 до 6, і  $R^5$  являє собою атом водню.

11. Водорозчинні проліки за будь-яким одним з пп. 1-10 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де гідроксильна група ( $-\text{OH}$ )  $Y-\text{OH}$  являє собою вторинну або третинну спиртову гідроксильну групу.

12. Водорозчинні проліки за будь-яким одним з пп. 1-11 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де  $Y-\text{OH}$  являє собою нерозчинну сполуку.

13. Водорозчинні проліки за будь-яким одним з пп. 1-12 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де  $Y-\text{OH}$  являє собою камптотекін, азольний протигрибковий засіб, таксан або протираковий нуклеотид.

14. Водорозчинні проліки за будь-яким одним з пп. 1-13 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де  $Y$  являє собою групу, представлену формулою (4):



де

\* показує місце зв'язку;

$m$  являє собою або 0 або 1;

$R^{11}$  являє собою атом водню, атом галогену або C1-С6алкілну групу;

$R^{12}$  являє собою атом водню, атом галогену, C1-С6алкілну групу або гідроксильну групу;

$R^{13}$  являє собою атом водню, аміногрупу, нітрогрупу або (диметиламіно)метильну групу;

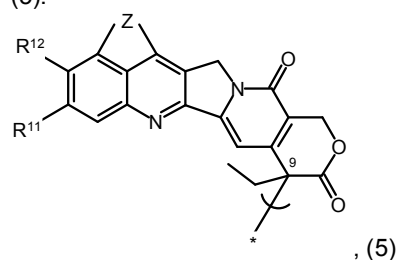
$R^{14}$  являє собою атом водню, C1-С6алкілну групу, (4-метилпіперазиніл)метильну групу або (трет-бутоксіміно)метильну групу;

$R^{13}$  і  $R^{14}$  та  $R^{11}$  і  $R^{12}$  можуть, відповідно, бути зв'язаними один з одним з утворенням 5- або 6-членного кільця, де 5- або 6-членне кільце може містити 1-2 гетероатоми і може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи А, описаної нижче, де замісники Групи А можуть далі містити 1-3 замісники, вибрані з Групи В, описаної нижче:

Група А: C1-C10алкільна група, аміногрупа, моно-C1-С8алкіламіногрупа, ді-C1-С8алкіламіногрупа, C1-С8алкоксигрупа, C1-С8алкілтіогрупа і група, представлена  $X=$ , де  $X$  являє собою атом кисню або атом сірки;

Група В: C1-С6алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-С6алкіламіногрупа, ді-C1-С6алкіламіногрупа, C3-С7циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-С6алкоксигрупи, атома галогену, аміногрупи, моно-C1-С6алкіламіногрупи і ді-C1-С6алкіламіногрупи.

15. Водорозчинні проліки за п. 14 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де  $Y$  являє собою групу, представлену формулою (5):



де

\* показує місце зв'язку;

$R^{11}$  і  $R^{12}$  є такими, як визначено у п. 14; та

$Z$  являє собою  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{X})-\text{N}(\text{R}^{21})-$  або  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{22})-\text{N}(\text{R}^{21})-$ ;

де  $R^{21}$  являє собою атом водню або C1-С10алкілну групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи В, описаної нижче:

Група В: C1-С6 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-С6алкіламіногрупа, ді-C1-С6алкіламіногрупа, C3-С7циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-С6алкоксигрупи, атома галогену, аміногрупи, моно-C1-С6алкіламіногрупи і ді-C1-С6 алкіламіногрупи;

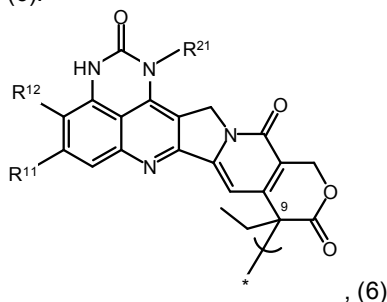
$R^{22}$  являє собою атом водню, аміногрупу або C1-С6алкілну групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, C1-С6алкоксигрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, C1-С6алкілтіогрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, моно-C1-С6алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, або ді-C1-С6алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче:

Група С: C1-С6алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-С3алкіламіногрупа, ді-C1-С3алкіламіногрупа, C3-С7циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-С6алкоксигрупи, атома галогену, аміногрупи, моно-C1-С6алкіламіногрупи і ді-C1-С6алкіламіногрупи; та

$X$  являє собою атом кисню або атом сірки.

16. Водорозчинні проліки за п. 15 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати,

де Y являє собою групу, представлену формулою (6):



де

\* показує місце зв'язку; i

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> і R<sup>21</sup> є такими, як визначено в пункті 15.

17. Водорозчинні проліки за п. 16 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> являють собою атоми водню; та R<sup>21</sup> являє собою атом водню або C1-C8 алкільну групу, що може містити замісник, вибраний з Групи D, описаної нижче:

Група D: C1-C3 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C3 алкіламіногрупа, ді-C1-C3 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C3 алкоксигрупи і атома галогену.

18. Водорозчинні проліки за п. 16 або п. 17 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де Y являє собою залишок сполуки Y-OH, що містить принаймні одну спиртову гідроксильну групу, де сполука 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-де]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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

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

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

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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

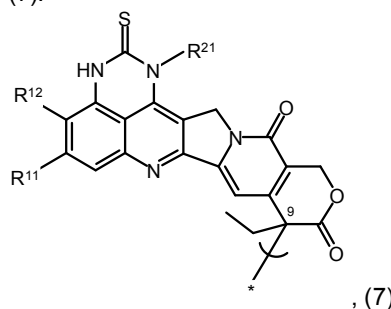
q) (9S)-1-[2-(4-хлорофеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3",4":6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

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

19. Водорозчинні проліки за п. 15 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де Y являє собою групу, представлену формулою (7):



де

\* показує місце зв'язку; i

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> і R<sup>21</sup> є такими, як визначено у п. 15.

20. Водорозчинні проліки за п. 19 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> являють собою атоми водню; та R<sup>21</sup> являє собою атом водню або C1-C8 алкільну групу, що може містити замісник, вибраний з Групи D, описаної нижче:

Група D: C1-С3алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-С1-С3алкіламіногрупа, ді-С1-С3алкіламіногрупа, С3-С7циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, С1-С3алкоксигрупи і атома галогену.

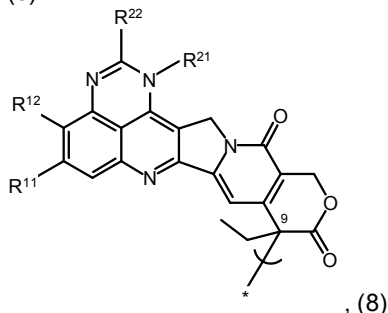
21. Водорозчинні проліки за п. 19 або п. 20 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де Y являє собою залишок сполуки Y-OH, що містить принаймні одну спиртову гідроксильну групу, де сполука вибрана з групи, що складається з:

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-де]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-де]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-де]хіназолін-2(3H)-тіон-10,13(9H,15H)-діону.

22. Водорозчинні проліки за п. 15 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де Y являє собою групу, представлену формулою (8):



де

\* показує місце зв'язку; і

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup> і R<sup>22</sup> є такими, як визначено у п. 15.

23. Водорозчинні проліки за п. 22 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де R<sup>11</sup> являє собою атом водню;

R<sup>12</sup> являє собою атом водню або C1-С3алкільную групу;

R<sup>21</sup> являє собою атом водню або C1-С8алкільную групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче; і

R<sup>22</sup> являє собою атом водню, аміногрупу або C1-С6алкільную групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче, C1-С6алкоксигрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче, C1-С6алкілтіогрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче, моно-С1-С6алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче, або ді-С1-С6алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче:

Група D: C1-С3алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-С1-С3алкіламіногрупа, ді-С1-С3алкіламіногрупа, С3-С7циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що склада-

ється з гідроксигрупи, C1-С3алкоксигрупи і атома галогену.

24. Водорозчинні проліки за п. 22 або п. 23 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де Y являє собою залишок сполуки Y-OH, що містить принаймні одну спиртову гідроксильну групу, де сполука 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-де]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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

і) (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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

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

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

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

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

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

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

w) (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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

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

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

hh) (9S)-2-хлорометил-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3",4":6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

ll) (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-де]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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону 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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону.

25. Водорозчинні проліки за п. 13 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, де азольний протигрибковий засіб являє собою триазол.

26. Водорозчинні проліки за п. 25 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати, що містять принаймні один триазол, вибраний з групи, що складається з:

а) 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторофеніл)-2-гідрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл]-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)феніл]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолону;

б) (+)-2-(2,4-дифторофеніл)-3-метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-3-(6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридазин-3-ілітіо)бутан-2-олу;

с) (2R)-2-(2,4-дифторофеніл)-1-[3-[(E)-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-стирил]-(1,2,4-триазол-1-іл)-3-(1,2,4-триазол-1-іл)]пропан-2-олу;

д) dl-трео-2-(2,4-дифторофеніл)-3-метилсульфоніл-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу;

е) (-)-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-дифторофеніл)-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)тетрагідрофуран-3-іл]метокси]феніл]піперазиніл]феніл]-2[(1S,2S)-1-етил-2-гідроксипропіл]-3H-1,2,4-триазол-3-ону;

ф) (2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-2-(2,4-дифторофеніл)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу;

г) 3-метил-3-метилтіо-1-(1,2,4-триазол-1-іл)-2-(трифторометилфеніл)-бутан-2-олу;

h) (2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,4,5-трифторофеніл)-бутан-2-олу;

і) (2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-2-(3-фторофеніл)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу та

j) (2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-2-(2,5-дифторофеніл)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу.

27. Водорозчинні проліки за п. 1, представлені формулою (1), або їх фармацевтично прийнятні

солі або гідрати, або сольвати, що містять принаймні одні водорозчинні проліки, вибрані з групи, що складається з:

(a) (9S)-9-етил-9-[[метил-(2-метиламіноетил)-аміно]-ацетокси]-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

(c) (9S)-9-[[2-(2-аміноетил)-метиламіно]-ацетоксі]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

(e) (9S)-9-[2-(2-аміноетансульфоніл)етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

(f) (S)-4-етил-3,13-діоксо-3,4,12,13-тетрагідро-1H-2-окса-6,12a-діазадибензо[b,h]флуорен-4-ілового естеру (аміноацетилметиламіно)оцтової кислоти;

(g) (9S)-9-[2-[(R-2-аміно-2-метоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

(h) (9S)-9-[2-[(R-2-аміно-2-етоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3",4":6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

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

28. Фармацевтична композиція, що містить водорозчинні проліки за будь-яким одним з пп. 1-27 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати як діючий інгредієнт.

29. Терапевтичний засіб для розладів, пов'язаних з проліферацією клітин, що містить водорозчинні проліки за будь-яким одним з пп. 14-24 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати як діючий інгредієнт.

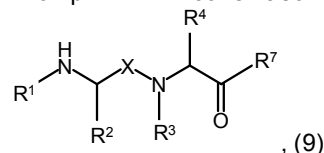
30. Терапевтичний засіб за п. 29, де розлад, пов'язаний з проліферацією клітин, являє собою рак.

31. Терапевтичний засіб за п. 30, де рак являє собою тверду пухлину.

32. Терапевтичний засіб за п. 30 або п. 31, де рак являє собою колоректальний рак, рак легенів, рак молочної залози, рак шлунка, рак шийки матки та/або рак сечового міхура.

33. Протигрибковий засіб, що містить водорозчинні проліки за будь-яким одним з пп. 25-27 або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, або сольвати як діючий інгредієнт.

34. Застосування сполуки, представленої формулою (9), для одержання водорозчинних проліків, представлених формулою (2), або їх фармацевтично прийнятних солей або гідратів, або сольватів:



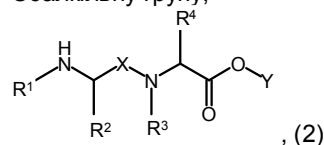
де X являє собою C=O або C1-C3алкіленову групу; R<sup>1</sup> являє собою атом водню або C1-C3алкілну групу;

атом азоту, зв'язаний з R<sup>1</sup>, може бути захищений захисною групою;

R<sup>2</sup> і R<sup>4</sup> кожний незалежно являє собою атом водню, C1-C3алкілну групу або амінокислотний бічний ланцюг;

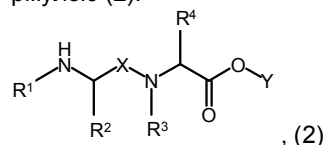
R<sup>3</sup> являє собою C1-C3алкілну групу; та

R<sup>7</sup> являє собою атом галогену або групу, представлену OR<sup>8</sup>, де R<sup>8</sup> являє собою атом водню або C1-C3алкілну групу,



де Y являє собою залишок сполуки, представленої Y-OH, що містить спиртову гідроксильну групу; та X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> є такими, як визначено для формули (9).

35. Спосіб одержання сполуки, представленої формулою (2):



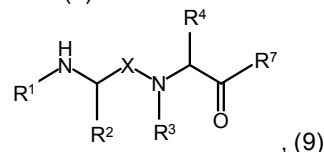
де X являє собою C=O або C1-C3алкіленову групу; R<sup>1</sup> являє собою атом водню або C1-C3алкілну групу;

R<sup>2</sup> і R<sup>4</sup> кожний незалежно являє собою атом водню, C1-алкілну групу або амінокислотний бічний ланцюг; та

R<sup>3</sup> являє собою C1-C3алкілну групу;

Y являє собою залишок сполуки, представленої Y-OH, що містить спиртову гідроксильну групу, при цьому спосіб включає етап:

здійснення реакції сполуки, представленої формулою (9)



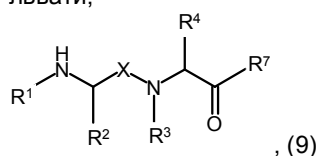
де X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> є такими, як визначено для формули (2);

$R^7$  являє собою атом галогену або групу, представлену  $OR^8$ , де  $R^8$  являє собою атом водню або C1-Сбалкільну групу; і

атом азоту, зв'язаний з  $R^1$ , може бути захищений захисною групою,

зі сполукою, представленою  $Y-OH$ , яка включає спиртову гідроксильну групу, з одержанням сполуки, представленої формулою (2).

36. Сполуки, представлені формулою (9), їх фармацевтично прийнятні солі або їх гідрати або сольвати,



Цей винахід відноситься до нових водорозчинних проліків, або їх фармацевтично прийнятних солей, або гідратів, або сольватів. Цей винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять ці речовини або до рідких складів, що містять ці речовини у водних розчинах.

Камптотецини, таксани, протиракові нуклеотиди та їм подібні є активними проти широкого ряду пухлинних клітин, і, отже, очікується, що вони будуть корисними як терапевтичні засоби, такі як протиракові засоби (патентні документи 1 і 2). Багато з цих сполук є ліпофільними, та внаслідок низької водорозчинності їх застосування для ін'єкцій (парентерального введення) є інколи обмеженим (патентний документ 1).

Водорозчинні проліки були досліджені в спробі солюбілізувати такі ліпофільні фармацевтичні засоби у воді (непатентний документ 1 і патентний документ 1).

Патентний документ 1 - WO 03/043631.

Патентний документ 2 - WO 03/045952.

Непатентний документ 1 - Shan et al, J. Pharm. S&., 86(7), 765-767, 1997

Проблеми, які повинні бути вирішені цим винаходом

Більшість водорозчинних проліків ліпофільних фармацевтичних засобів після введення перетворюються, головним чином, ферментами на їх активні форми. Проте, це перетворення виникає після певного періоду часу після введення та варіюється між зразками та певними представниками, і, отже, були перешкоди для подальшого удосконалення цих проліків. Таким чином, була висока потреба розробити водорозчинні проліки, які можна було б вводити парентерально, які б не залежали від ферментативного перетворення та демонстрували б невеликі міжвидові розбіжності або індивідуальні відмінності.

Крім того, у деяких випадках швидкість і ефективність перетворення проліків на їх активні форми у крові були недостатніми, і, отже, була потреба скоротити час, необхідний для підвищення концентрації фармацевтичних засобів у крові.

де

$X$  являє собою  $C=O$  або C1-С3алкіленову групу;

$R^1$  являє собою атом водню або C1-Сбалкільну групу; атом азоту, зв'язаний з  $R^1$ , може бути захищений захисною групою;

$R^2$  і  $R^4$  кожний незалежно являє собою атом водню, C1-балкільну групу або амінокислотний бічний ланцюг;

$R^3$  являє собою C1-Сбалкільну групу; та

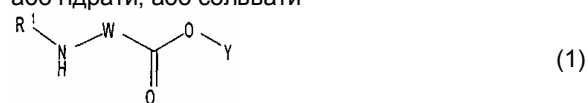
$R^7$  являє собою атом галогену або групу, представлену  $OR^8$ , де  $R^8$  являє собою атом водню або C1-Сбалкільну групу.

Більш докладно, метою цього винаходу є забезпечення водорозчинними проліками, які можуть бути введені парентерально і перетворення в активну форму яких не залежить від ферментів або які демонструють невеликі міжвидові розбіжності або індивідуальні відмінності та мають гарну швидкість і ефективність перетворення.

Засоби вирішення проблем

На широких дослідженнях, щоб вирішити вищевказані завдання, винахідники цього винаходу виявили, що пролікарські сполуки, які містять солюбілізуювальні бічні ланцюги зі специфічною структурою, демонструють гарну водорозчинність і що їх міжвидові розбіжності або індивідуальні відмінності є невеликими завдяки швидкому хімічному перетворенню на активну форму. Таким чином був здійснений цей винахід. Цей винахід є особливо корисним для використання щодо нерозчинних у воді фармацевтичних засобів, таких як камптотецин, які містять вторинну спиртову гідроксильну групу або третинну спиртову гідроксильну групу.

[1] Водорозчинні проліки, представлені формулою (1), або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати



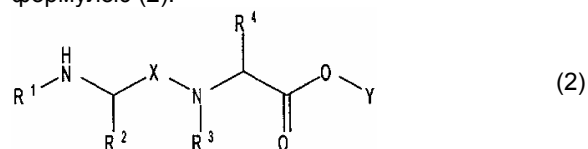
де

$R^1$  являє собою атом водню або C1-С6 алкільну групу;

$W$  являє собою двовалентну групу, що містить третинну аміногрупу або сульфонільну групу;

$Y$  являє собою залишок сполуки, представленої  $Y-OH$ , що має спиртову гідроксильну групу.

[2] Водорозчинні проліки згідно з [1], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де водорозчинні проліки представлені формулою (2):



де  
 $R^1$  і  $Y$  є такими, як визначено для формули (1);  
 $X$  являє собою  $C=O$  або  $C1-C3$  алкіленову групу;

$R^2$  і  $R^4$  кожний незалежно являє собою атом водню,  $C1-C6$  алкілну групу або амінокислотний бічний ланцюг; та

$R^3$  являє собою  $C1-C6$  алкілну групу.

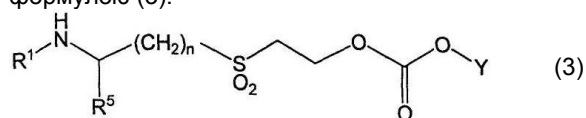
[3] Водорозчинні проліки згідно з [2], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $R^1$  являє собою атом водню, метильну групу або етильну групу.

[4] Водорозчинні проліки згідно з [2] або [3], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $R^2$  являє собою атом водню або метильну групу.

[5] Водорозчинні проліки згідно з будь-яким одним з [2]-[4], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $R$  являє собою  $C1-C3$  алкілну групу.

[6] Водорозчинні проліки згідно з будь-яким одним з [2]-[5], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $R^4$  являє собою водень або метильну групу.

[7] Водорозчинні проліки згідно з [1], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де водорозчинні проліки представлені формулою (3):



де  
 $R^1$  і  $Y$  є такими, як визначено для формули (1);  
 $n$  являє собою ціле число від 1 до 6; і  
 $R^5$  являє собою атом водню або  $-COOR^6$ , де  
 $R^6$  являє собою атом водню або  $C1-C6$  алкілну групу.

[8] Водорозчинні проліки згідно з [7], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $R^1$  являє собою атом водню, метильну групу або етильну групу.

[9] Водорозчинні проліки згідно з [7] або [8], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $n$  являє собою 1, а  $R^5$  являє собою атом водню або  $-COOR^6$ , де  $R^6$  являє собою атом водню або  $C1-C6$  алкілну групу.

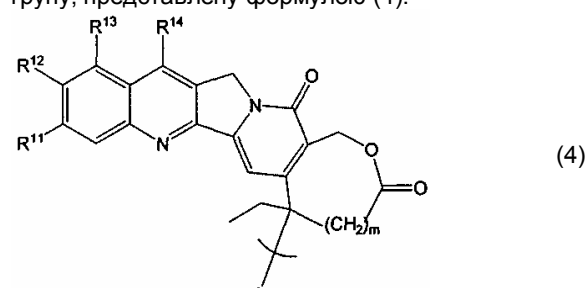
[10] Водорозчинні проліки згідно з [7] або [8], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $n$  являє собою ціле число від 2 до 6, а  $R^5$  являє собою атом водню.

[11] Водорозчинні проліки згідно з будь-яким одним з [1]-[10], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де гідроксильна група ( $-OH$ )  $Y-OH$  являє собою вторинну або третинну спиртову гідроксильну групу.

[12] Водорозчинні проліки згідно з будь-яким одним з [1]-[11], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $Y-OH$  являє собою нерозчинну сполуку.

[13] Водорозчинні проліки згідно з будь-яким одним з [1]-[12], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $Y-OH$  являє собою камптотecin, азольний протигрибковий засіб, таксан або протираковий нуклеотид.

