



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95253 (13) C2  
(51) МПК (2011.01)  
C07D 471/14 (2006.01)  
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

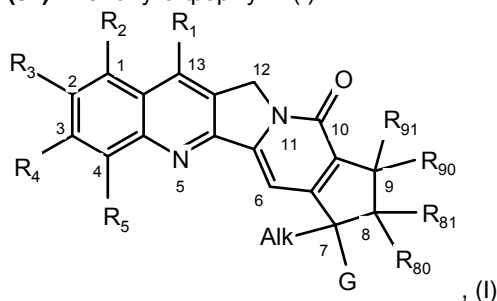
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ АНАЛОГА КАМПОТЕЦИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ

1