[14] Водорозчинні проліки згідно з будь-яким одним з [1]-[13], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $Y$  являє собою групу, представлену формулою (4):



де

\* показує місце зв'язку;

$m$  являє собою або 0 або 1;

$R^{11}$  являє собою атом водню, атом галогену або  $C1-C6$  алкілну групу;

$R^{12}$  являє собою атом водню, атом галогену,  $C1-C6$  алкілну групу або гідроксильну групу;

$R^{13}$  являє собою атом водню, аміногрупу, нітрогрупу або (диметиламіно)метильну групу;

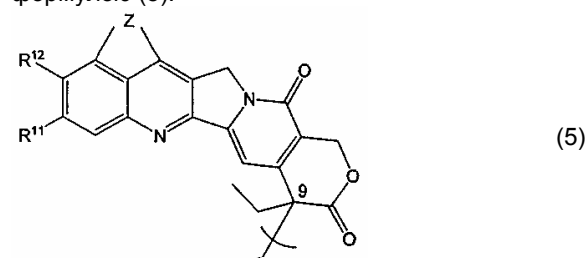
$R^{14}$  являє собою атом водню,  $C1-C6$  алкілну групу, (4-метилпіперазиніл)метильну групу або (трет-бутоксііміно)метильну групу;

$R^{13}$  і  $R^{14}$ , та  $R^{11}$  і  $R^{12}$ , можуть, відповідно, бути зв'язаними один з одним з утворенням 5- або 6-членного кільця, де 5- або 6-членне кільце може містити 1-2 гетероатоми і може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи А, описаної нижче, де замісники Групи А можуть далі містити 1-3 замісники, вибрані з Групи В, описаної нижче:

Група А:  $C1-C10$  алкільна група, аміногрупа, моно- $C1-C8$  алкіламіногрупа, ді- $C1-C8$  алкіламіногрупа,  $C1-C8$  алкоксигрупа,  $C1-C8$  алкілтіогрупа і група, представлена  $X=$ , де  $X$  являє собою атом кисню або атом сірки;

Група В:  $C1-C6$  алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно- $C1-C6$  алкіламіногрупа, ді- $C1-C6$  алкіламіногрупа,  $C3-C7$  циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи,  $C1-C6$  алкоксигрупи, атома галогену, аміногрупи, моно- $C1-C6$  алкіламіногрупи і ді- $C1-C6$  алкіламіногрупи.

[15] Водорозчинні проліки згідно з [14], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $Y$  являє собою групу, представлену формулою (5):



де

\* показує місце зв'язку;

$R^{11}$  і  $R^{12}$  є такими, як визначено у [14]; та

$Z$  являє собою  $-NH-C(=X)-N(R^{21})-$  або  $-N=C(R^{22})-N(R^{21})-$ ,



де  $R^{21}$  являє собою атом водню або C1-C10 алкільну групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи В, описаної нижче:

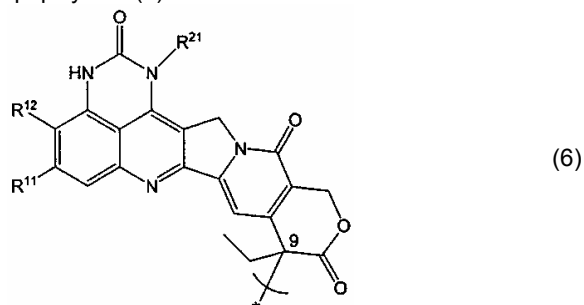
Група В: C1-C6 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C6 алкіламіногрупа, ді-C1-C6 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C6 алкоксигрупи, атома галогену, аміногрупи, моно-C1-C6 алкіламіногрупи і ді-C1-C6 алкіламіногрупи;

$R^{22}$  являє собою атом водню, аміногрупу або C1-C6 алкільну групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, C1-C6 алкоксигрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, C1-C6 алкілтіогрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, моно-C1-C6 алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, або ді-C1-C6 алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче:

Група С: C1-C6 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C6 алкоксигрупи, аміногрупи, моно-C1-C6 алкіламіногрупи і ді-C1-C6 алкіламіногрупи; та

Х являє собою атом кисню або атом сірки.

[16] Водорозчинні проліки згідно з [15], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де Y являє собою групу, представлену формулою (6):



де

\* показує місце зв'язку; і

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  і  $R^{21}$  є такими, як визначено в [15].

[17] Водорозчинні проліки згідно з [16], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де  $R^{11}$  і  $R^{12}$  являють собою атоми водню; та

$R^{21}$  являє собою атом водню або C1-C8 алкільну групу, що може містити замісник, вибраний з Групи D, описаної нижче:

Група D: C1-C3 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C3 алкіламіногрупа, ді-C1-C3 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C3 алкоксигрупи і атома галогену.

[18] Водорозчинні проліки згідно з [16] або [17], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де Y являє собою залишок сполуки

(Y-OH), що містить принаймні одну спиртову гідроксильну групу, де сполука 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-де]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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

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

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

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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

q) (9S)-1-[2-(4-хлорофеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

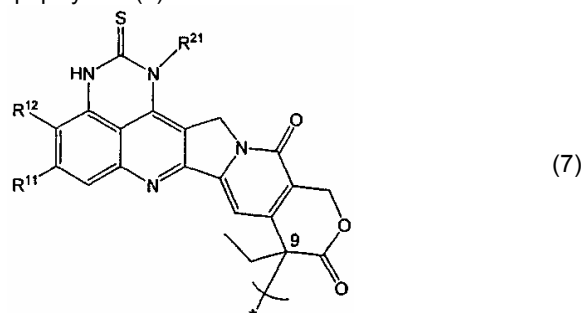
r) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторофеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-

індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2,10,13(3Н,9Н,15Н)-триону;

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

[19] Водорозчинні проліки згідно з [15], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де Y являє собою групу, представлену формулою (7):



де

\* показує місце зв'язку; і

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> і R<sup>21</sup> є такими, як визначено у [15].

[20] Водорозчинні проліки згідно з [19], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> являють собою атоми водню; та

R<sup>21</sup> являє собою атом водню або C1-C8 алкільну групу, що може містити замісник, вибраний з Групи D, описаної нижче:

Група D: C1-C3 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C3 алкіламіногрупа, ді-C1-C3 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C3 алкоксигрупи і атома галогену.

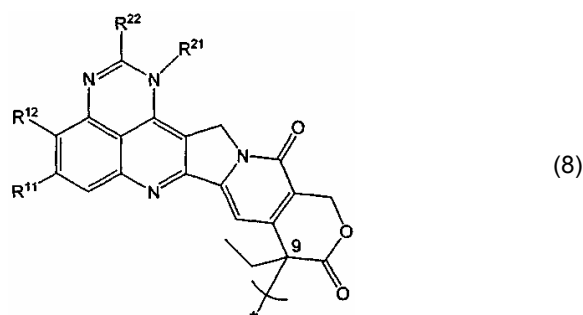
[21] Водорозчинні проліки згідно з [19] або [20], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де Y являє собою залишок сполуки (Y-OH), що містить принаймні одну спиртову гідроксильну групу, де сполука вибрана з групи, що складається з:

a) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2(3Н)-тіон-10,13(9Н,15Н)-діону;

b) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2(3Н)-тіон-10,13(9Н,15Н)-діону та

c) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2(3Н)-тіон-10,13(9Н,15Н)-діону.

[22] Водорозчинні проліки згідно з [15], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де Y являє собою групу, представлену формулою (8):



де

\* показує місце зв'язку; і

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>21</sup> і R<sup>22</sup> є такими, як визначено у [15].

[23] Водорозчинні проліки згідно з [22], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де R<sup>11</sup> являє собою атом водню;

R<sup>12</sup> являє собою атом водню або C1-C3 алкільну групу;

R<sup>21</sup> являє собою атом водню або C1-C8 алкільну групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче; і

R<sup>22</sup> являє собою атом водню, аміногрупу або C1-C6 алкільну групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче, C1-C6 алкоксигрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче, моно-C1-C6 алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче, або ді-C1-C6 алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче:

Група D: C1-C3 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C3 алкіламіногрупа, ді-C1-C3 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C3 алкоксигрупи і атома галогену.

[24] Водорозчинні проліки згідно з [22] або [23], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де Y являє собою залишок сполуки (Y-OH), що містить принаймні одну спиртову гідроксильну групу, де сполука вибрана з групи, що складається з:

a) (9S)-1-бутил-9-етил-9-гідрокси-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;

b) (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-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;

c) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пропіл-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;

d) (9S)-1-бензил-9-етил-9-гідрокси-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;

e) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-фенетил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;

f) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-фенетил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-

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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

у) (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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

з) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-гідроксиетил)-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

аа) (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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

hh) (9S)-2-хлорометил-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

ll) (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-де]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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону 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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону.

[25] Водорозчинні проліки згідно з [13], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, де азольний протигрибковий засіб являє собою триазол.

[26] Водорозчинні проліки згідно з [25], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, що містять принаймні один триазол, вибраний з групи, що складається з:

а) 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторофеніл)-2-гідрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл]-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)феніл]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолону;

б) (+)-2-(2,4-дифторофеніл)-3-метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-3-(6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридазин-3-ілтіо)бутан-2-олу;

с) (2R)-2-(2,4-дифторофеніл)-1-[3-[(E)-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-стирил]-(1,2,4-триазол-1-іл)-3-(1,2,4-триазол-1-іл)]пропан-2-олу;

д) d1-трео-2-(2,4-дифторофеніл)-3-метилсульфоніл-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу;

е) (-)-4-[4-[4-[5-(2,4-дифторофеніл)-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)тетрагідрофуран-3-іл]метокси]феніл]піперазиніл]феніл]-2-[(18,28)-1-етил-2-гідроксипропіл]-3H-1,2,4-триазол-3-ону;

ф) (2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-2-(2,4-дифторофеніл)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу;

г) 3-метил-3-метилтіо-1-(1,2,4-триазол-1-іл)-2-(трифторометилфеніл)-бутан-2-олу;

h) (2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,4,5-трифторофеніл)-бутан-2-олу;

і) (2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-2-(3-фторофеніл)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу та

ж) (2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-2-(2,5-дифторофеніл)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу.

[27] Водорозчинні проліки згідно з [1], представлені формулою (1), або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати, що містять принаймні одні водорозчинні проліки, вибрані з групи, що складається з:

(а) (9S)-9-етил-9-[[метил-(2-метиламіноетил)-аміно]-ацетокси]-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

(б) (9S)-9-етил-9-(гліцил-саркозилокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

(с) (9S)-9-[[2-аміноетил]-метиламіно]-ацетокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

(д) (9S)-9-етил-9-(саркозил-саркозилокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

(е) (9S)-9-[2-(2-аміноетансульфоніл)етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-

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

(f) (S)-4-етил-3,13-діоксо-3,4,12,13-тетрагідро-1H-2-окса-6,12a-діаза-добензо[*b,h*]флуорен-4-ілового естеру (аміноацетил-метил-аміно)оцтової кислоти;

(g) (9S)-9-[2-[(R-2-аміно-2-метоксикарбо-ніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

(h) (9S)-9-[2-[(R-2-аміно-2-етоксикарбо-ніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

(i) (9S)-9-етил-9-(N-метилаланіл-N-метилаланілокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону та

(j) (9S)-9-етил-9-(саркозил-N-метилаланілокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону.

[28] Фармацевтична композиція, що містить водорозчинні проліки згідно з будь-яким одним з [1]-[27], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати як діючий інгредієнт.

[29] Терапевтичний засіб для розладів, пов'язаних з проліферацією клітин, що містить водорозчинні проліки згідно з будь-яким одним з [14]-[24], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати як діючий інгредієнт.

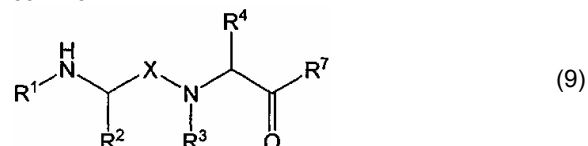
[30] Терапевтичний засіб згідно з [29], де розлад, пов'язаний з проліферацією клітин, являє собою рак.

[31] Терапевтичний засіб згідно з [30], де рак являє собою тверду пухлину.

[32] Терапевтичний засіб згідно з [30] або [31], де рак являє собою коло ректальний рак, рак легнів, рак молочної залози, рак шлунку, рак шийки матки та/або рак сечового міхура.

[33] Протигрибковий засіб, що містить водорозчинні проліки згідно з будь-яким одним з [25]-[27], або їх фармацевтично прийнятні солі, або гідрати, або сольвати як діючий інгредієнт.

[34] Застосування сполуки, представлені формулою (9), для одержання водорозчинних проліків, представлених формулою (2), або їх фармацевтично прийнятних солей, або гідратів, або сольватів:



де  
X являє собою C=O або C1-C3 алкіленову групу;

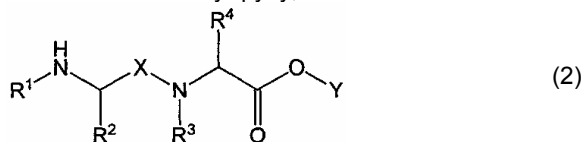
R<sup>1</sup> являє собою атом водню або C1-C6 алкільну групу;

атом азоту, зв'язаний з R<sup>1</sup>, може бути захищений захисною групою;

$R^2$  і  $R^4$  кожний незалежно являє собою атом водню, C1-6 алкільну групу або амінокислотний бічний ланцюг;

$R^3$  являє собою C1-C6 алкільну групу; та

$R^7$  являє собою атом галогену або групу, представлену  $OR^8$ , де  $R^8$  являє собою атом водню або C1-C6 алкільну групу,

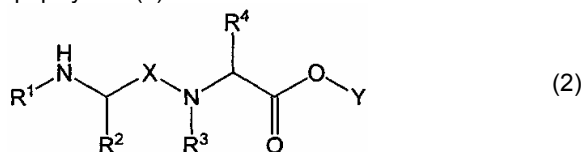


де

Y являє собою залишок сполуки, представленої Y-OH, що містить спиртову гідроксильну групу; та

X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є такими, як визначено для формули (9).

[35] Спосіб одержання сполуки, представленої формулою (2)



де

X являє собою C=O або C1-C3 алкіленову групу;

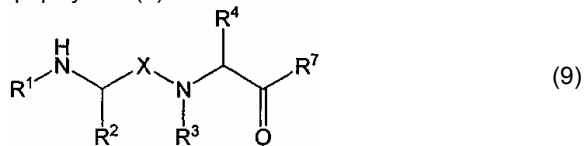
$R^1$  являє собою атом водню або C1-C6 алкільну групу;

$R^2$  і  $R^4$  кожний незалежно являє собою атом водню, C1-6 алкільну групу або амінокислотний бічний ланцюг; та

$R^3$  являє собою C1-C6 алкільну групу;

Y являє собою залишок сполуки, представленої Y-OH, що містить спиртову гідроксильну групу, при цьому спосіб включає етап:

здійснення реакції сполуки, представленої формулою (9)



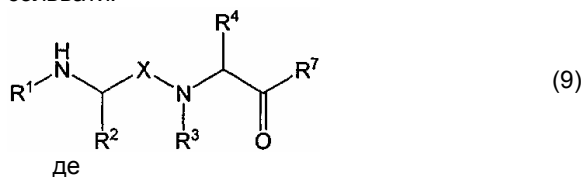
де X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є такими, як визначено для формули (2);

R являє собою атом галогену або групу, представлену  $OR^8$ , де  $R^8$  являє собою атом водню або C1-C6 алкільну групу; і

атом азоту, зв'язаний з  $R^1$ , може бути захищений захисною групою,

зі сполукою, представленою Y-OH, яка містить спиртову гідроксильну групу, з одержанням сполуки, представленої формулою (2).

[36] Сполуки, представлені формулою (9), їх фармацевтично прийнятні солі або їх гідрати або сольвати:



X являє собою C=O або C1-C3 алкіленову групу;

$R^1$  являє собою атом водню або C1-C6 алкільну групу;

атом азоту, зв'язаний з  $R^1$ , може бути захищений захисною групою;

$R^2$  і  $R^4$  кожний незалежно являє собою атом водню, C1-6 алкільну групу або амінокислотний бічний ланцюг;

$R^3$  являє собою C1-C6 алкільну групу; та

$R^4$  являє собою атом галогену або групу, представлену  $OR^8$ , де  $R^8$  являє собою атом водню або C1-C6 алкільну групу.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "алкільна група" означає одновалентну групу, яка утворюється видаленням одного атома водню з аліфатичного вуглеводню, і є частиною структури вуглеводню або залишку вуглеводню, що містить атоми водню і вуглецю та не містить гетероатом або ненасичений зв'язок вуглець-вуглець в своїй головній структурі. Алкільна група може мати структуру з прямим або розгалуженим ланцюгом.

Термін "C1-C3 алкільна група" означає алкільну групу з 1-3 атомами вуглецю, термін "C1-C6 алкільна група" означає алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, термін "C1-C8 алкільна група" означає алкільну групу з 1-8 атомами вуглецю і термін "C1-C10 алкільна група" означає алкільну групу з 1-10 атомами вуглецю.

Специфічними прикладами алкільної групи є метильна група, етильна група, n-пропильна група, i-пропильна група, n-бутильна група, sec-бутильна група, i-бутильна група, ізобутильна група, пентильна група, ізопентильна група, 2,3-диметилпропильна група, гексильна група, 2,3-диметилгексильна група, 1,1-диметилпентильна група, гептильна група і октильна група.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "алкіленова група" означає двовалентну групу, яка утворюється видаленням другого атома водню з алкільної групи, визначеної вище, і приклади алкіленових груп переважно включають C1-C3 алкіленову групу і більш переважно включають C1-C2 алкіленову групу. Специфічними прикладами "алкіленової групи" є метиленова група, 1,2-етиленова група, 1,1-етиленова група, 1,3-пропіленова група, тетраметиленова група, пентаметиленова група і гексаметиленова група.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "алкоксигрупа" означає групу -O-R', де R' являє собою визначену вище алкільну групу. Прикладами "C1-C6 алкоксигрупи" є метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопроксигрупа, бутоксигрупа, ізобутоксигрупа, трет-бутоксигрупа, пентоксигрупа, 3-метилбутоксигрупа і 2,2-диметилпропоксигрупа.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "алкілтіогрупа" означає групу -S-R', в якій R' являє собою визначену вище алкільну групу. Прикладами "C1-C8 алкілтіогрупи" є метилтіогрупа, етилтіогрупа, пропілтіогрупа, бутилтіогрупа, пентилтіогрупа, гексилтіогрупа, гептилтіогрупа і октилтіогрупа.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "гідроксигрупа" означає групу HO-.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "атом галогену" означає атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "аміногрупа" означає групу  $\text{NH}_2$ - та включає аміногрупи, захищені формілом, ацетилом, тритилом, трет-бутоксикарбонілом, бензилом, бензилоксикарбонілом і такими захисними групами, які є добре відомими у цій галузі. Серед аміногруп,  $\text{NH}_2$ - є переважною.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "моноалкіламіногрупа" означає групу  $-\text{NH}-\text{R}'$ , де  $\text{R}'$  являє собою визначену вище алкілну групу, та включає аміногрупи, захищені формілом, ацетилом, тритилом, трет-бутоксикарбонілом, бензилом, бензилоксикарбонілом і такими захисними групами, які є добре відомими у цій галузі. Прикладами "моно- $\text{C}1$ - $\text{C}6$  алкіламіногрупи" переважно є N-метиламіногрупа, N-етиламіногрупа, N-пропіламіногрупа, N-ізопропіламіногрупа, N-бутиламіногрупа, N-(1-метилпропіл)аміногрупа, N-(2-метилпропіл)аміногрупа і N-пентиламіногрупа і більш переважно N-етиламіногрупа, N-пропіламіногрупа і N-бутиламіногрупа.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "діалкіламіногрупа" відноситься до групи  $-\text{NR}'\text{R}''$ , де  $\text{R}'$  і  $\text{R}''$  кожний незалежно являє собою визначену вище алкілну групу. Прикладами "ді- $\text{C}1$ - $\text{C}6$  алкіламіногрупи" переважно є N,N-диметиламіногрупа, N,N-діетиламіногрупа, N,N-дипропіламіногрупа, N,N-діізопропіламіногрупа, N,N-дибутиламіногрупа, N,N-диметил-N-етиламіногрупа і N-метил-N-пропіламіногрупа, а більш переважно є N,N-диметиламіногрупа і N,N-діетиламіногрупа.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "третинна аміногрупа" відноситься до групи, в якій усі водні аміногрупи заміщені.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "сульфонільна група" відноситься до групи, що представлена  $-\text{SO}_2-$ .

Як використано в цьому описі винаходу, термін "спиртовий залишок" відноситься до частини, що представлена Y, в спирті, представленому  $\text{Y}-\text{OH}$ .

Як використано в цьому описі винаходу, термін " $\text{C}3$ - $\text{C}7$  циклоалкільна група" відноситься до 3- - 7-членного кільця, яке не містить будь-якого гетероатому в кільці. Прикладами "циклоалкільної групи" переважно є циклопропільна група, циклобутильна група, цикlopentильна група, циклогексильна група і циклогептильна група, а більш переважно є цикlopentильна група і циклогексильна група.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "гетероцикл" відноситься до 3- - 10-членного кільця, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S і O. Його переважними прикладами є оксазолільна група, тіазолільна група, 4,5-дигідрооксазолільна група, 4,5-дигідротіазолільна група, фурильна група, піролільна група, тієнільна група, імідазолільна група, триазолільна група, тетразолільна група, піридилільна група, піразинільна група, піримідинільна група, триазинільна група, оксадіазолільна група, тіадіазолільна група, піролідинільна група, тетрагідротієнільна група, тетрагідрофурильна група, морфолінільна група,

піперидильна група, піперазинільна група і 1-метилпіперазинільна група, а більш переважно є імідазолільна група, піридилільна група, морфолінільна група і піролідинільна група.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "арильне кільце" відноситься до ароматичної карбоциклічної групи або більш специфічно до 6- - 10-членного ароматичного кільця або частково ароматичного кільця, і його приклади включають фенільне, нафтильне і тетрагідронафтильне кільця, переважно фенільне і нафтильне кільця, а більш переважно - фенільне кільце.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "феніл- $\text{C}1$ - $\text{C}8$  алкільна група" відноситься до групи, в якій один з атомів водню  $\text{C}1$ - $\text{C}8$  алкільної групи заміщений фенільною групою.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "гетероцикл- $\text{C}1$ - $\text{C}8$  алкільна група" відноситься до групи, в якій один з атомів водню  $\text{C}1$ - $\text{C}8$  алкільної групи заміщений гетероциклом.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "алкоксифеніл  $\text{C}1$ - $\text{C}8$  алкільна група" відноситься до групи, в якій один з атомів водню  $\text{C}1$ - $\text{C}8$  алкільної групи заміщений алкоксифенільною групою. Термін "алкоксифенільна група" відноситься до групи, в якій один з атомів водню фенільної групи заміщений алкоксигрупою.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "галогенфеніл  $\text{C}1$ - $\text{C}8$  алкільна група" відноситься до групи, в якій один з атомів водню  $\text{C}1$ - $\text{C}8$  алкільної групи заміщений атомом галогену.

Термін "фармацевтично прийнята сіль" відноситься до загальних солей водорозчинних проліків, представлених формулою (1), які утворені з прийнятими нетоксичними органічними або неорганічними кислотами, або органічними або неорганічними основами, які зберігають біологічну активність та характеристики проліків.

Прикладами солей, утворених з кислотами, є ті солі, що походять з неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, фосфорна кислота і азотна кислота; і ті солі, що походять з органічних кислот, таких як p-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, метансульфонова кислота, щавлева кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, молочна кислота і fumarова кислота.

Прикладами солей, утворених з основою, є ті солі, що походять з гідроксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду амонію і четвертинного амонієвого гідроксиду, такого як гідроксид тетраметиламонію.

Водорозчинні проліки цього винаходу можуть абсорбувати вологу, адсорбувати воду або утворювати гідрати, якщо їх залишити стояти в атмосфері, і такі гідрати також включені в цей винахід.

Крім того, водорозчинні проліки цього винаходу можуть абсорбувати певні інші типи розчинників з утворенням сольватів, і такі сольвати також включені в цей винахід.

Приклади "амінокислотних бічних ланцюгів", як використано в цьому описі винаходу, включають природно виникаючі амінокислотні бічні ланцюги і

амінокислотні бічні ланцюги, які в природі не виникають.

Прикладами "природно виникаючих амінокислотних бічних ланцюгів" є переважно бічні ланцюги природно виникаючих амінокислот, такі як метильна група, ізопропільна група, 2-метилпропільна група, 1-метилпропільна група, бензильна група, індол-3-ілметильна група, 2-(метилтіо)етильна група, 4-амінобутильна група і 3-амінопропільна група, а більш переважно - бічні ланцюги природно виникаючих ліпофільних амінокислот, такі як метильна група, 2-метилпропільна група, бензильна група та індол-3-ілметильна група.

Прикладами "амінокислотних бічних ланцюгів, які в природі не виникають" є переважно C5-C12 алкільні групи, циклоалкілметильні групи, заміщені або незаміщені арилметильні групи, (циклоалкілтіо)метильні групи і алкілтіо-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, в яких n являє собою ціле число 1 або 2.

Прикладами "C5-C12 алкільної групи" є нерозгалужені або розгалужені алкільні групи, що містять 5-12 атомів вуглецю; і більш переважно C8-C12 нерозгалужені алкільні групи, такі як н-октильна група, нонільна група, децильна група, ундецильна група і додецильна група.

Прикладами "алкілтіо-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-" є алкілтіометильні групи або алкілтіоетильні групи, що містять прямий або розгалужений алкільний ланцюг, що містить 2-10 атомів вуглецю, такі як етилтіометильна група, етилтіоетильна група, л-пропілтіометильна група, н-бутилтіометильна група, н-пентилтіометильна група, н-октилтіометильна група, н-нонілтіометильна група, н-децилтіометильна група і трет-бутилтіометильна група; а більш переважно - етилтіоетильна група, н-пропілтіометильна група і н-бутилтіометильна група.

Прикладами "заміщеної або незаміщеної арилметильної групи" переважно є 4-фенілбензильна група, нафто-2-ілметильна група, [4-(4-гідроксифеноксифеніл)метильна група і (4-нижчий-алкоксифеніл)метильна група (термін "нижчий-алкокси" відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого алкільного ланцюга, що містить 1-6 атомів вуглецю, і переважними прикладами є метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, бутоксигрупа та ізопропоксигрупа). Більш переважними варіантами "заміщеної або незаміщеної арилметильної групи" є 4-фенілбензильна група, нафто-2-ілметильна група, (4-метоксифеніл)метильна група і [4-(4-гідроксифеноксифеніл)метильна група.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "нерозчинна сполука" відноситься до усіх сполук, нерозчинних у воді, а приклади являють собою сполуки, розчинність яких в дистильованій воді становить переважно 1мг/мл або менше, більш переважно 0,1мг/мл або менше (ця розчинність відповідає вказаному в "Japanese Pharmacopoeia, 14th edition, Generic Rule 23"). Приклади таких сполук включають камптотецини, азольні протигрибкові засоби, таксани та протиракові нуклеотиди.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "солубілізуювальний бічний ланцюг" відноситься до

групи, що зв'язується з "Y", або, наприклад, у рівнянні (1), він відноситься до "R'-NH-W-CO-O-".

Як використано в цьому описі винаходу, термін "активна форма" відноситься до сполук (Y-O-), які утворюються гідролізом водорозчинних проліків, їх фармацевтично прийнятних солей або їх гідратів або сольватів.

Термін "таксани" в цьому винаході відноситься до таксолу [Front. Biotechnol. Pharm. (2000), 1, 336-348], таксотеру [J. Med. Aromat. Plant Sci. (2001), 22/4A-23/1A 4-5], IDN 5109 [Chirality, (2000), 12(5/6), 431-441], BMS 188797 [Clinical Cancer Research. 5 (suppl.), 3859, Nov 1999] та BMS184476 [J. Clinical Oncology 9: 2493-2503, 1 May 2001].

Як використано в цьому описі винаходу, термін "камптотецини" [(a) Cancer Chemotherapy і Biotherapy: Principle і Practice, 2nd edition, Lippincott-Ravenmeans, p.463-484, (b) Biochim. Biophys. Acta (1998), 1400(1-3), 107-119] відноситься до будь-якої сполуки, що містить головну структуру камптотецину, такої як камптотецин, SN-38, 9-амінокамптотецин, 9-нітрокамптотецин і BN-80915 [Anti-cancer Drugs (2001), 12(1), 9-19].

Як використано в цьому описі винаходу, термін "протиракові нуклеозиди" відноситься до похідних цитидину [Cancer Chemotherapy і Biotherapy: Principle і Practice, 2nd edition, Lippincott-Ravenmeans, p.213-233], таких як DFDC (гемцитабін), DMDC [Clin. Cancer Res. (2000), 6(6), 2288-2294], FMDC [Curr. Opin. Invest. Drugs (PharmaPress Ltd.) (2000), 1(1), 135-140], Ara-C, децитабін, [IDrugs (2000), 3(12), 1525-1533], троксацитабін [Clin. Cancer Res. (2000), 6(4), 1574-1588], 2'-ціано-2'-дезоксцитидин (CNDAC), 3'-етинілцитидин (TAS106) [Jpn. J. Cancer Res. (2001), 92(3), 343-351], 5-фторо-5'-дезоксцитидин [Bioorg. Med. Chem. Lett., (2000), 8, 1697-1706] і 5'-вініл-5'-дезоксцитидин, або похідних аденозину [Cancer Chemotherapy і Biotherapy: Principle і Practice, 2nd edition, Lippincott-Ravenmeans, p.235-252], таких як флударабін і кладрибін.

Як використано в цьому описі винаходу, термін "розлади, пов'язані з проліферацією клітин" відноситься до розладів, викликаних дефектом у внутрішньоклітинній системі трансдукції сигналу або в механізмі трансдукції сигналу певних білків, і приклади включають ті, що є причиною раку.

Серед проліків цього винаходу, представлених формулою (1), прикладами переважних сполук є наступні.

Серед водорозчинних проліків, представлених формулою (1), сполуки, що представлені формулою (2) або (3), є переважними.

В сполуках, представлених формулою (2), R<sup>1</sup> являє собою переважно атом водню, метильну групу або етильну групу; і більш переважно - атом водню або метильну групу; і особливо переважно - атом водню.

X являє собою переважно карбонільну групу або метиленову групу і являє собою більш переважно карбонільну групу.

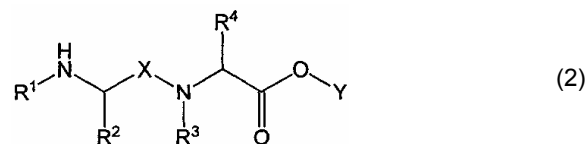
R<sup>2</sup> являє собою переважно атом водню або метильну групу.

$R^4$  являє собою переважно атом водню або метильну групу.

$R^3$  являє собою переважно C1-C3 алкільну групу і являє собою більш переважно метильну групу або етильну групу, а особливо переважно - метильну групу.

Приклади переважних комбінацій X і  $R^1$ - $R^4$ , що утворюють сольобілізувальну частину бічного ланцюга сполуки, представлені формулою (2), наведе-

ні нижче, але цей винахід не треба розуміти як обмежений ними.



Таблиця 1

	$R^1$	$R^1$	$R^1$	$R^4$	X
1	H	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	C=O
2	H	H або -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	C=O
3	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	C=O
4	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	C=O
5	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	C=O
6	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	ClO
7	H	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
8	H	H або -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
9	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
10	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
11	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -
12	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H або -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -

В Таблиці 1 приклади сполук формули (2) є переважно тими, що включають сольобілізувальні бічні ланцюги, які позначені номерами 1, 2, 3 і 4, а більш переважно тими, що включають сольобілізувальні бічні ланцюги, які позначені номерами 1 і 2.

Якщо такий сольобілізувальний бічний ланцюг присутній, навіть якщо Y-OH являє собою нерозчинну сполуку, її можна перетворити на сполуку, що має гарну водорозчинність. Наприклад, такі водорозчинні проліки можуть стабільно існувати протягом довгого періоду часу у розчині при pH4 або нижче; але біля pH5 або вище, а особливо, коли фізіологічні умови відповідають pH7-8, тоді активні форми, що походять від вторинних або третинних спиртових гідроксильних груп, можуть дисоціювати швидко і у відчутних кількостях протягом короткого періоду часу.

В сполуці, представленій формулою (3),  $R^1$  являє собою переважно атом водню, металъну групу або етильну групу; а більш переважно - атом

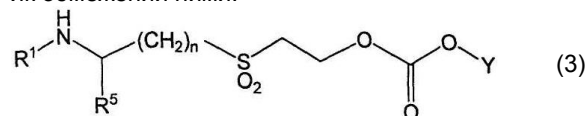
водню або металъну групу; і особливо переважно - атом водню.

В рівнянні (3) n знаходиться переважно в діапазоні 1-3, а більш переважно дорівнює 1.

Коли n являє собою 1, тоді  $R^5$  являє собою переважно атом водню або -COOR<sup>6</sup> ( $R^6$  являє собою C1-C3 алкільну групу), а більш переважно - атом водню, -COOCH<sub>3</sub> або -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Коли n знаходиться в інтервалі 2-6, тоді  $R^5$  являє собою переважно атом водню.

Приклади переважних комбінацій n,  $R^1$  і  $R^5$ , що утворюють сольобілізувальну частину бічного ланцюга такої сполуки, представлені формулою (3), наведені нижче, але цей винахід не треба розуміти як обмежений ними.



Таблиця 2

	$R^1$	n	$R^5$
1	H	1	H
2	H	1	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	H	1	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4	-CH <sub>3</sub>	1	H
5	-CH <sub>3</sub>	1	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>3</sub>	1	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>



7	$-\text{C}_2\text{H}_5$	1	H
8	$-\text{C}_2\text{H}_5$	1	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
9	$-\text{C}_2\text{H}_5$	1	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
10	H	2	H
11	H	2	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
12	H	2	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
13	$-\text{CH}_3$	2	H
14	$-\text{CH}_3$	2	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
15	$-\text{CH}_3$	2	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
16	$-\text{C}_2\text{H}_5$	2	H
17	$-\text{C}_2\text{H}_5$	2	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
18	$-\text{C}_2\text{H}_5$	2	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
19	H	3	H
20	H	3	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
21	H	3	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
22	$-\text{CH}_3$	3	H
23	$-\text{CH}_3$	3	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
24	$-\text{CH}_3$	3	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
25	$-\text{C}_2\text{H}_5$	3	H
26	$-\text{C}_2\text{H}_5$	3	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
27	$-\text{C}_2\text{H}_5$	3	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

В Таблиці 2 прикладами сполук формули (3), що містять солюбілізуювальний бічний ланцюг, є переважно тими, які позначені номерами 1, 2, 3, 4, 5 і 6, а більш переважно тими, які позначені номерами 1, 3 і 4.

Якщо такий солюбілізуювальний бічний ланцюг присутній, навіть якщо Y-OH являє собою нерозчинну сполуку, її можна перетворити на сполуку, що має гарну водорозчинність. Наприклад, такі водорозчинні проліки можуть стабільно існувати протягом довгого періоду часу у розчині при pH4 або нижче; але біля pH5 або вище, а особливо, коли фізіологічні умови відповідають pH7-8, тоді активні форми, що походять від вторинних або третинних спиртових гідроксильних груп, можуть дисоціювати швидко і у відчутних кількостях протягом короткого періоду часу.

В цьому винаході Y у формулі (1) являє собою залишок сполуки, представленої Y-OH, що має спиртову гідроксильну групу.

Гідроксильна група Y-OH являє собою переважно вторинну або третинну спиртову гідроксильну групу. Така Y-OH може бути нерозчинною сполукою, але навіть якщо вона є нерозчинною, вона буде демонструвати гарну водорозчинність після приєднання вищевказаної групи. Крім того, водорозчинні проліки можуть стабільно існувати протягом довгого періоду часу у розчині при pH4 або нижче; але біля pH5 або вище, а особливо, коли фізіологічні умови відповідають pH7-8, тоді активна форма (Y-O-), що походить від спиртової гідроксильної групи, може дисоціювати швидко і у відчутних кількостях протягом короткого періоду часу.

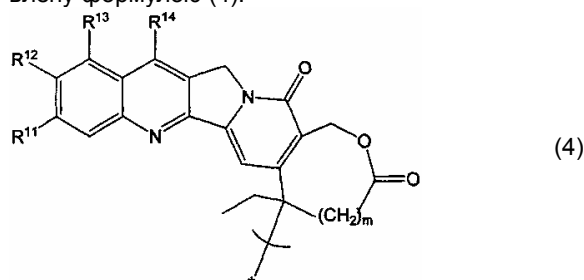
Y-OH, включена у вищезгадану формулу цього винаходу, що може бути приєднаною солубілізуювальною групою, особливо не обмежена до тих пір, поки вона є сполукою, що містить спиртову гідроксильну групу, переважно вторинну або третинну спиртову гідроксильну групу, а більш переважно третинну спиртову гідроксильну групу.

Прикладами таких сполук є переважно камптотецини, азольні протигрибкові засоби, таксани і протиракові нуклеотиди.

Камптотецини

В цьому описі приклади груп, що походять з камптотецинів, включають групи, представлені Y, як наведено нижче.

Вищезгаданий Y являє собою групу, представлену формулою (4):



де

\* показує місце зв'язку;

m являє собою 0 або 1,

R<sup>11</sup> являє собою атом водню, атом галогену або C1-C6 алкільну групу;

R<sup>12</sup> являє собою атом водню, атом галогену, C1-C6 алкільну групу або гідроксильну групу;

R<sup>13</sup> являє собою атом водню, аміногрупу, нітрогрупу або (диметиламіно)метильну групу;

R<sup>14</sup> являє собою атом водню, C1-C6 алкільну групу, (4-метилпіперазиніл)метильну групу або (трет-бутоксимино)метильну групу; та

R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, та R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup>, відповідно, можуть бути зв'язаними один з одним з утворенням 5- або 6-членного кільця, де 5- або 6-членне кільце може містити 1-2 гетероатоми і може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи А, описаної нижче, де замісники згаданої Групи А, можуть далі містити 1-3 замісники, вибрані з Групи В, описаної нижче:

Група А: C1-C10 алкільна група, аміногрупа, моно-C1-C8 алкіламіногрупа, ді-C1-C8 алкіламіногрупа, C1-C8 алкоксигрупа, C1-C8 алкілтіогрупа і група, представлена X= (де X являє собою атом кисню або атом сірки);

Група В: C1-C6 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C6 алкіламіногрупа, ді-C1-C6 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C6 алкоксигрупи, атома галогену, аміногрупи, моно-C1-C6 алкіламіногрупи і ді-C1-C6 алкіламіногрупи.

В групі, представленій формулою (4), стереохімія вуглецю, до якого приєднаний атом кисню, що походить від гідроксильної групи, переважно має S конфігурацію.

В цьому описі винаходу переважні варіанти сполук, представлених формулою (4), включають сполуки, в яких R<sup>11</sup> являє собою переважно атом

водню, R<sup>12</sup> являє собою переважно атом водню або гідроксильну групу, R<sup>13</sup> являє собою атом водню або (диметиламіно)метильну групу, а R<sup>14</sup> являє собою атом водню або етильну групу.

Приклади сполук, представлених формулою (4), включають наступні сполуки:

4(S)-етил-4-гідрокси-1H-пірано[3',4':6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14(4H,12H)-діон(камптотецин);

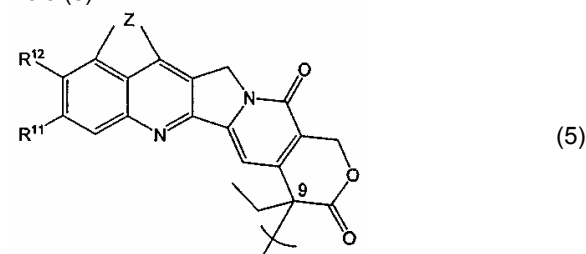
9-амінокамптотецин;

9-нітрокамптотецин;

5(R)-етил-9,10-дифторо-1,4,5,13-тетрагідро-5-гідрокси-3H,15H-оксепіно[3',4':6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15-діон (BN-80915); та

7-етил-10-гідроксикамптотецин (SN-38).

Інші переважні варіанти сполук, представлених формулою (4), включають сполуки, в яких вищезгаданий Y представлений загальною формулою (5):



де

\* показує місце зв'язку;

R<sup>11</sup>R<sup>12</sup> мають такі самі значення, що і R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup>, що визначені для формули (4), відповідно; та Z являє собою -NH-C(=X)-N(R<sup>21</sup>)- або -N=C(R<sup>22</sup>)-N(R<sup>21</sup>)-.

Тут:

R<sup>21</sup> являє собою атом водню або C1-C10 алкільну групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи В, описаної нижче:

Група В: C1-C6 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C6 алкіламіногрупа, ді-C1-C6 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C6 алкоксигрупи, атома галогену, аміногрупи, моно-C1-C6 алкіламіногрупи і ді-C1-C6 алкіламіногрупи;

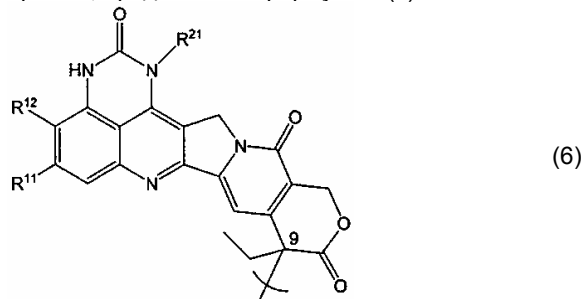
R<sup>22</sup> являє собою атом водню, аміногрупу або C1-C6 алкільну групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, C1-C6 алкоксигрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, C1-C6 алкілтіогрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, моно-C1-C6 алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче, або ді-C1-C6 алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи С, описаної нижче:

Група С: C1-C6 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C6 алкоксигрупи, аміногрупи, моно-C1-C6 алкіламіногрупи і ді-C1-C6 алкіламіногрупи; та,

X являє собою атом кисню або атом сірки.

Крім того, переважні приклади сполук, в яких Y представлений формулою (5), являють собою сполуки, що містять Y, представлений формулою (6), (7) або (8).

Вищезгаданий Y являє собою водорозчинні проліки, представлені формулою (6) нижче.



$R^{11}$ ,  $R^{12}$  і  $R^{21}$  є такими, як визначено для формул (4) і (5).

У формулі (6)  $R^{11}$  і  $R^{12}$  є переважно атомами водню.

$R^{21}$  являє собою переважно атом водню або C1-C8 алкільну групу, що може містити замісник, вибраний з Групи D, наведеної нижче:

Група D: C1-C3 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C3 алкіламіногрупа, ді-C1-C3 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C3 алкоксигрупи і атома галогену.

$R^{21}$  являє собою більш переважно C1-C8 алкільну групу, феніл-C1-C8 алкільну групу, гетероцикл-C1-C8 алкільну групу, алкоксифеніл C1-C8 алкільну групу або галогенований феніл C1-C8 алкільну групу.

$R^{21}$  являє собою навіть більш переважно метильну групу, етильну групу, л-пропильну групу, 1-метилетильну групу, н-бутильну групу, 1,1-диметилетильну групу, 2-метилпропильну групу, 2,2-диметилпропильну групу, н-пентильну групу, 3-метилбутильну групу, 2-н-гексильну групу, 3,3-диметилбутильну групу, н-гептильну групу, н-октильну групу, бензильну групу, фенетильну групу, 2-(диметиламіно)етильну групу, 2-(4-морфоліно)етильну групу, 3-(диметиламіно)пропильну групу, 2-(піридин-2-іл)етильну групу, 2-(піридин-3-іл)етильну групу, 2-(4-метоксифеніл)етильну групу, 2-(4-хлорофеніл)етильну групу, 2-(4-фторофеніл)етильну групу або 3-фенілпропильну групу.

Приклади таких сполук, що представлені формулою (6), включають ті сполуки, в яких Y являє собою залишок сполуки (Y-OH), що містить принаймні одну спиртову гідроксильну групу (наприклад, в положенні 9), де сполука 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-де]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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

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

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

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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

q) (9S)-1-[2-(4-хлорофеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону;

r) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторофеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]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-де]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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-триону.

Серед них, наступні сполуки є більш переважними:

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

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

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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион;

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

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

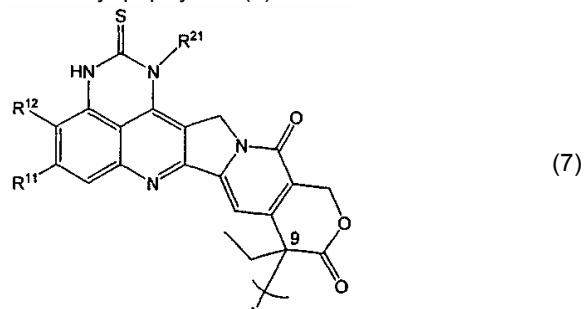
f) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион;

g) (9S)-1-[2-(4-хлорофеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион;

h) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторофеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион 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-де]хіназолін-2,10,13(3H,9H,15H)-трион.

Вищезгаданий Y являє собою сполуку, представлену формулою (7) нижче.



$R^{11}$ ,  $R^{12}$  і  $R^{21}$  є такими, як визначено для формул (4) і (5).

У формулі (7)  $R^{11}$  і  $R^{12}$  є переважно атомами водню.

$R^{21}$  являє собою переважно атом водню або C1-C8 алкільну групу, що може містити замісник, вибраний з Групи D, наведеної нижче:

Група D: C1-C3 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C3 алкіламіногрупа, ді-C1-C3 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибраний з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C3 алкоксигрупи і атома галогену.

$R^{21}$  являє собою більш переважно фенільну групу або C1-C6 алкільну групу, а навіть більш переважно фенільну групу, 3-метилбутильну групу або і-пентильну групу.

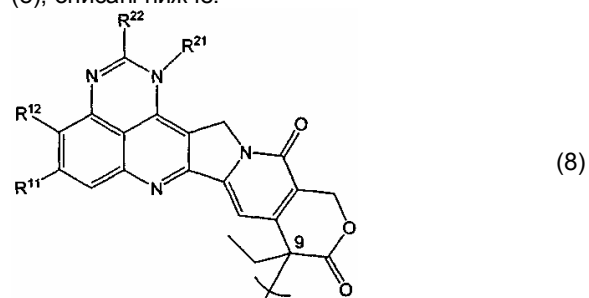
Приклади таких сполук, представлених формулою (7), включають ті сполуки, в яких Y являє собою залишок сполуки (Y-OH), що містить принаймні одну спиртову гідроксильну групу (наприклад, в положенні 9), в якій сполука є вибраною з групи, що складається з:

a) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-2(3H)-тіон-10,13(9H,15H)-діону;

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

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

Сполуки, в яких Y представлений формулою (8), описані нижче.



$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{21}$  і  $R^{22}$  мають ті ж самі значення, що і  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{21}$  і  $R^{22}$ , відповідно, щодо формул (4) і (5). У формулі (8):

(i)  $R^{11}$  являє собою переважно атом водню; (ii)  $R^{12}$  являє собою переважно атом водню або C1-C3 алкільну групу, а більш переважно атом водню або метильну групу;

(iii) R являє собою переважно атом водню або C1-C8 алкільну групу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче:

Група D: C1-C3 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-C1-C3 алкіламіногрупа, ді-C1-C3 алкіламіногрупа, C3-C7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, C1-C3 алкоксигрупи і атома галогену;

(iv) R являє собою більш переважно метильну групу, етильну групу, n-пропілну групу, 1-метилетильну групу, n-бутильну групу, 1,1-диметилетильну групу, 2-метил-пропілну групу, 2,2-диметилпропілну групу, n-пентильну групу, 3-метилбутильну групу, 2-n-гексильну групу, 3,3-диметилбутильну групу, n-гептильну групу, n-октильну групу, бензильну групу, фенетильну групу, 2-(диметиламіно)етильну групу, 2-(4-морфоліно)етильну групу, 3-(диметиламіно)пропілну групу, 2-(піридин-2-іл)етильну групу, 2-(піридин-3-іл)етильну групу, 2-(4-метоксифеніл)етильну групу, 2-(4-хлорофеніл)етильну групу, 2-(4-фторофеніл)етильну групу або 3-фенілпропілну групу;

(v)  $R^{22}$  являє собою переважно атом водню, аміногрупу, C1-C6 алкільну групу, C1-C6 алкоксигрупу, C1-C6 алкілтіогрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче, мо-

но-С1-С6 алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче, або ді-С1-С6 алкіламіногрупу, що може містити 1-3 замісники, вибрані з Групи D, описаної нижче:

Група D: С1-С3 алкоксигрупа, гідроксигрупа, атом галогену, аміногрупа, моно-С1-С3 алкіламіногрупа, ді-С1-С3 алкіламіногрупа, С3-С7 циклоалкільна група, гетероцикл і арильне кільце, що можуть містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з гідроксигрупи, С1-С3 алкоксигрупи і атома галогену;

(vi) R<sup>22</sup> являє собою більш переважно атом водню, метильну групу, етильну групу, пропілну групу, гідроксиметильну групу, амінометильну групу, (метиламіно)метильну групу, (диметиламіно)метильну групу, хлорометильну групу, трифторометильну групу, фенільну групу, 2-піридинильну групу, метоксигрупу, етоксигрупу, метилтіогрупу, етилтіогрупу, метиламіногрупу, бутиламіногрупу або диметиламіногрупу.

Щодо вищезгаданих (i) - (vi), переважні варіанти здійснення можна комбінувати без обмежень. Прикладами дозволених комбінацій є (i), (ii), (iii) і (v); (i), (ii), (iii) і (vi); (i), (ii), (iv) і (v); і (i), (ii), (iv) і (vi).

Приклади таких сполук, представлених формулою (8), включають ті сполуки, в яких Y являє собою залишок сполуки (Y-OH), що містить принаймні одну спиртову гідроксильну групу (наприклад, в положенні 9), в яких сполука, 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-де]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]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діонугідрохлориду;

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

k) (9S)-9-етил-1-гептил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

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

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

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

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

q) (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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

r) (9S)-1-[2-(4-хлорофеніл)етил]-9-етил-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

s) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторофеніл)етил]-9-гідрокси-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

t) (9S)-9-етил-1-[2-(4-фторофеніл)етил]-9-гідрокси-2-метил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

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

v) (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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

w) (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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

x) (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-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону;

y) (9RS)-9-етил-9-гідрокси-4-метил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]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-де]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-де]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-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 cc) (9S)-2,9-діетил-9-гідрокси-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 dd) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-2-пропіл-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 ee) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 ff) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-(2-метилпропіл)-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 gg) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 hh) (9S)-2-хлорометил-9-етил-9-гідрокси-1-(3-метилбутил)-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 ii) (9S)-2-амінометил-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 jj) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-2-трифторометил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 kk) (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-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 ll) (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-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону;  
 mm) (9S)-2-(диметиламіно)-9-етил-9-гідрокси-1-(2-метилпропіл)-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону гідрохлориду та  
 nn) (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-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону гідрохлориду.

Серед камптотецинів, зазначених вище, особливо переважними прикладами є наступні сполуки:

4(S)-етил-4-гідрокси-1Н-пірано[3',4':6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14(4Н,12Н)-діон(камптотецин);  
 5(R)-етил-9,10-дифторо-1,4,5,13-тетрагідро-5-гідрокси-3Н,15Н-оксепіно[3',4':6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,15-діон (BN-80915);  
 о) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон;  
 bb) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-метил-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон та

ee) (9S)-9-етил-9-гідрокси-2-гідроксиметил-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон.

Азольні протигрибкові засоби

Коли Y являє собою залишок, що походить від азольних протигрибкових засобів, приклади азольних протигрибкових засобів включають триазоли.

Приклади таких азольних протигрибкових засобів включають принаймні одну сполуку, вибрану з групи, що складається з:

(2R,3R)-3-{4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл}-2-(2,5-дифторофеніл)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу;

2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторофеніл)-2-гідрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл]-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)феніл]-3(2Н,4Н)-1,2,4-триазолону;

(+)-2-(2,4-дифторофеніл)-3-метил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-3-(6-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)піридазин-3-ілтіо)бутан-2-олу;

(2R)-2-(2,4-дифторофеніл)-1-[3-[(Е)-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-стирил]-1,2,4-триазол-1-іл)-3-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу;

d1-трео-2-(2,4-дифторофеніл)-3-метилсульфоніл-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу;

(-)-4-[4-[4-[[5-(2,4-дифторофеніл)-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)метил]тетрагідрофуран-3-іл]метокси]феніл]піперазинілфеніл]-2[(1S,2S)-1-етил-2-гідроксипропіл]-3Н-1,2,4-триазол-3-ону;

(2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-2-(2,4-дифторофеніл)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу;

3-метил-3-метилтіо-1-(1,2,4-триазол-1-іл)-2-(трифторометилфеніл)-бутан-2-олу,

(2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,4,5-трифторофеніл)-бутан-2-олу та

(2R,3R)-3-[4-(4-ціанофеніл)тіазол-2-іл]-2-(3-фторофеніл)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-бутан-2-олу.

Серед водорозчинних проліків цього винаходу приклади сполук, що походять від камптотецинів, включають наступні:

(а) (9S)-9-етил-9-[[метил-(2-метиламіно-етил)-аміно]-ацетокси]-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон;

(b) (9S)-9-етил-9-(гліцил-саркозилокси)-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон;

(c) (9S)-9-[[2-аміно-етил]-метил-аміно]-ацетокси]-9-етил-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон;

(d) (9S)-9-етил-9-(саркозил-саркозилокси)-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон;

(e) (9S)-9-[2-(2-аміноетансульфоніл)етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1Н,12Н-

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

(f) (S)-4-етил-3,13-діоксо-3,4,12,13-тетрагідро-1H-2-окса-6,12a-діаза-добензо[b,h]флуорен-4-іловий естер (аміноацетил-метил-аміно)оцтової кислоти;

(g) (9S)-9-{2-[(R-2-аміно-2-метоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон;

(h) (9S)-9-{2-[(R-2-аміно-2-етоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон;

(i) (9S)-9-етил-9-(ЛГ-метилаланіл-Л<sup>+</sup>-метилаланілокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон та

(j) (9S)-9-етил-9-(саркозил-N-метилаланілокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон.

Водорозчинні проліки цього винаходу є переважно сполуками (b), (d), (e) і (h), а більш переважно сполуками (b) і (e).

Стислий опис ілюстративних матеріалів

Фіг.1 - це графік, що демонструє виражену у відсотках зміну за часом перетворення сполуки 2A в лактонну форму і карбоксилатну форму у сироватці людини.

Фіг.2 - це графік, що демонструє виражену у відсотках зміну за часом перетворення сполуки 2A в лактонну форму і карбоксилатну форму у сироватці миші.

Фіг.3 - це графік, що демонструє виражену у відсотках зміну за часом перетворення сполуки 2A в лактонну форму і карбоксилатну форму у сироватці мавпи.

Фіг.4 - це графік, що демонструє виражену у відсотках зміну за часом перетворення сполуки 2A в лактонну форму і карбоксилатну форму у сироватці собаки.

Фіг.5 - це графік, що демонструє залишковий відсоток (%) сполуки 2A при кожному pH (стабільність за pH) після певних періодів часу.

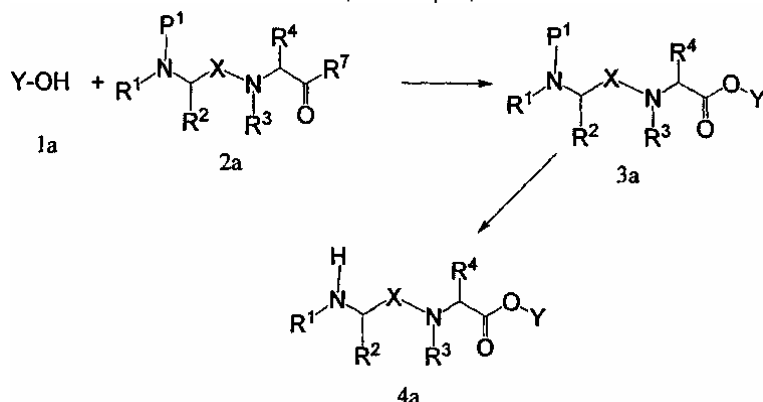
Фіг.6 - це графік, що демонструє виражену у відсотках зміну за часом перетворення сполуки 2 в лактонну форму і карбоксилатну форму у сироватці людини.

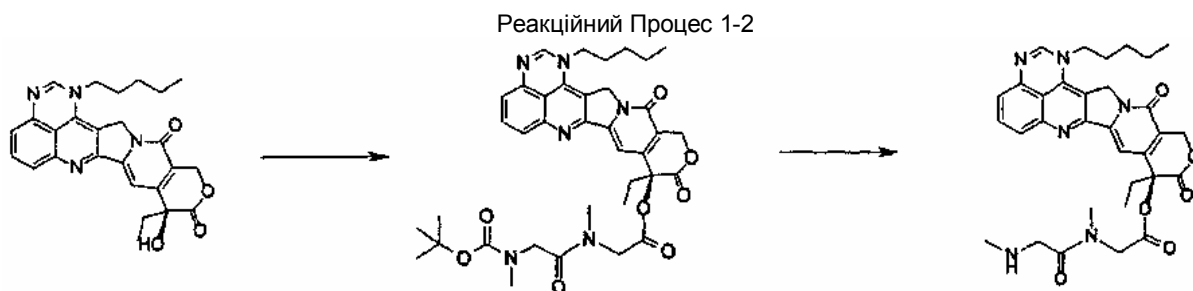
Фіг.7 - це графік, що демонструє виражену у відсотках зміну за часом перетворення сполуки 2A в лактонну форму і карбоксилатну форму у сироватці миші.

В цьому винаході сполуки, представлені формулою (1), можуть бути одержані, використовуючи наступні способи, але ці способи одержання сполук цього винаходу не повинні розглядатися як такі, що обмежують його. Незважаючи на те, що водорозчинні проліки цього винаходу усі є новими сполуками, вони можуть бути одержані за добре відомими хімічними способами, використовуючи або комерційно доступну сировину, або, при необхідності, сировину, синтезовану за стандартними методами.

В наступних способах одержання R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Y, R<sup>5</sup>, n, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> мають такі ж самі значення, що і R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Y, R<sup>5</sup>, n, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup>, відповідно, як визначено для формул (2), (3) і (9). R<sup>1</sup> являє собою амінозахисну групу, R<sup>2</sup> являє собою залишок карбонізувального реагенту і Hal являє собою атом галогену (тобто атом хлору, атом бромово або атом йоду).

#### Реакційний Процес 1-1





#### Реакційний Процес 1

Реакційний Процес 1 показує приклад одержання водорозчинних проліків, що містять третинну аміногрупу в їх солюбілізувальному бічному ланцюзі.

Водорозчинні проліки, представлені формулою (2), можуть бути легко одержані, наприклад, ацилюванням вторинної або третинної гідроксильної групи, присутньої в Y-OH.

#### Одержання сполуки 3а

Як вказано у Реакційному Процесі 1-1, естер (3а) може бути одержаний реакцією вторинного або третинного спирту (1а) з відповідною сполукою (2а) в прийнятному розчиннику в присутності сполучального агента. Приклади сполуки 2а включають карбонову кислоту ( $R^7=OH$ ), карбоксилат ( $R^7=OR^8$ ) і ацилгалід сполуки ( $R^7=$  атом галогену: атом хлору або подібний), при цьому карбонова кислота є переважною.

Y-OH може бути одержаний або комерційно, або за відомими способами (WO 03/045952, WO 03/043631 тощо).

Коли сполука (2а) являє собою дипептид ( $X=CO$ ) карбонової кислоти або пептидне похідне ( $X=CH_2$ ), тоді для одержання сполуки (2а) застосовують похідне амінокислоти, яке є або комерційно доступним, або його можна одержати за відомими способами, описаними в літературі (наприклад, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 762-766; J. Org. Chem. 1998, 5240; Tetrahedron Asymmetry, 1995, 1741; Tetrahedron Asymmetry, 1998, 4249).

Карбонова кислота може бути перетворена в карбоксилатний естер ( $R^7=OR^8$ ) або ацилгалід сполуки ( $R^7=$  атом галогену) за відомими способами.

Крім того, дипептидне похідне може бути приготоване за стандартною хімією пептидів, яка добре відома фахівцям у цій галузі [дивіться "The Practice of Peptide Synthesis" by M. Bodansky and A. Bodansky, 2nd edition, 1994 (Springer-Verlag)].

Приклади розчинників, що використовуються в згаданих вище реакціях сполучання, включають метиленхлорид, етилацетат, тетрагідрофуран, ацетонітрил, хлороформ, діоксан і диметилформамід.

Приклади сполучальних агентів включають і-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлорид, дициклогексилкарбодіімід, BOP, HBTU, TNTU, PyBroP™, PyBOP™, TBTU, TSTU і HOBT [дивіться The Combinatorial Chemistry Catalog, Feb., 1997; Novabiochem., для комерційно доступних сполучальних реагентів].

#### Одержання сполуки 4а

Незважаючи на те, що одержання сполуки 4а залежить від типу відповідної карбонової кислоти, відповідна карбонова кислота (2а) із захищеною аміногрупою є звичайно переважною. Після реакції сполучання проводять видалення захисної групи зі сполуки (3а), внаслідок чого одержують водорозчинні проліки, представлені сполукою (4а).

Знімають захист з одержаних водорозчинних проліків, що містять амінозахисну групу, наприклад, як показано в Процесі 1-2.

Реакцію сполучання і вибір амінозахисної групи  $R^1$  в Процесах 1-1 і 1-2 можна зручно здійснити, використовуючи відомі методи (дивіться "The Practice of Peptide Synthesis" by M. Bodansky and A. Bodansky, 2nd edition, 1994 (Springer-Verlag); "Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora Greene, 1999 (Wiley-Interscience)).

Прикладами амінозахисних груп є наступні.

Карбамати (у формі  $R^1R^2NX$ ):

метилоксикарбонільна група,	9-
флуоренілметилоксикарбонільна група,	9-(2-
сульфо)флуоренілметилоксикарбонільна група,	9-
(2,7-дібром)флуоренілметилокси-карбонільна група,	4-метоксифенацилоксикарбонільна група,
етилоксикарбонільна група,	2,2,2-
трихлороетилоксикарбонільна група,	2-
триметилсилілетилоксикарбонільна група,	фене-
тилоксикарбонільна група,	1-(1-адамантил)-1-
метилетилоксикарбонільна група,	2-
хлороетилоксикарбонільна група,	2-
бромоетилоксикарбонільна група,	2-йодоетилокси-
карбонільна група,	2,2-
дихлороетилоксикарбонільна група,	2,2-
дібромоетилокси-карбонільна група,	2,2,2-
трихлороетилоксикарбонільна група,	2,2,2-
трибромоетилокси-карбонільна група,	1,1-
диметил-2-хлороетилоксикарбонільна група,	1,1-
диметил-2-бромоетилоксикарбонільна група,	1,1-
диметил-2,2-дібромоетилоксикарбонільна група,	1,1-диметил-2,2,2-
трихлороетилоксикарбонільна група,	1-метил-1-(4-біфеніл)етилоксикарбонільна
група,	1-(3,5-ди
t-бутилфеніл)-1-	метилетилоксикарбонільна група,
2-(2'-	піридил)етилоксикарбонільна група,
2-(4'-	піридил)етилоксикарбонільна група,
2-(N,N-	дициклогексилкарбоксамід)етилоксикарбонільна
група,	t-бутилоксикарбонільна група,
1-	адамантилоксикарбонільна група, вінілоксикарбо-
нільна група,	алілоксикарбонільна група,
1-	ізопропілалілоксикарбонільна група, цинамілокси-
карбонільна група,	4-нітроцинаміл-
оксикарбонільна група,	8-хінолілоксикарбонільна
група,	піперидинілоксикарбонільна група, бензило-
ксикарбонільна група,	p-



метоксибензилоксикарбонільна група, р-  
нітробензилоксикарбонільна група, р-  
хлорбензилоксикарбонільна група, р-  
бромобензилоксикарбонільна група, р-  
ціанобензилоксикарбонільна група, о-  
нітробензилоксикарбонільна група, 2,4-  
дихлоробензилоксикарбонільна група, 4-  
метилсульфінілбензилоксикарбонільна група, 9-  
антриметилоксикарбонільна група, дифенілмети-  
локсикарбонільна група, 2-  
метилтіоетилосикарбонільна група, 2-  
метилсульфонілетилоксикарбонільна група, 2-(р-  
толуолсульфоніл)етилоксикарбонільна група, [2-  
(1,3-дитіаніл)]метилоксикарбонільна група, 4-  
метилтіофенілоксикарбонільна група, 2,4-  
диметилтіофенілоксикарбонільна група, 2-  
фосфіноетилоксикарбонільна група, 2-  
трифенілфосфоніоізопропілоксикарбонільна група,  
1,1-диметил-2-ціаноетилоксикарбонільна група, m-  
хлоро-р-ацетилбензилоксикарбонільна група, р-  
(дипроксидорил)бензилоксикарбонільна група, 5-  
бензизоксазолілметилоксикарбонільна група, 2-  
(трифторометил)-6-хромонілметилокси-  
карбонільна група, m-нітрофенілоксикарбонільна  
група, 3,5-диметоксибензилокси-карбонільна гру-  
па, 3,4-диметокси-6-нітробензилоксикарбонільна  
група і феніл(о-нітро-феніл)метилоксикарбонільна  
група.

Сечовинні типи:

піперидинілкарбонільна група, р-  
толуолсульфоніламінокарбонільна група і феніла-  
мінотіокарбонільна група.

Інші:

t-амілоксикарбонільна група, бензилтіокарбо-  
нільна група, циклобутилоксикарбонільна група,  
циклопентилоксикарбонільна група, циклогексило-  
ксикарбонільна група, циклопропілметилокси-  
карбонільна група, р-  
дециклоксисбензилоксикарбонільна група, діізо-  
пропілметилоксикарбонільна група, 2,2-  
диметоксикарбонілвінілоксикарбонільна група, о-  
(N,N-диметилкарбоксамід)бензилоксикарбонільна  
група, 1,1-диметил-3-(N,N-  
диметилкарбоксамід)пропілоксикарбонільна група,  
1,1-диметилпропінілоксикарбонільна група, ди(2-

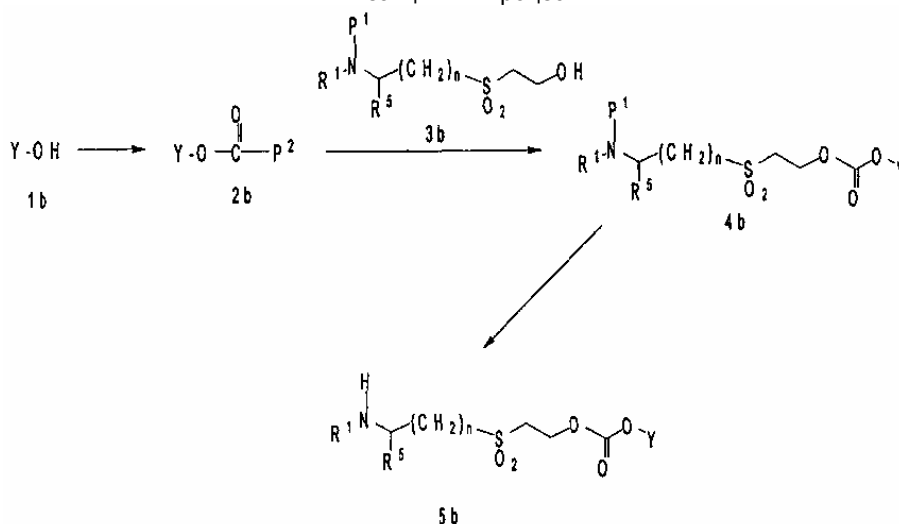
піридил)метилоксикарбонільна група, 2-  
фуранілметилоксикарбонільна група, ізоборнілокс-  
икарбонільна група, ізобутилоксикарбонільна  
група, ізонікотинілоксикарбонільна група, р-(p'-  
метоксифенілазо)бензилоксикарбонільна група, 1-  
метилцикло-бутилоксикарбонільна група, 1-  
метилциклогексилоксикарбонільна група, 1-метил-  
1-циклопропілметилоксикарбонільна група, 1-  
метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етилокси-  
карбонільна група, 1-метил-1-(р-  
фенілазофеніл)етилоксикарбонільна група, 1-  
метил-1-фенілетилоксикарбонільна група, 1-  
метил-1-(4-піридил)етилоксикарбонільна група, р-  
(фенілазо)бензилоксикарбонільна група, 2,4,6-три-  
t-бутилфенілоксикарбонільна група, 4-  
(триметиламоній)бензилоксикарбонільна група і  
2,4,6-триметилбензилоксикарбонільна група.

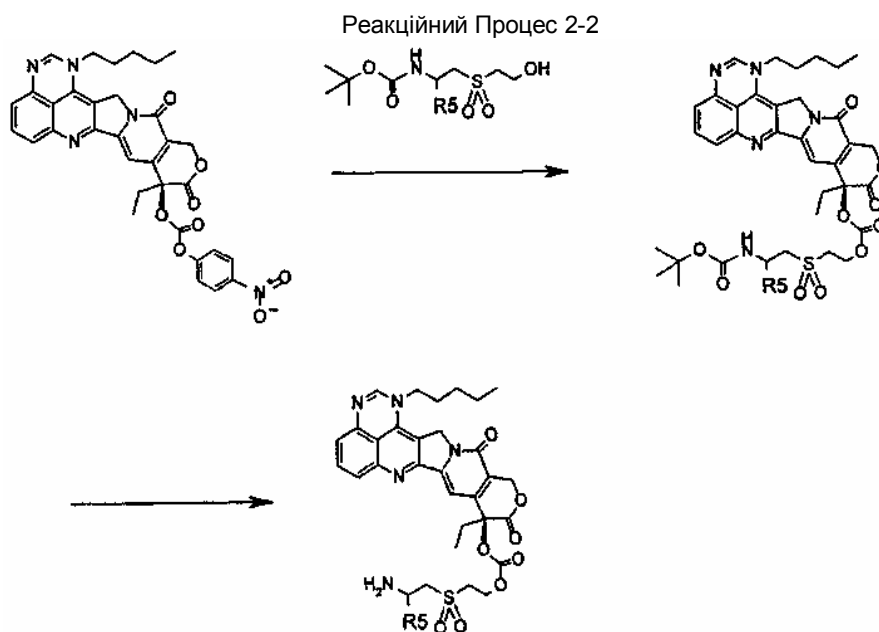
Аміди (у Формі  $R^1R^2NX$ ):

формільна група, ацетильна група, хлороаце-  
тильна група, трихлороацетильна група, трифто-  
роацетильна група, фенілацетильна група, 3-  
фенілпропіонільна група, піколіноїльна група, бен-  
зоїльна група, р-фенілбензоїльна група, о-  
нітрофенілацетильна група, о-  
нітрофеноксиацетильна група, ацетоацетильна  
група, (N-  
дитіобензилоксикарбоніламіно)ацетильна група, 3-  
(р-гідроксифеніл)пропіонільна група, 3-(о-нітро-  
феніл)пропіонільна група, 2-метил-2-(о-  
нітрофенокси)пропіонільна група, 2-метил-2-(о-  
фенілазофенокси)пропіонільна група, 4-  
хлоробутирільна група, 3-метил-3-нітро-  
бутирільна група, о-нітроциннамоїльна група, о-  
нітробензоїльна група і о-  
(бензоїлоксиметил)бензоїльна група.

Видалення амінозахисної групи після реакція  
сполучання може бути здійснене за методами,  
добре відомими фахівцям у цій галузі, такими як  
методи, які використовують трифтороцтову кис-  
лоту для видалення групи Boc, піперидин для ви-  
далення групи Fmoc і тетрабутиламонію фторид  
для видалення 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу  
(Teos), триметилсилілетильної групи і трет-  
бутилдиметилсилільної групи та каталітичне підру-  
вання для видалення групи Cbz.

Реакційний Процес 2-1





#### Реакційний Процес 2

Реакційний Процес 2 показує приклад способу одержання водорозчинних проліків, солюбілізувальний бічний ланцюг яких містить сульфонільну групу.

#### Одержання сполуки 2b

По-перше, спирт (1b) карбонілюють для одержання сполуки (2b). Карбонілювання гідроксильної групи здійснюється реакцією спирту (1b) з прийнятими карбонілювальними агентами в прийнятному розчиннику.

Приклади розчинників, що можуть бути використані, включають метиленхлорид, етилацетат, тетрагідрофуран, ацетонітрил, хлороформ, діоксан і диметилформамід.

Приклади карбонілювальних агентів, що можуть бути використані, включають р-нітрофенілхлорформіат, карбонілдіімідазол і фосгени.

Звичайно, реакція може бути здійснена при приблизно  $-10^{\circ}\text{C}$   $-25^{\circ}\text{C}$  протягом приблизно 1-24 годин.

#### Одержання сполуки 3b

Сполука 3b, що містить солюбілізувальний бічний ланцюг, може бути одержана за відомими способами (Tetrahedron (1999), 55: 6623-6634).

Захист аміногрупи в спирті (3b) можна зручно здійснити, використовуючи відомі способи (дивіться The Practice of Peptide Synthesis, M. Bodansky,

and A. Bodansky/2nd edition, 1994 (Springer-Verlag)).

#### Одержання сполуки 4b

Далі, спирт (3b), що містить відповідно захищену аміногрупу, можна піддати реакції з карбонілюваною сполукою (2b) в присутності прийнятного розчинника, внаслідок чого одержують карбонат (4b) з захищеною аміногрупою.

Приклади розчинників, що можуть бути використані, включають метиленхлорид, етилацетат, тетрагідрофуран, ацетонітрил, хлороформ, діоксан і диметилформамід.

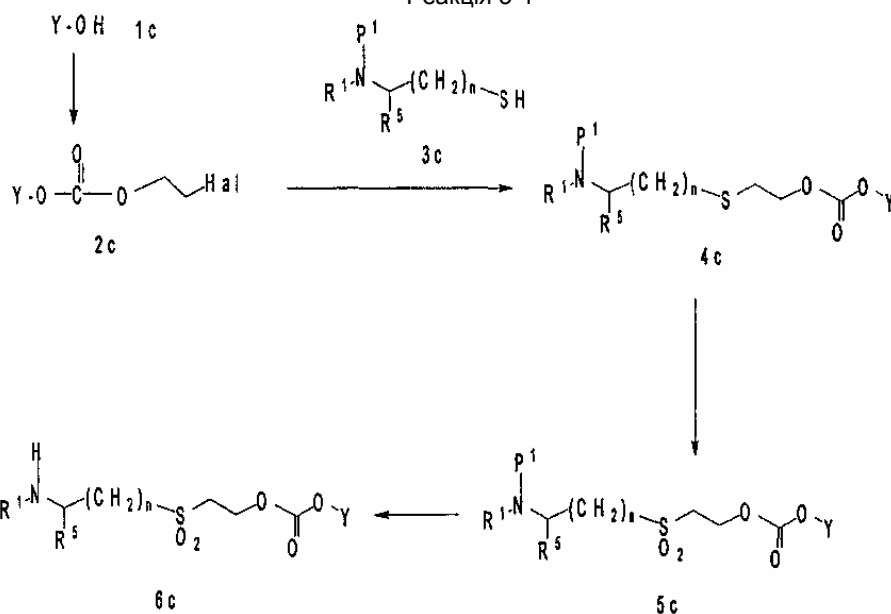
Звичайно, реакція може бути здійснена при приблизно  $15^{\circ}\text{C}$   $-25^{\circ}\text{C}$  протягом приблизно 2-48 годин.

#### Одержання сполуки 5b

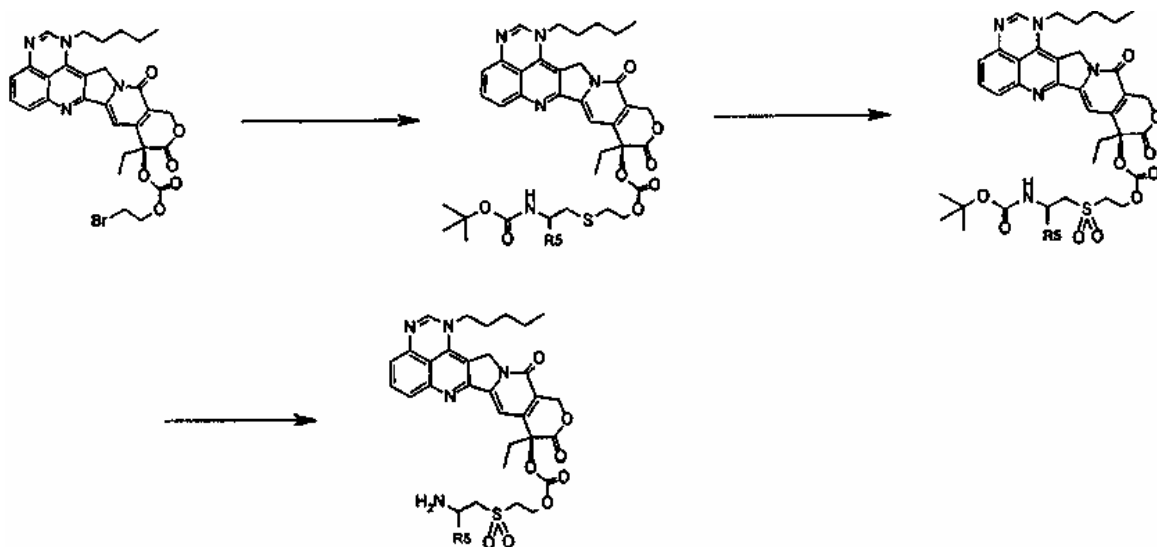
Сполука (5b) може бути одержана видаленням амінозахисної групи карбонату (4b) за відомими способами. Видалення амінозахисної групи може бути виконано з використанням відомих способів, як показано на схемі Реакції 1. Приклади включають застосування трифторооцтової кислоти для видалення групи Boc, піперидину для видалення групи Fmoc і тетрабутиламонію фториду для видалення 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos), триметилсилілетильної групи і трет-бутилдиметилсилілетильної групи та каталітичне гідрування для видалення групи Cbz.

Реакція 2-2 показує специфічний приклад такого.

## Реакція 3-1



## Реакція 3-2



## Реакція 3

Реакція 3 показує інший приклад способів одержання водорозчинних проліків, солюбілізувальний бічний ланцюг яких містить сульфонільну групу.

## Одержання сполуки 2с

По-перше, 2-галогенований етилкарбонат (2с) одержують із спирту (1с).

Перетворення гідроксильної групи спирту (1с) в 2-галогенований етилкарбонат (2) може бути здійснено реакцією з комерційно доступним хлорформіатом у відповідному розчиннику.

Приклади розчинників, які можуть бути використані, включають метиленхлорид, етилацетат, тетрагідрофуран, ацетонітрил, хлороформ, діоксан і диметилформамід.

Звичайно, реакція може бути виконана при приблизно  $-10^{\circ}\text{C}$   $-25^{\circ}\text{C}$  протягом приблизно 1-24 годин.

## Одержання сполуки 3с

Тіольна сполука 3с, що містить солюбілізувальний бічний ланцюг, може бути одержана з комерційно доступного продукту або її можна одержати за відомими способами (Tetrahedron, 1999, 55, 6623-6634; і J. Org. Chem. 1995, 60, 8105-8109).

Захист аміногрупи в тіольній сполуці (3с) може бути зручно виконаний, використовуючи відомі способи (дивіться The Practice of Peptide Synthesis, M. Bodansky, and A. Bodansky/2nd edition, 1994 (Springer-Verlag)).

## Одержання сполуки 4с

Далі, карбонат (4с) із захищеною аміногрупою може бути одержаний реакцією відповідної тіольної сполуки (3с) із захищеною аміногрупою з 2-галогенованим етилкарбонатом (2с) в прийнятному розчиннику в присутності основи.

Приклади розчинників, що можуть бути використані, включають метиленхлорид, етилацетат, тетрагідрофуран, ацетонітрил, хлороформ, діоксан, диметилформамід, метанол і етанол.

Приклади основ, що можуть бути використані, включають триетиламін, діізопропілетиламін, карбонат калію і карбонат натрію.

Звичайно, реакція може бути виконана при приблизно 15°C-100°C протягом приблизно 1-24 годин.

Одержання сполуки 5с

Крім того, сполука 5с може бути одержана з використанням відомих способів реакцією сполуки 4с з пероксидульним реагентом.

Приклади пероксидульних реагентів, що можуть бути використані, включають оксони, пероксид водню і m-хлоропербензойну кислоту.

Звичайно, реакція може бути виконана при приблизно -10°C - 100°C протягом приблизно 1-24 годин.

Одержання сполуки 6с

Сполука (6с) може бути одержана видаленням амінозахисної групи сполуки 5с із використанням відомих способів. Видалення амінозахисної групи може бути здійснено, використовуючи відомі способи, як в Реакції 1. Приклади включають використання трифторооцтової кислоти для видалення групи Boc, піперидину для видалення групи Fmoc і тетрабутиламонію фториду для видалення 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Теос), триметилсилілетильної групи і трет-бутилдиметилсилілетильної групи та видалення групи Cbz каталітичним гідруванням.

Реакція 3-2 показує специфічний приклад такого.

Вищеописане ілюструє приклади способів одержання водорозчинних проліків цього винаходу. Виділення та очищення цільових сполук, вказаних на схемах Реакцій 1-3, можуть бути здійснені шляхом використання стандартних хімічних операцій, таких як екстракція, концентрація, видалення розчинника, кристалізація, фільтрація, перекристалізація і різні хроматографії.

Водорозчинні проліки цього винаходу, представлені формулами (1)-(8), та їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати та сольвати включають усі стереоізомери вищезгаданих водорозчинних проліків (наприклад, енантіомери і діастереомери, що включають цис- і транс- геометричні ізомери), рацемати ізомерів і їх суміші. Водорозчинні проліки цього винаходу, представлені формулами (1)-(8), зокрема включають стереоізомери.

Водорозчинні проліки цього винаходу, представлені формулами (1)-(8), та їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати можуть існувати в різних таутомерних формах, таких як кетонна і енольна форми, та імінні і енамінні формах або як суміші обох форм. Таутомери існують як суміші таутомерів в розчині. В твердій формі звичайно домінує один з таутомерів. Цей винахід включає усі таутомери сполук цього винаходу, включаючи випадки, коли описаний тільки один з таутомерів.

Крім того, цей винахід включає атропізомери цього винаходу. Атропізомери відносяться до водорозчинних проліків, що представлені формулами (1)-(8), що можуть бути розділені на ізомери з обмеженим обертанням.

Ці ізомери можуть бути виділені за стандартними методами, основаними на різниці їх фізико-хімічних властивостей. Наприклад, рацемічні сполуки можуть бути розділені на стереомерно чисті ізомери за стандартними способами оптичного розділення, такими як оптичне розділення утворенням діастереомерних солей із застосуванням оптично активної кислоти, такої як винна кислота. Діастереомерні суміші можуть бути розділені застосуванням фракційної кристалізації і різних хроматографічних технік (наприклад, тонкошарової хроматографії, колонкової хроматографії та газової хроматографії).

Коли водорозчинні проліки цього винаходу можуть бути одержані у вільній формі, тоді з них можна утворити солі або їх можна перетворити на гідрати або сольвати за стандартними методами.

Альтернативно, коли сполуки цього винаходу одержують як солі, гідрати або сольвати, тоді ці сполуки можуть бути перетворені в їх вільні форми за стандартними методами.

Водорозчинні проліки цього винаходу, представлені формулами (1)-(8), та їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати демонструють гарну водорозчинність, і, оскільки вони швидко перетворюються на їх активну форму шляхом хімічного перетворення, міжвидові розбіжності або індивідуальні відмінності є невеликими.

Зокрема, цей винахід є дуже корисним, коли застосовується до нерозчинних фармацевтичних засобів, що містять спиртову гідроксильну групу або переважно вторинну або третинну спиртову гідроксильну групу.

Наприклад, водорозчинні проліки цього винаходу можуть легко представляти солюбілізованих профілактичних або терапевтичних засобів для розладів, пов'язаних з проліферацією клітин, такі як камптотецини, таксани і протиракові нуклеотиди; або нерозчинні сполуки, які застосовуються як протигрибкові засоби, такі як азольні протигрибкові засоби. Таким чином, фармацевтичні композиції, що містять водорозчинні проліки, представлені формулами (1)-(8) цього винаходу, або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати, що походять з цих нерозчинних сполук, як діючі інгредієнти є придатними протигрибковими засобами або профілактичними або терапевтичними засобами для розладів, пов'язаних з проліферацією клітин.

Прикладом вищезгаданого розладу, пов'язаного з проліферацією клітин, є рак. Приклади раку включають колоректальний рак, рак легенів, рак молочної залози, рак шлунку, рак шийки матки та/або рак сечового міхура і підбоне.

Крім того, цей винахід відноситься до профілактичних або терапевтичних методів для розладів, пов'язаних з проліферацією клітин, або грибових захворювань. Цей винахід також відноситься до способів, що включають етап введення терапевтично ефективної кількості водорозчинних проліків, представлених будь-якою з формул (1)-(8), або їх фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату пацієнтам, що потребують такої профілактики або лікування. Ці способи є особливо корисними для лікування розладів, пов'язаних з про-

ліферацією клітин, включаючи рак і тверді пухлини, такі як колоректальний рак, рак легенів, рак молочної залози, рак шлунку, рак шийки матки та/або рак сечового міхура.

Коли фармацевтична композиція цього винаходу використовується як терапевтичний засіб або профілактичний засіб для розладів, пов'язаних з проліферацією клітин, або як протигрибковий засіб, методи введення переважно включають парентеральне (внутрішнє, внутрішньом'язове або підшкірне) введення, місцеве (крапельна інфузія) введення та інгаляцію (пероральні або назальні спреї). Варіанти введення переважно включають, наприклад, водні пероральні розчини і суспензії та парентеральні розчини, поміщені в прийнятні контейнери, що є підходящими для введення в дозах малими кількостями. Крім того, варіанти введення можуть бути пристосовані до численних способів введення, включаючи ті, що залучають контрольоване вивільнення складів, такі як підшкірна трансплантація.

Фармацевтичні композиції цього винаходу переважно використовуються як водні рідкі складки. Більш детально, водні рідкі складки цього винаходу включають водорозчинні проліки, представлені формулами (1)-(8), або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати та сольвати.

Водні розчини, що можуть бути використані, включають фосфатний буфер, фізіологічний сольовий розчин і різні інші інфузійні розчини.

Значення pH водного розчину становить переважно 4 або менше, більш переважно 3 або менше і навіть більш переважно воно знаходиться в діапазоні 2-3, і при такому pH водорозчинні проліки, представлені формулами (1)-(8), та їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати та сольвати можуть стабільно існувати в розчинах протягом тривалого періоду часу. З іншого боку, переважно при pH 5 або вище або більш переважно, коли фізіологічні умови відповідають pH 7-8, тоді активні форми, що походять від спиртових гідроксильних груп, можуть дисоціювати швидко і у відчутних кількостях протягом короткого періоду часу.

Таким чином, наприклад, коли водний рідкий склад, який є особливо ефективним при застосуванні в ін'єкційній формі, вводять при значенні pH переважно 4 або менше, більш переважно 3 або менше і навіть більш переважно в діапазоні 2-3, тоді активна форма може швидко дисоціювати у крові.

Водорозчинні складки одержують за добре відомим способом, застосовуючи добавки, такі як стабілізатори, коригенти і розріджувачі.

Приклади стабілізаторів включають естери параоксibenзойної кислоти, такі як метилпарабен і пропілпарабен; спирти, такі як хлоробутанол, бензиловий спирт і фенілетиловий спирт; бензалконію хлорид; феноли, такі як фенол і крезол; тімерозал; дегідрооцтову кислоту і сорбінову кислоту.

Приклади коригентів включають загально використовувані підсолоджувачі, підкислювачі та ароматизатори.

Крім того, приклади розчинників, що можуть бути використані для одержання рідких засобів,

включають етанол, фенол, хлорокрезол, очищену воду і дистильовану воду.

Приклади сурфактантів або емульгаторів включають полісорбат 80, поліоксил 40 стеарат і лауромакроголь.

Коли фармацевтична композиція цього винаходу використовується як терапевтичний засіб або профілактичний засіб для розладів, пов'язаних з проліферацією клітин, або як протигрибковий засіб, тоді кількість водорозчинних проліків, представлених формулами (1)-(8), або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів або сольватів залежатиме від симптомів у пацієнта, його віку, маси тіла, відносного стану здоров'я, наявності інших ліків, що вводяться, способу введення і подібного.

Наприклад, діючі інгредієнти (водорозчинні проліки) можуть бути доставлені пацієнту (теплокровній тварині, особливо людині) в ефективній дозі; наприклад, добова доза становить переважно 0,1-1000 мг на кг маси тіла і навіть більш переважно 10-800 мг на кг маси тіла у випадку парентеральних засобів. Зручно вводити один раз на добу або декількома порціями протягом дня залежно від симптомів.

Нема обмежень концентрації водорозчинних проліків, представлених формулами (1)-(8), або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів або сольватів у водних розчинах, яка змінюється залежно від ступеня і типу захворювання, але вона звичайно знаходиться в переважному діапазоні 1 мкм-500 мкм.

Весь попередній рівень техніки, що цитований в цьому описі, включено до нього шляхом посилання.

#### Приклади

Далі цей винахід детально проілюстровано посиланнями на Приклади, але не слід розуміти, що він обмежений ними.

ЯМР аналізи виконували із застосуванням приладу JEOL JNM-EX270 (270 МГц), JNMGSX400 (400 МГц) або JNM-A500 (500 МГц). Дані ЯМР аналізу виражені у м.ч. (млн.<sup>-1</sup>) і відносно дейтерієвого сигналу синхронізації зразка розчинника.

Мас-спектральні дані одержали із застосуванням приладу JEOL JMS-DX303 або JMS-SX/SX102A.

Дані мас-спектрометрів, обладнаних приладом вискоефективної рідинної хроматографії, були одержані із застосуванням приладу micromass (Micromass, ZMD), обладнаному приладом Waters 996-600E для градієнтної вискоефективної рідинної хроматографії, або приладу micromass (Finnigan, Navigator), обладнаному приладом Agilent 1100 для градієнтної вискоефективної рідинної хроматографії (Agilent Technologies).

Для реакцій органічного синтезу застосовували комерційно доступні реагенти без подальшого очищення.

В прикладах кімнатна температура відноситься до температури в інтервалі приблизно 20-25°C.

Усі безводні реакції здійснювали в атмосфері азоту. Концентрування або видалення розчинника при зниженому тиску виконували із застосуванням роторного випарника, якщо інше не вказано.

Сполуки одержували з функціональними групами, захищеними, якщо необхідно, захисними групами, і захисні групи видаляли після одержання захищеної форми цільової молекули. Вибір захисної групи, а також процедури приєднання та від'єднання здійснювали, наприклад, у відповідності з методами, описаними в "Greene and Wuts, Protective Group in Organic Synthesis /2nd edition, John Wiley & Sons, 1991".

У вискоєфективній рідинній хроматографії використовувалася одна з наступних двох умов.

Умова 1 для вискоєфективної рідинної хроматографії

Колонка: Combi ODS (ODS, 5мкм, 4,6мм I.D. (I.D. - внутрішній діаметр) ×50мм, Wako Pure Chemicals), COSMOSIL (ODS, 5мкм, 4,6мм I.D. ×50мм, Nakalai Tesque) або Inertsil C18 (ODS, 5мкм, 4,6мм I.D. ×50мм, GL Science).

Рухома фаза: (Розчинник А) вода, що містить 0,01% трифторооцтової кислоти, і (Розчинник В) ацетонітрил, що містить 0,01% трифторооцтової кислоти.

Спосіб елюювання: покрокове градієнтне елюювання в Розчиннику В: від 10% до 95% (3,5 хвилини), від 95% до 10% (1 хвилина) і 10% (0,5 хвилини).

Витрата потоку: 4,0мл/хвилину.

Умови 2 для вискоєфективної рідинної хроматографії

Колонка: Combi ODS (ODS, 5мкм, 4,6мм I.D. ×50мм, Wako Pure Chemicals), COSMOSIL (ODS, 5мкм, 4,6мм I.D. ×50мм, Nakalai Tesque) або Inertsil C18 (ODS, 5мкм, 4,6мм I.D. ×50мм, GL Science).

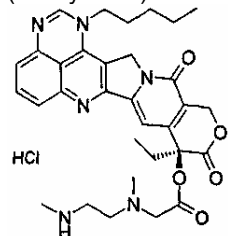
Рухома фаза: (Розчинник А) вода, що містить 0,01% трифторооцтової кислоти, і (Розчинник В) ацетонітрил, що містить 0,01% трифторооцтової кислоти.

Спосіб елюювання: покрокове градієнтне елюювання в Розчиннику В: від 30% до 35% (0,2 хвилини), від 35% до 98% (3,3 хвилини), від 98% до 30% (1 хвилина) і 30% В (0,5 хвилин).

Витрата потоку: 4,0мл/хвилини.

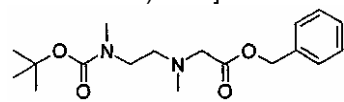
Приклад 1

(9S)-9-Етил-9-[[метил-(2-метиламіно-етил)-аміно]-ацетокси]-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид (сполука 1A)



Процес 1-A

Бензиловий естер[[2-(трет-бутоксикарбоніл-метил-аміно)-етил]-метил-аміно]-оцтової кислоти



854мг (4,54ммоль) трет-бутилового естеру метил-(2-метил-аміно-етил)-карбаминової кислоти,

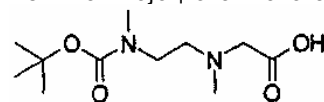
який є відомою речовиною (J. Med. Chem., 2000,43, 3093), розчинили в метиленхлориді (50мл) і потім до цього розчину додали бензил 2-бromoацетат (1,0мл, 6,35ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 24 годин.

Після завершення реакції, реакційний розчин концентрували і одержаний залишок очистили шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =5:1-3:1), внаслідок чого одержали 534,3мг (35%) бензилового естеру [[2-(трет-бутоксикарбоніл-метил-аміно)-етил]-метил-аміно]-оцтової кислоти у вигляді безбарвної в'язкої оливи.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 1,42 (9H, с), 2,40 (3H, с), 2,65 (2H, т, J=7,1Гц), 2,82 (3H, с), 3,20-3,38 (2H, м), 3,34 (2H, с), 5,13 (2H, с), 7,24-7,38 (5H, м). ESI (PX-MC позитивна мода) m/z 337 (M+H).

Процес 1-B

[[2-(трет-Бутоксикарбоніл-метил-аміно)-етил]-метил-аміно]оцтова кислота

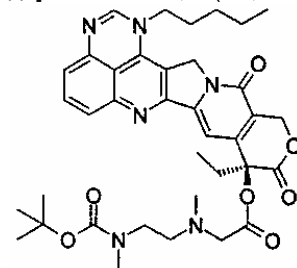


534,3мг (1,59ммоль) бензилового естеру [[2-(трет-бутоксикарбоніл-метил-аміно)-етил]-метил-аміно]-оцтової кислоти, одержаного в Процесі 1-A, розчинили в метанолі (20мл) і потім додали 51мг 5% паладію на вуглець, а потім суміш перемішували протягом 1 години в атмосфері водню при кімнатній температурі. Нерозчинні речовини видалили фільтруванням і фільтрат концентрували, внаслідок чого одержали 391,1мг (100%) [[2-(трет-бутоксикарбоніл-метил-аміно)-етил]-метил-аміно]-оцтової кислоти у вигляді безбарвної в'язкої оливи.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 1,43 (9H, с), 2,72 (3H, с), 2,87 (3H, с), 2,95-3,10 (2H, м), 3,45 (2H, с), 3,31-3,63 (2H, м). ESI (PX-MC позитивна мода) m/z 247 (M+H).

Процес 1-C

(9S)-9-[[2-(трет-Бутоксикарбоніл-метил-аміно)-етил]-метил-аміно]-ацетокси)-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон



391мг (1,59ммоль) [[2-(трет-бутоксикарбоніл-метил-аміно)-етил]-метил-аміно]-оцтової кислоти, одержаної в Процесі 1-B, 279мг (0,61ммоль) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону (одержаного у відповідності з Прикладом 2,15 WO 03/045952), 525мг (2,74ммоль) 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіміду гідрохлориду і

224мг (1,83ммоль) 4-диметиламінопіридину розчинили в метиленхлориді (15мл) і потім перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох годин.

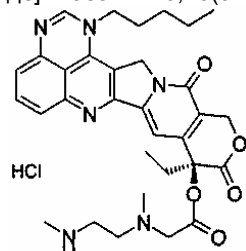
Реакційний розчин промили 0,15N водною хлористоводневою кислотою, висушили над безводним сульфатом натрію, а потім розчинник відігнали під зниженим тиском. Очищення одержаного залишку з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид:метанол =30:0-10:1) було одержано 136,4мг (33%) (9S)-9-([2-(трет-бутоксикарбоніл-метил-аміно)-етил]-метил-аміно)-ацетокси-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону у вигляді жовтої аморфної речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 0,85-0,95 (6H, м), 1,27-1,50 (4H, м), 1,40 (9H, с), 1,70-1,84 (2H, м), 2,03-2,30 (2H, м), 2,39 (3H, с), 2,58-2,70 (2H, м), 2,80 (3H, с), 3,18-3,36 (2H, м), 3,48 (2H, с), 3,81 (2H, т, J=7,3Гц), 5,21 (2H, с), 5,37 (1H, д, J=17,3Гц), 5,64 (1H, д, J=17,3Гц), 7,07 (1H, с), 7,14 (1H, дд, J=1,3, 7,3Гц), 7,38 (1H, с), 7,53-7,70 (2H, м).

ESI (PX-MC позитивна мода) m/z 687 (M+H).

Процес 1-D

(9S)-9-Етил-9-[[метил-(2-метиламіно-етил)-аміно]-ацетокси]-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид



136,4мг (0,20ммоль) (9S)-9-([2-(трет-бутоксикарбоніл-метил-аміно)-етил]-метил-аміно)-ацетокси-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, одержаного в Процесі 1-С, розчинили в 1N розчині хлористоводневої кислоти-оцтової кислоти (3мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин.

Етилацетат додали до реакційного розчину, його потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а одержану тверду речовину зібрали фільтруванням, і було одержано 102,7мг (74%) (9S)-9-етил-9-[[метил-(2-метиламіно-етил)-аміно]-ацетокси]-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид (сполука 1A) у вигляді жовтувато-червоної твердої речовини.

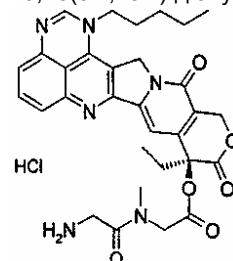
<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ (м.ч.): 0,99 (3H, т, J=6,9Гц), 1,09 (3H, т, J=7,4Гц), 1,40-1,62 (4H, м), 1,88-2,02 (2H, м), 2,15-2,31 (2H, м), 2,75 (3H, с), 2,96-3,06 (3H, м), 3,39-3,62 (4H, м), 4,25 (2H, т, J=7,9Гц), 4,44-4,60 (1H, м), 4,87-5,03 (1H, м), 5,53 (2H, с), 5,54 (1H, д, J=17,2Гц), 5,67 (1H, д,

J=17,2Гц), 7,55 (1H, д, J=7,3Гц), 7,96-8,17 (3H, м), 8,33 (1H,с).

ESI (PX-MC позитивна мода) m/z 587 (M+H)

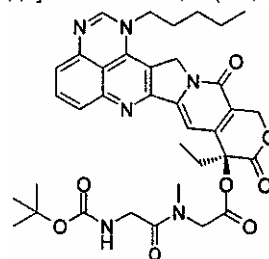
Приклад 2

(9S)-9-Етил-9-(гліцил-саркозилокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид (сполука 2A)



Процес 2-A

(9S)-9-[[N-(трет-Бутоксикарбоніл)-гліцил]-саркозилокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон



1,4г (5,67ммоль) [N-(трет-бутоксикарбоніл)-гліцил]-саркозину, який є відомою речовиною (Helvetica Chimica Acta, 1991, 74,197), 1,3г (2,84ммоль) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, 2,2г (11,34ммоль) 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлориду і 1,4г (11,34ммоль) 4-диметиламінопіридину розчинили в метиленхлориді (50мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години.

Реакційний розчин промили 0,2N водною хлористоводневою кислотою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, потім висушили над безводним сульфатом натрію і потім розчинник відігнали під зниженим тиском. Очищення одержаного залишку здійснили, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (метиленхлорид:метанол =100:1-30:1), і в результаті було одержано 1,34г (69%) (9S)-9-[[N-(трет-бутоксикарбоніл)-гліцил]-саркозилокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону у вигляді жовтувато-червоної аморфної речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.):

Ротамер В\* 0,86-1,04 (6H, м), 1,24-1,53 (4H, м), 1,38 (9H, с), 1,70-1,90 (2H, м), 2,03-2,36 (2H, м), 3,04 (3H, с), 3,83 (2H, т, J=7,1Гц), 3,96-4,05 (2H, м), 4,12 (1H, д, J=17,7Гц), 4,57 (1H, д, J=17,7Гц), 5,21 (2H, с), 5,38 (1H, д, J=17,3Гц), 5,46-5,56 (1H, м),

5,66 (1H, д, J=17,3Гц), 7,10-7,21 (2H, м), 7,40 (1H, с), 7,60-7,75 (2H, м);

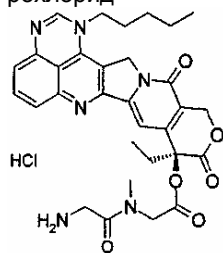
Ротамер В\* 0,86-1,04 (6H, м), 1,24-1,53 (4H, м), 1,38 (9H, с), 1,70-1,90 (2H, м), 2,03-2,36 (2H, м), 3,02 (3H, с), 3,83 (2H, т, J=7,1Гц), 3,90-3,96 (2H, м), 4,12 (1H, д, J=17,7Гц), 4,57 (1H, д, J=17,7Гц), 5,24 (2H, с), 5,38 (1H, д, J=17,3Гц), 5,46-5,56 (1H, м), 5,68 (1H, д, J=17,3Гц), 7,10-7,21 (2H, м), 7,40 (1H, с), 7,60-7,75 (2H, м).

\* Співвідношення двох ротамерів А і В становило приблизно 5:1.

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 687 (M+H).

Процес 2-В

(9S)-9-Етил-9-(гліцил-саркозилокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид



1,33г (1,94ммоль) (9S)-9-[[N-(трет-бутоксикарбоніл)-гліцил]-саркозилокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, який був одержаний в Процесі 2-А, розчинили в 1N розчині хлористоводневої кислоти-оцтової кислоти (15мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і 45 хвилин.

Етилацетат додали до реакційного розчину, який потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, одержану тверду речовину зібрали фільтруванням, і було одержано 1,28г (100%) (9S)-9-етил-9-(гліцил-саркозилокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону хлористоводневої кислоти (сполука 2А) у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ (м.ч.):

Ротамер А\* 0,99 (3H, т, J=7,1Гц), 1,03 (3H, т, J=7,6Гц), 1,34-1,58 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,14-2,30 (2H, м), 3,11 (3H, с), 3,99 (2H, с), 4,25 (2H, т, J=7,3Гц), 4,56 (1H, д, J=17,9Гц), 4,57 (1H, д, J=17,9Гц), 5,51 (1H, д, J=17,4Гц), 5,52 (2H, с), 5,61 (1H, д, J=17,4Гц), 7,52-7,57 (1H, м), 7,89 (1H, с), 7,80 (1H, д, J=8,2Гц), 8,10 (1H, т, J=8,2Гц), 8,38 (1H, с);

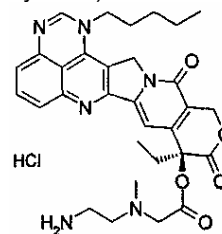
Ротамер В\* 0,99 (3H, т, J=7,1Гц), 1,08 (3H, т, J=7,3Гц), 1,34-1,58 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,14-2,30 (2H, м), 3,08 (3H, с), 3,90 (1H, д, J=16,5Гц), 4,02 (1H, д, J=16,5Гц), 4,25 (2H, т, J=7,3Гц), 4,62 (1H, д, J=18,8Гц), 4,76 (1H, д, J=18,8Гц), 5,52 (2H, с), 5,53 (1H, д, J=16,9Гц), 5,65 (1H, д, J=16,9Гц), 7,52-7,57 (1H, м), 8,03 (1H, д, J=8,2Гц), 8,10 (1H, т, J=8,2Гц), 8,19 (1H, с), 8,34 (1H, с).

\* Співвідношення двох ротамерів А і В становило приблизно 3:2.

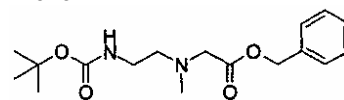
ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 587 (M+H).

### Приклад 3

(9S)-9-1[(2-Аміно-етил)-метил-аміно]-ацетокси-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9,15H)-діону гідрохлорид (сполука 3А)



Процес 3-А  
Бензиловий естеру [[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етил]-метил-аміно]-оцтової кислоти



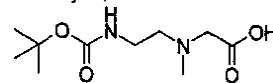
500мг (1,42ммоль) саркозинбензилового естеру р-толуолсульфонату, 478мг (2,13ммоль) 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етилброміду і 0,25мл (2,13ммоль) діізопропіл-етиламіну розчинили в метиленхлориді (10мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно трьох діб. Після завершення реакції, реакційний розчин концентрували і одержаний залишок очистили шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат), внаслідок чого одержали 175мг (38%) бензилового естеру [[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етил]-метил-аміно]-оцтової кислоти у вигляді безбарвної в'язкої оливи.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 1,44 (9H, с), 2,37 (3H, с), 2,63 (2H, т, J=6,0Гц), 3,20 (2H, шир.к), 3,33 (2H, с), 5,15 (1H, шир.с), 5,16 (2H, с), 7,32-7,39 (5H, м).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 323 (M+H).

Процес 3-В

[[2-(трет-Бутоксикарбоніламіно)-етил]-метил-аміно]оцтова кислота



162мг (0,5ммоль) бензилового естеру [[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етил]-метил-аміно]-оцтової кислоти, одержаного в Процесі 3-А, розчинили в метанолі (5мл) і потім додали до нього 5% падацій на вуглецю і суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом однієї години. Після відфільтрування нерозчинного матеріалу, фільтрат концентрували, внаслідок чого одержали 116мг (100%) [[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етил]-метил-аміно]-оцтової кислоти у вигляді безбарвної в'язкої оливи.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ (м.ч.): 1,45 (9H, с), 2,91 (3H, с), 3,22 (2H, т, J=6,3Гц), 3,41 (2H, т, J=6,3Гц), 3,63 (2H, с).

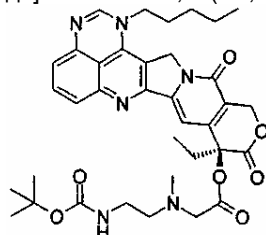
ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 233 (M+H).

Процес 3-С

(9S)-9-1[[2-(трет-Бутоксикарбоніламіно)-етил]-метил-аміно]-ацетокси-9-етил-1-пентил-1H,12H-



трано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон



112мг (0,48ммоль) {[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етил]-метил-аміно}-оцтової кислоти, одержаної в Процесі 3-В, 157мг (0,34ммоль) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону, 197мг (1,03ммоль) 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлориду і 83мг (0,68ммоль) 4-диметиламінопіридину розчинили в метиленхлориді (10мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом трьох годин.

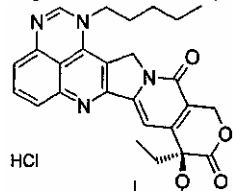
Реакційний розчин промили 0,3N водним розчином хлористоводневої кислоти, висушили над безводним сульфатом натрію, а потім розчинник відігнали під зниженим тиском. Шляхом очищення одержаного залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид:метанол =50:1) було одержано 61мг (27%) (9S)-9-([2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етил]-метил-аміно)-ацетокси)-9-етил-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону у вигляді жовтої в'язкої оливи.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 0,88-1,00 (6Н, м), 1,32-1,53 (4Н, м), 1,42 (9Н, с), 1,73-1,86 (2Н, м), 2,08-2,36 (2Н, м), 2,39 (3Н, с), 2,63 (2Н, т, J=5,9Гц), 3,20 (2Н, шир.к), 3,46 (2Н, с), 3,82 (2Н, т, J=7,1Гц), 5,21 (1Н, шир.с), 5,22 (2Н, с), 5,40 (1Н, д, J=17,2Гц), 5,67 (1Н, д, J=17,2Гц), 7,10 (1Н, с), 7,14 (1Н, шир.д), 7,40 (1Н, шир.с), 7,58-7,70 (2Н, м).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 673 (M+H).

Процес 3-D

(9S)-9-([2-Аміно-етил]-метил-аміно)-ацетокси)-9-етил-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону гідрохлорид



58мг (0,086ммоль) (9S)-9-([2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етил]-метил-аміно)-ацетокси)-9-етил-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону, одержаного в Процесі 3-С, розчинили в 1N розчині хлористоводневої кислоти-оцтової кислоти (2мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох годин.

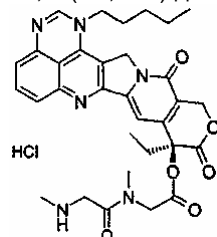
Етилацетат додали до реакційного розчину, який потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, і одержану тверду речовину зібрали фільтруванням, і таким чином було одержано 54мг (93%) (9S)-9-([2-аміно-етил]-метил-аміно)-ацетокси)-9-етил-1-пентил-1Н,12Н-трано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону гідрохлориду (сполука 3А) у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (270МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ (м.ч.): 0,99 (3Н, т, J=6,9Гц), 1,09 (3Н, т, J=7,3Гц), 1,39-1,62 (4Н, м), 1,88-2,02 (2Н, м), 2,16-2,30 (2Н, м), 3,07 (3Н, с), 3,37-3,61 (4Н, м), 4,25 (2Н, шир.т), 4,62 (1Н, д, J=17,5Гц), 5,05 (1Н, д, J=17,5Гц), 5,52 (2Н, с), 5,53 (1Н, д, J=17,5Гц), 5,67 (1Н, д, J=17,5Гц), 7,55 (1Н, шир.д), 7,98-8,16 (3Н, м), 8,32 (1Н, с).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 573 (M+H).

Приклад 4

(9S)-9-Етил-9-(саркозил-саркозилокси)-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону гідрохлорид (сполука 4А)



Процес 4-А

(9S)-9-([N-трет-Бутоксикарбоніл]-саркозил)-саркозилокси)-9-етил-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]трвдо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діон

113мг (0,44ммоль) [N-(трет-бутоксикарбоніл)-саркозил]-саркозину, який є відомою речовиною, 100мг (0,22ммоль) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1Н,12Н-трано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону, 125мг (0,65ммоль) 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлориду і 53мг (0,44ммоль) 4-диметиламінопіридину розчинили в метиленхлориді (6мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин.

Реакційний розчин промили 0,25N водною хлористоводневою кислотою і водним розчином гідрокарбонату натрію, висушили над безводним сульфатом натрію, а потім розчинник відігнали під зниженим тиском. Одержаний залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид:метанол =50:1), внаслідок чого було одержано 103мг (68%) (9S)-9-([N-трет-бутоксикарбоніл]-саркозил)-саркозилокси)-9-етил-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону у вигляді жовтої аморфної речовини.

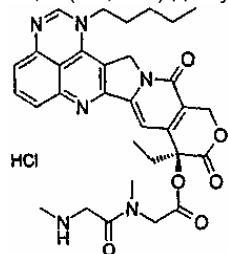
<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 0,88-1,02 (6Н, м), 1,25-1,51 (13Н, м), 1,73-1,82 (2Н, м), 2,11-2,32 (2Н, м), 2,84 (3Н, м), 3,02 (3Н, м), 3,80 (2Н, шир.т), 3,92-4,29 (3Н, м), 4,58-4,71 (1Н, м), 5,12-

5,70 (4H, м), 7,04-7,19 (2H, м), 7,39 (1H, м), 7,55-7,68 (2H, м).

ESI (PX-MC позитивна мода)  $m/z$  701 (M+H).

Процес 4-B

(9S)-9-Етил-9-(саркозил-саркозилокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідроклорид



98мг (0,14ммоль)

(9S)-9-[[N-трет-бутоксикарбоніл]-саркозил]-саркозилокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, одержаного в Процесі 4-A, розчинили в 1N розчині хлористоводневої кислоти-оцтової кислоти (3мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин.

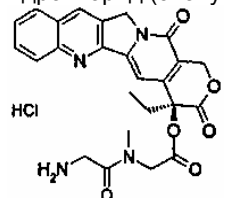
Етилацетат додали до реакційного розчину, який потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, і одержану тверду речовину зібрали фільтруванням, і внаслідок цього було одержано 67мг (71%) (9S)-9-етил-9-(саркозил-саркозилокси)-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піrido[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідроклориду (сполука 4A) у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ (м.ч.): 0,96-1,11 (6H, м), 1,40-1,62 (4H, м), 1,87-2,01 (2H, м), 2,15-2,31 (2H, м), 2,71 (3H, с), 3,10 (3H, м), 4,05-4,15 (2H, м), 4,24 (2H, шир.т), 4,55-4,70 (2H, м), 5,46-5,70 (4H, м), 7,52 (1H, м), 7,81-8,15 (3H, м), 8,34 (1H, м).

ESI (PX-MC позитивна мода)  $m/z$  601 (M+H).

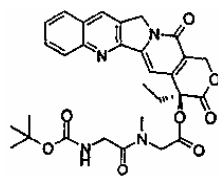
Приклад 5

(S)-4-Етил-3,13-діоксо-3,4,12,13-тетрагідро-1H-2-окса-6,12a-діаза-дibenзо[b,h]флуорен-4-іловий естер (аміноацетил-метил-аміно)оцтової кислоти, гідроклорид (сполука 5A)



Процес 5-A

(S)-4-етил-3,13-діоксо-3,4,12,13-тетрагідро-1H-2-окса-6,12a-діаза-дibenзо[b,h]флуорен-4-іловий естер {трет-бутоксикарбоніламіноацетилметил-аміно}оцтової кислоти



441мг (1,93ммоль) N-(трет-бутоксикарбоніл)-гліцил]-саркозину, 250мг (0,77ммоль) камптотецину, 343мг (1,93ммоль) 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодііміду гідроклориду і 87мг (0,77ммоль) 4-диметиламінопіридину розчинили в метиленхлориді (130мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин.

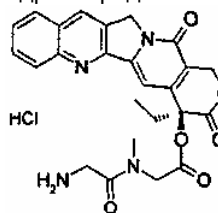
Реакційний розчин промили 0,3N водною хлористоводневою кислотою і гідрокарбонатом натрію і висушили над безводним сульфатом натрію, а потім розчинник відігнали під зниженим тиском. Шляхом очищення одержаного залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид:метанол =30:1) було одержано 410мг (99%) (S)-4-етил-3,13-діоксо-3,4,12,13-тетрагідро-1H-2-окса-6,12a-діаза-дibenзо[b,h]флуорен-4-ілового естеру (трет-бутоксикарбоніламіноацетилметил-аміно)оцтової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 1,00 (3H, т, J=7,6Гц), 1,35(9H, с), 2,08-2,34 (2H, м), 3,05 (3H, с), 3,90-4,24 (3H, м), 4,61 (1H, м), 5,28 (2H, шир.с), 5,40 (1H, д, J=17,2Гц), 5,47 (1H, шир.с), 5,69 (1H, д, J=17,2Гц), 7,30 (1H, с), 7,68 (1H, шир.т), 7,84 (1H, шир.т), 7,93 (1H, шир.д), 8,29 (1H, шир.д), 8,40 (1H, с).

FAB-MS (позитивна мода)  $m/z$  577 (M+H).

Процес 5-B

(S)-4-Етил-3,13-діоксо-3,4,12,13-тетрагідро-1H-2-окса-6,12a-діаза-дibenзо[b,h]флуорен-4-іловий естер (аміноацетилметил-аміно)оцтової кислоти, гідроклорид



39мг (0,068ммоль) (S)-4-етил-3,13-діоксо-3,4,12,13-тетрагідро-1H-2-окса-6,12a-діаза-дibenзо[b,h]флуорен-4-ілового естеру (трет-бутоксикарбоніламіноацетилметил-аміно)оцтової кислоти, одержаного в Процесі 5-A, розчинили в 1N розчині хлористоводневої кислоти-етилацетату (2мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох годин.

Етилацетат додали до реакційного розчину, потім його перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і одержану тверду речовину зібрали фільтруванням, внаслідок чого одержали 28мг (82%) (S)-4-етил-3,13-діоксо-3,4,12,13-тетрагідро-1H-2-окса-6,12a-діаза-дibenзо[b,h]флуорен-4-ілового естеру (аміноацетил-метил-аміно)оцтової кислоти, гідроклориду (сполука 5A), у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (м.ч.): 0,92 (3H, т, J=7,3Гц), 2,11-2,24 (2H, м), 2,92-2,98 (3H, м), 3,90

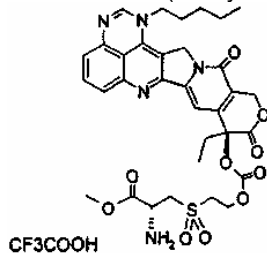
(2H, м), 4,40-4,78 (2H, м), 5,30 (2H, шир.с), 5,40-5,60 (2H, м), 7,18-7,27 (1H, м), 7,75 (1H, шир.т), 7,89 (1H, шир.т), 8,12-8,28 (2H, м), 8,25(шир.с), 8,72 (1H, с).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 477 (M+H).

Приклад 6

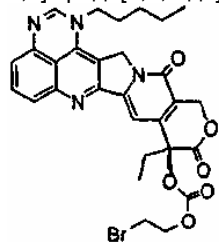
(9S)-9-{2-[(R-2-Аміно-2-

метоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон, сіль трифторооцтової кислоти (сполука 6A)



Процес 6-A

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



620мг (1,35ммоль) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, 0,29мл (2,70ммоль) 2-бромоетилхлорформіату, 0,47мл (2,70ммоль) ді-ізопропілетиламіну і 165мг (1,35ммоль) 4-диметиламінопіридину розчинили в метиленхлориді (20мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 24 годин.

Реакційний розчин промили 0,3N водною хлористоводневою кислотою, висушили над безводним сульфатом натрію, а потім розчинник відігнали під зниженим тиском. Шляхом очищення одержаного залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат), було одержано 681мг (83%) (9S)-9-(2-бromo-етоксикарбонілокси)-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону у вигляді жовтої твердої речовини.

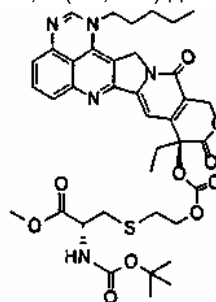
<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 0,93 (3H, т, J=7,3Гц), 1,00 (3H, т, J=7,6Гц), 1,31-1,54 (4H, м), 1,72-1,86 (2H, м), 2,08-2,35 (2H, м), 3,50 (2H, т, J=6,2Гц), 3,83 (2H, т, J=7,3Гц), 4,41 (2H, т, J=6,2Гц), 5,23 (2H, с), 5,37 (1H, д, J=17,0Гц), 5,68

(1H, д, J=17,0Гц), 7,16 (1H, шир.д), 7,22 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,59-7,71 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 609, 611 (M+H).

Процес 6-B

(9S)-9-{2-[(R-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-метоксикарбоніл)етансульфаніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон



50мг (0,082ммоль)

(9S)-9-(2-бromo-етоксикарбонілокси)-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, одержаного в Процесі 6-A, 58мг (0,25ммоль) метилового естеру трет-бутоксикарбоніл-цистеїну і 34мг (0,25ммоль) карбонату калію перемішували в ацетонітрилі (2мл) при кімнатній температурі протягом шести годин.

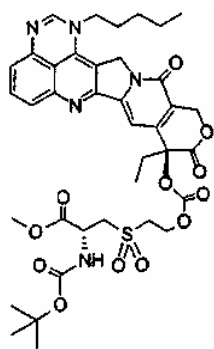
Після додавання метиленхлориду до реакційної суміші, розчини промили 0,3N водною хлористоводневою кислотою, висушили над безводним сульфатом натрію, а потім розчинник відігнали під зниженим тиском. Шляхом очищення одержаного залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид:метанол =50:1) було одержано 51мг (82%) (9S)-9-{2-[(R-2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метоксикарбоніл)етансульфаніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 0,93 (3H, т, J=7,0Гц), 0,98 (3H, т, J=7,6Гц), 1,30-1,54 (4H, м), 1,41 (9H, с), 1,68-1,86 (2H, м), 2,05-2,34 (2H, м), 2,78 (2H, т, J=6,8Гц), 2,89-3,05 (2H, м), 3,71 (3H, с), 3,82 (2H, т, J=7,3Гц), 4,23 (2H, т, J=6,8Гц), 4,46 (1H, м), 5,23 (2H, с), 5,37 (1H, д, J=17,0Гц), 5,42 (1H, м), 5,67 (1H, д, J=17,0Гц), 7,17 (1H, шир.д), 7,22 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,60-7,70 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 764 (M+H).

Процес 6-C

(9S)-9-{2-[(R-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-метоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]-піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13 (9H,15H)-діон



98мг (0,13ммоль) (9S)-9-{2-[(R-2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, одержаного в Процес 6-В, і 158мг (0,26ммоль) Охоне™ перемішували в метанолі (5мл) при кімнатній температурі протягом 2,5 годин.

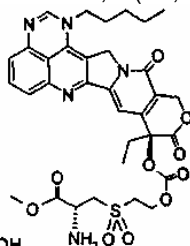
Метиленхлорид додали до реакційної суміші, суміш промили водою і висушили над безводним сульфатом натрію, а розчинник відігнали під зниженим тиском. Шляхом очищення одержаного залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид:метанол =40:1) було одержано 93мг (92%) (9S)-9-{2-[(R-2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону у вигляді жовтої твердої речовини.

ESI (PX-MC позитивна мода) m/z 796 (M+H).

Процес 6-D

(9S)-9-{2-[(R-2-Аміно-2-

метоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон, трифтороацетат



CF<sub>3</sub>COOH 93мг (0,12ммоль) (9S)-9-{2-[(R-2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону розчинили в трифторооцтовій кислоті (3мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години.

Діетиловий етер додали до реакційного розчину і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Одержану тверду речовину зі-

брали фільтруванням, внаслідок чого одержали 88мг (94%) (9S)-9-{2-[(R-2-аміно-2-метоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, трифтороацетату (сполука 6A), у вигляді жовтої твердої речовини.

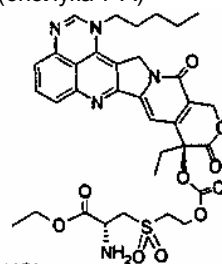
<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ (м.ч.): 0,95 (3H, т, J=7,3Гц), 1,03 (3H, т, J=7,3Гц), 1,37-1,56 (4H, м), 1,76-1,92 (2H, м), 2,10-2,28 (2H, м), 3,69-4,05 (6H, м), 3,90 (3H, с), 4,48-4,82 (3H, м), 5,35 (2H, с), 5,48 (1H, д, J=16,8Гц), 5,64 (1H, д, J=16,8Гц), 7,13 (1H, шир.д), 7,28 (1H, с), 7,56 (1H, д, J=8,3Гц), 7,71 (1H, м), 7,80 (1H, с).

ESI (PX-MC позитивна мода) m/z 696 (M+H).

Приклад 7

(9S)-9-{2-[(R-2-Аміно-2-

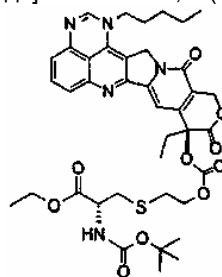
етоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид (сполука 7 A)



HCl

Процес 7-A

(9S)-9-{2-[(R-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-етоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон



270мг (0,44ммоль) (9S)-9-(2-бромоетоксикарбонілокси)-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, 333мг (1,33ммоль) етилового естеру трет-бутоксикарбоніл-цистеїну і 184мг (1,33ммоль) карбонату калію перемішували в ацетонітрилі (10мл) при кімнатній температурі протягом 20 годин.

Після додавання метиленхлориду до реакційної суміші, суміш промили 0,3N водною хлористо-водневою кислотою, висушили над безводним сульфатом натрію і розчинник відігнали під зниженим тиском. Шляхом очищення одержаного залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид:метанол =50:1) було

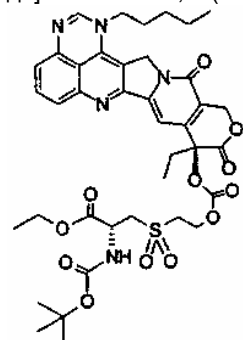
одержано 159мг (46%) (9S)-9-{2-[(R-2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-етоксикарбоніл)етансульфаніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону у вигляді жовтої оливи.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 0,93 (3H, т, J=7,3Гц), 0,97 (3H, т, J=7,3Гц), 1,25 (3H, т, J=7,3Гц), 1,32-1,53 (4H, м), 1,41 (9H, с), 1,73-1,85 (2H, м), 2,05-2,35 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=6,9Гц), 2,88-3,05 (2H, м), 3,83 (2H, т, J=7,3Гц), 4,09-4,28 (4H, м), 4,43 (1H, м), 5,23 (2H, с), 5,37 (1H, д, J=17,2Гц), 5,43 (1H, м), 5,67 (1H, д, J=17,2Гц), 7,17 (1H, шир.д), 7,21 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,60-7,70 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 778 (M+H).

Процес 7-B

(9S)-9-{2-[(R-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-етоксикарбоніл)етансульфоніл]-етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]-піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон



159мг (0,20ммоль) (9S)-9-{2-[(R-2-трет-

бутоксикарбоніламіно-2-етокси-карбоніл)етансульфаніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано- [3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону і 252мг (0,41ммоль) Охоп<sup>™</sup> перемішували в метанолі (8мл) при кімнатній температурі протягом двох годин.

Після додавання метиленхлориду до реакційної суміші суміш промили водою і висушили над безводним сульфатом натрію, а розчинник відігнали під зниженим тиском. Шляхом очищення одержаного залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид:метанол =40:1) було одержано 141мг (88%) (9S)-9-{2-[(R-2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-етоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 0,93 (3H, т, J=6,9Гц), 0,99 (3H, т, J=7,6Гц), 1,29 (3H, т, J=7,3Гц), 1,32-1,55 (4H, м), 1,45 (9H, с), 1,72-1,87

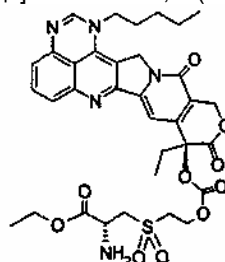
(2H, м), 2,07-2,32 (2H, м), 3,25-3,52 (2H, м), 3,73 (2H, м), 3,84 (2H, т, J=7,3Гц), 4,23 (2H, к, J=7,3Гц), 4,55 (2H, шир.т), 4,71 (1H, м), 5,25 (2H, с), 5,37 (1H, д, J=17,2Гц), 5,69 (1H, д, J=17,2Гц), 5,76 (1H, д, J=7,9Гц), 7,18 (1H, шир.д), 7,19 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,61-7,72 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 810 (M+H).

Процес 7-C

(9S)-9-{2-[(R-2-Аміно-2-

етоксикарбоніл)етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідро хлорид



HCl

140мг (0,17ммоль) (9S)-9-{2-[(R-2-трет-

бутоксикарбоніламіно-2-етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону розчинили в 1N розчині хлористоводневої кислоти-оцтової кислоти (5мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години.

Етилацетат додали до реакційного розчину і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Одержану тверду речовину зібрали фільтруванням, внаслідок чого одержали 127мг (94%) (9S)-9-{2-[(R-2-аміно-2-етоксикарбоніл)-етансульфоніл]етоксикарбонілокси}-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлориду (сполука 7A) у вигляді жовтої твердої речовини.

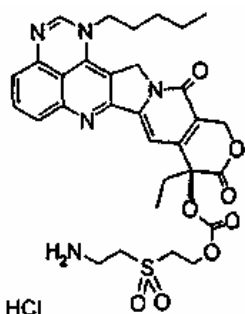
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ(м.ч.): 0,99 (3H, т, J=7,6Гц), 1,04 (3H, т, J=7,2Гц), 1,36 (3H, т, J=7,2Гц), 1,40-1,60 (4H, м), 1,92-2,00 (2H, м), 2,10-2,25 (2H, м), 3,70-3,86 (3H, м), 4,10 (1H, дд, J=15,2,4,0Гц), 4,25 (2H, т, J=8,0Гц), 4,36 (2H, к, J=7,6Гц), 4,60 (2H, т, J=5,2Гц), 4,77 (1H, м), 5,52 (1H, д, J=16,8Гц), 5,54 (2H, с), 5,65 (1H, д, J=16,8Гц), 7,54 (1H, д, J=7,6Гц), 7,83 (1H, с), 7,91 (1H, д, J=8,0Гц), 8,09 (1H, шир.т), 8,38 (1H, с).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 710 (M+H).

Приклад 8

(9S)-9-{2-(2-

Аміноетансульфоніл)етоксикарбонілокси1-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид (сполука 8A)

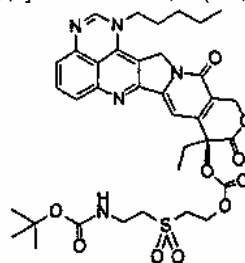


HCl

Процес 8-A

(9S)-9-[2-(2-трет-

бутоксикарбоніламіноетансульфоніл)етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діон



825мг (1,8ммоль) (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, 543мг (2,7ммоль) р-нітрофенілхлорформіату, 0,47мл (2,7ммоль) діізопропілетиламіну і 220мг (1,8ммоль) 4-диметиламінопіридину розчинили в метиленхлориді (16мл) на льоді, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом трьох годин. Далі до цього розчину додали 1,6г (6,3ммоль) 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетансульфоніл)етанолу (Tetrahedron, 55 (1999), 6623-6634), а потім його перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 24 годин.

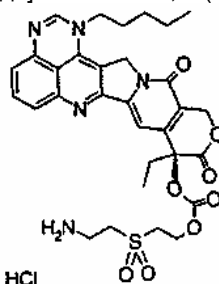
Реакційний розчин промили 0,3N водною хлористоводневою кислотою, висушили над безводним сульфатом натрію, а потім розчинник відігнали під зниженим тиском. Шляхом очищення одержаного залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид:метанол =30:1) було одержано 550мг (42%) (9S)-9-[2-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетансульфоніл)етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.): 0,94 (3H, т, J=7,3Гц), 1,00 (3H, т, J=7,3Гц), 1,33-1,55 (4H, м), 1,43 (9H, с), 1,73-1,86 (2H, м), 2,07-2,31 (2H, м), 3,20-3,49 (4H, м), 3,70 (2H, м), 3,84 (2H, т, J=7,3Гц), 4,57 (2H, шир.т), 5,25 (2H, с), 5,37 (1H, д, J=17,2Гц), 5,45 (1H, м), 5,69 (1H, д, J=17,2Гц), 7,15-7,20 (2H, м), 7,41 (1H, с), 7,61-7,73 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 738 (M+H).

Процес 8-B

(9S)-9-[2-(2-Аміноетансульфоніл)етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлорид



HCl

530мг (0,72ммоль) (9S)-9-[2-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетансульфоніл)етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону, одержаного в Процесі 8-A, розчинили в 1N розчині хлористоводневої кислоти-оцтової кислоти (10мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години.

Етилацетат додали до реакційного розчину, який потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а одержану тверду речовину зібрали фільтруванням, внаслідок чого одержали 480мг (94%) (9S)-9-[2-(2-аміноетансульфоніл)етоксикарбонілокси]-9-етил-1-пентил-1H,12H-пірано[3'',4'':6',7']індолізіно[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9H,15H)-діону гідрохлориду (сполука 8A) у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (270МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ (м.ч.): 0,94-1,05 (6H, м), 1,40-1,61 (4H, м), 1,90-2,04 (2H, м), 2,07-2,28 (2H, м), 3,48-3,81 (6H, м), 4,25 (2H, шир.т), 4,55 (2H, м), 5,51 (1H, д, J=17,2Гц), 5,53 (2H, с), 5,65 (1H, д, J=17,2Гц), 7,52 (1H, д, J=7,6Гц), 7,90 (1H, с), 7,93 (1H, д, J=8,6Гц), 8,08 (1H, шир.т), 8,35 (1H, с).

ESI (PX-МС позитивна мода) m/z 638 (M+H).

Приклад випробування 1

Визначили відсотковий вміст сполуки 2A, одержаної в Прикладі 2, що перетворюється в активовану форму в сироватці людини, миші, мавпи та собаки. Активована форма знаходиться у динамічній рівновазі між лактонною формою та карбоксилатною формою, кількість яких визначали окремо.

Сполуку 2A інкубували при 37°C при концентрації 50мкм в сироватці людини, миші, мавпи та собаки. Інкубування припиняли при заданому часі (0, 30, 60, 120 і 360 хвилин) і зразки аналізували за допомогою рідинної хроматографії високого розділення (HPLC) після видалення білків.

Умови аналізу за допомогою HPLC були наступними:

Умови HPLC

Колонка: Develosil C30-UG-3, 3мкм, 50×4,6мм I.D

Температура колонки: постійна температура при приблизно 25°C.

Рухома фаза: A: 10мМ фосфатний буфер (pH4,7);

B: ацетонітрил

/В(хв.):  
90/10(0)→90/10(0,4)→40/60(6)→2/98(8)→90/10(9)→90/10(15).

Витрата потоку: 1,0мл/хв.

Детектування: фотодіодний матричний детектор, довжина хвилі 350нм.

Впорскувана кількість: 30мкл.

Результати наведені в Таблиці 3 і на Фіг.1-4. Результати показують, що водорозчинні проліки цього винаходу (сполука 2А) швидко перетворюються в лактонну форму у сироватці людини, миші, мавпи і собаки, підтверджуючи відсутність різниці між зразками. При інкубації протягом 360 хвилин рівновага лактон-карбоксилат зсувалася у

напрямку карбоксилатної форми. Було виявлено, що відсотковий вміст карбоксилатної форми є більшим у сироватці людини, приблизно тим же самим у сироватці миші та мавпи і дещо меншим у сироватці собаки порівняно з сироваткою миші та мавпи.

Взагалі, у розчині камптотецини знаходяться у динамічній рівновазі між структурою, в якій карбоніл в положенні 3 утворює 6-членний циклічний естер з киснем в положенні 2, і структурою з розімкненим кільцем. Лактонна форма відноситься до попередніх умов, а карбоксилатна форма відноситься до пізніших умов.

Таблиця 3

(виміряні значення, %)

Час інкубації (хвилини)		0	30	60	120	360
людина	сполука 2А	0	0	0	0	0
	лактонна форма	93,4	43,5	20,2	9,8	8,8
	карбоксилатна форма	6,6	56,5	79,8	90,2	91,2
миша	сполука 2А	0	0	0	0	0
	лактонна форма	90,6	67,9	50,6	34,4	24,5
	карбоксилатна форма	9,4	32,1	49,4	65,6	75,5
мавпа	сполука 2А	0	0	0	0	0
	лактонна форма	93,3	57,5	38,8	24,7	20,7
	карбоксилатна форма	6,7	42,5	61,2	75,3	79,3
собака	сполука 2А	0	0	0	0	0
	лактонна форма	93,9	73,2	55,7	39,5	33,9
	карбоксилатна форма	6,1	26,8	44,3	60,5	66,1

#### Приклад випробування 2

Визначили стабільність сполуки 2А при різних значеннях рН. Цю сполуку поміщали у буфер з різними значеннями рН при концентрації 25мкм. Після інкубації при 25°C протягом 0, 3 і 6 годин сполуку проаналізували за допомогою HPLC.

Буфери, що використовувалися при кожному значенні рН, наведені нижче.

рН2,0: 50мМ буфер HCl-KCl

рН3,0: 50мМ цитратний буфер

рН4,0: 50мМ цитратний буфер

рН5,0: 50мМ сукцинатний буфер

рН6,5: 50мМ фосфатний буфер

рН7,4: 50мМ фосфатний буфер

Умови для аналізу HPLC були наступними:

Умови HPLC

Колонка: Develosil C30-UG-3, 3мкм, 50×4,6мм

I.D

Температура колонки: постійна температура при приблизно 25°C.

Рухома фаза: А: 10мМ фосфатний буфер (рН4,7);

В: ацетонітрил

(хв):

90/10(0)→90/10(0,4)→40/60(6)→2/98(8)→90/10(9)→90/10(15).

Витрата потоку: 1,0мл/хв.

Детектування: фотодіодний матричний детектор, довжина хвилі 350нм.

Впорскувана кількість: 30мкл.

Результати наведені в Таблиці 4 і на Фіг.5. Результати показують, що сполука цього винаходу,

представлена сполукою 2А, була стабільна аж до рН3, і її стабільність злегка зменшилася при рН4 (96,1% після 6 годин).

Значення при рН6,5 і рН7,4 досягають 0% при 3 і 6 годинах інкубації. Крім того, ця сполука підтвердила, що вона хімічно перетворюється у лактонну форму і карбоксилатну форму рН-залежним чином.

Таблиця 4

		(Відсоток сполуки, що залишилася, %)	
		час (години)	
	0	3	6
рН2,0	100	101,6	101,1
рН3,0	100	100,3	101,1
рН4,0	100	98,2	96,1
рН5,0	100	76,6	58,7
рН6,5	100	0	0
рН7,4	100	0	0

#### Приклад випробування 3

Розчинність водорозчинних проліків, одержаних у Прикладах (сполуки 1А-8А), в дистильованій воді порівняли з розчинністю (9S)-9-етил-9-гідрокси-1-пентил-1Н,12Н-трано[3'',4''':6',7']індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону (відповідною сполукою з патентного документа 2: сполука 1).

Результати наведені в Таблиці 5. Було знайдено, що розчинність водорозчинних проліків цього винаходу значно підвищена в порівнянні зі сполукою 1.

Таблиця 5

Сполука №	Розчинність у дистильованій воді
1А	>10мг/мл
2А	>10мг/мл
3А	>10мг/мл
4А	>10мг/мл
5А	>10мг/мл
6А	>10мг/мл
7А	>10мг/мл
8А	>10мг/мл
Сполука 1	<0,01мг/мл.

#### Приклад випробування 4

Парентеральне введення водорозчинних проліків камптотецину, представлених вищезгаданими формулами (2) і (3), на мишачих моделях раку товстої кишки продемонструвало сильну активність стосовно інгібування зростання пухлини в широкому діапазоні доз. Отже, ці проліки є корисними як протипухлинні засоби. Приклад протипухлинної активності наведений нижче.

Визначення протипухлинного ефекту

Протипухлинний ефект визначили на репрезентативних зразках групи сполук цього винаходу. Для одержання мишей з пухлинами у правий бік голих мишей BALB/c, придбаних у Charles River Japan, трансплантували людський рак товстої кишки клітинної лінії HCT116, одержаної від American Type Culture Collection (Virginia, USA), і їх використовували для визначення протипухлинного ефекту.

Після карантинного періоду в один тиждень придбаних мишей піддали підшкірній трансплантації  $5 \times 10^6$  клітин HCT116 в їх правий бік. Мишей з розміром пухлини у  $200 \text{ мм}^3$  або близько цього піддали цьому експерименту.

Сполуки розчиняли в 1мМ сольовому розчині з цитратним буфером, рН, і вводили внутрішньо. Введення здійснювали один раз на тиждень протягом трьох тижнів, щоб здійснити усього три введення. Протипухлинний ефект визначили як інгібування зростання пухлин (TGI), застосовуючи наступне рівняння.

Інгібування зростання пухлини (TGI) (%) =  $\left\{ \left( 1 - \frac{\text{середня зміна об'єму пухлин у обробленій лікамі групи}}{\text{середня зміна об'єму пухлин у контрольній групі}} \right) \times 100 \right\}$

Результати наведені в Таблиці 6.

Таблиця 6

Сполука	Доза (мг/кг)	TGI(%) на 21-ий день
Сполука 2А		
	0,9	45
	1,9	52

	3,75	72
	7,5	74
	15	85
	30	97
	60	110
Сполука 8А		
	0,9	41
	1,9	53
	3,75	55
	7,5	61
	15	78
	30	96
	60	106

#### Приклад випробування

Визначили відсотковий вміст сполуки 2А, одержаної в Прикладі 2, що перетворюється в активовану форму в сироватці людини, миші, мавпи та собаки. Активована форма знаходиться у динамічній рівновазі між лактонною формою та карбоксилатною формою, кількість яких визначали окремо.

Сполуку 2А інкубували при 37°C при концентрації 50мкМ в сироватці людини, миші, мавпи та собаки. Інкубування припиняли при заданому часі (0, 30, 60, 120 і 360 хвилин) і зразки аналізували за допомогою HPLC після видалення білків.

Умови для аналізу HPLC були наступними:

Умови HPLC

Колонка: Develosil C30-UG-3, 3мкМ, 35×4,6мм I.D.

Температура колонки: постійна температура при приблизно 25°C.

Рухома фаза: А: 10мМ фосфатний буфер (рН4,7);

В: ацетонітрил

/В(хв):

90/10(0)→90/10(0,4)→40/60(6)→2/98(8)→90/10(9)→90/10(15).

Витрата потоку: 1,0мл/хв.

Детектування: фотодіодний матричний детектор, довжина хвилі 350нм.

Впорскувана кількість: 30мкл.

Результати наведені в Таблиці 7. Результати показують, що водорозчинні проліки цього винаходу (сполука 2А) швидко перетворюються в лактонну форму у сироватці людини, миші, мавпи і собаки, підтверджуючи відсутність різниці між зразками. Було виявлено, що відсотковий вміст карбоксилатної форми є більшим у сироватці людини, приблизно тим же самим у сироватці миші та мавпи і дещо меншим у сироватці собаки порівняно з сироваткою миші та мавпи.

Взагалі, у розчині камптотецини знаходяться у динамічній рівновазі між структурою, в якій карбоніл в положенні 3 утворює 6-членний циклічний естер з киснем в положенні 2, і структурою з розімкненим кільцем. Лактонна форма відноситься до попередніх умов, а карбоксилатна форма відноситься до пізніших умов.



Таблиця 7

(виміряні значення, %)

Час інкубації (хвилини)		0	30	60	120	360
людина	сполука 2 А	0	0	0	0	0
	лактонна форма	100	69,9	41,8	19,1	10,5
	карбоксилатна форма	0	30,1	58,2	80,9	89,5
миша	сполука 2А	0	0	0	0	0
	лактонна форма	94,8	82,0	64,9	49,5	39,8
	карбоксилатна форма	5,2	18,0	35,1	50,5	60,2
щур	сполука 2А	0	0	0	0	0
	лактонна форма	88,9	61,0	43,7	32,0	30,4
	карбоксилатна форма	11,1	39,0	56,3	68,0	69,6
мавпа	сполука 2А	0	0	0	0	0
	лактонна форма	98,5	78,4	55,1	35,5	25,9
	карбоксилатна форма	1,5	21,6	44,9	64,5	74,1
собака	сполука 2А	0	0	0	0	0
	лактонна форма	98,3	90,1	80,4	66,5	55,4
	карбоксилатна форма	1,7	9,9	19,6	33,5	44,6

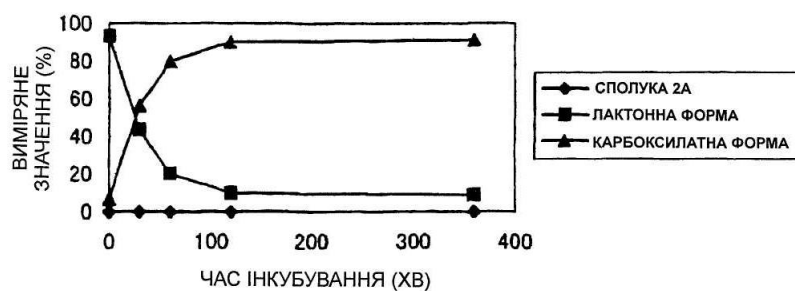
## Приклад порівняльного випробування 1

Подібно до прикладу 1, визначили відсоткові співвідношення за часом сполуки (9S)-9-етил-9-(триптофіль-γ-глутамілокси)-1-пентил-1Н,12Н-пірано[3'',4'':6',7']-індолізино[1',2':6,5]піридо[4,3,2-де]хіназолін-10,13(9Н,15Н)-діону [репрезентативна сполука (Q) в патентному документі 1: сполука 2], що перетворюється в лактонну форму і карбоксилатну форму у сироватці людини та миші.

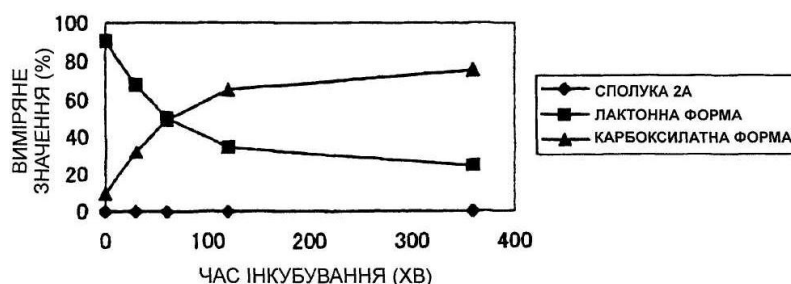
Результати щодо сироватки людини наведені на Фіг.6, а результати щодо сироватки миші наведені на Фіг.7. В обох випадках швидкість перетворення та ефективність були нижчими, а також спостерігалися міжвидові індивідуальні відмінності.

## Промислова придатність

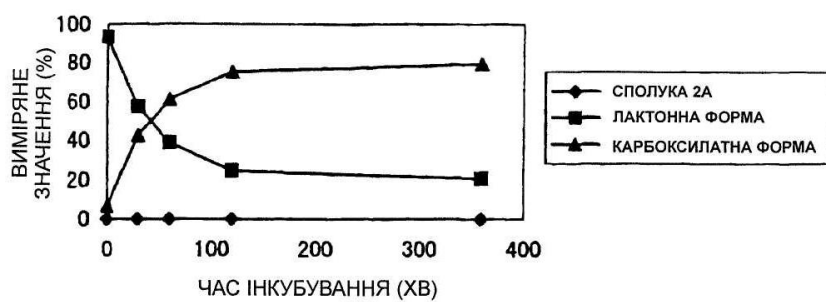
Водорозчинні проліки цього винаходу і їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, або сольвати, мають естерний ланцюг у тій частині структури, яка відповідає за їх гарну водорозчинність. Крім того, водорозчинні проліки цього винаходу швидко перетворюються в активну форму хімічним перетворенням, і це зменшує міжвидові розбіжності або індивідуальні відмінності. Зокрема, цей винахід є дуже корисним, коли прикладається до нерозчинних фармацевтичних засобів, таких як камптотексин, що містять спиртову гідроксильну групу.



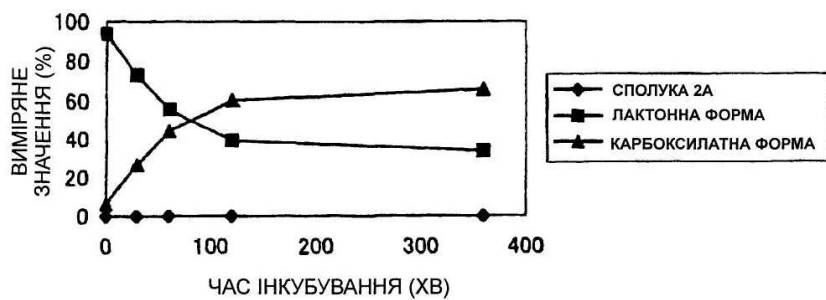
Фіг. 1



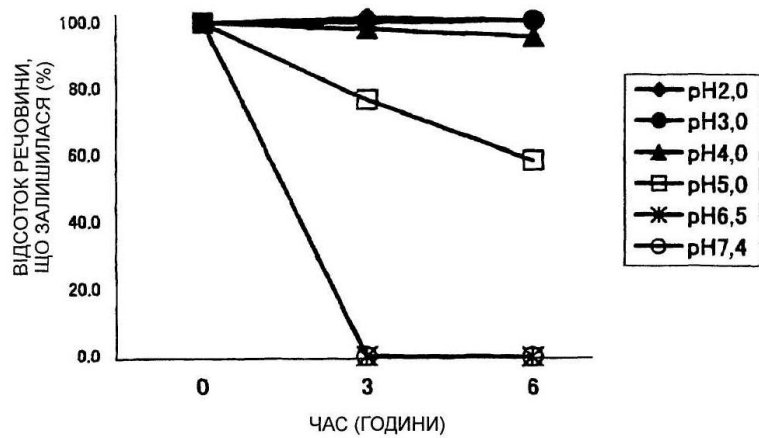
Фіг. 2



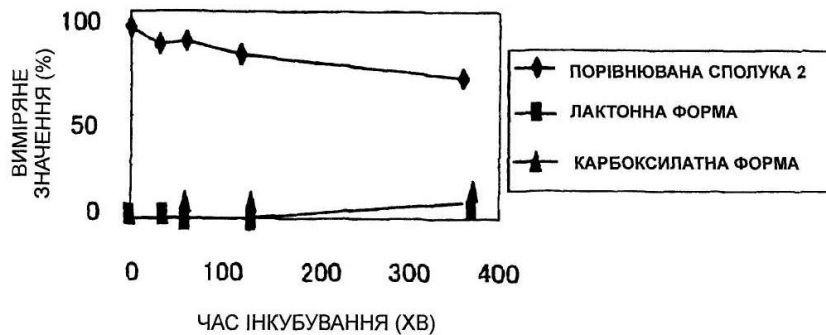
Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6

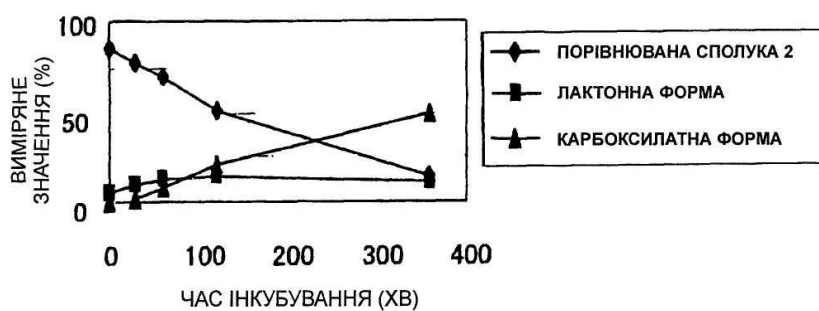


Fig. 7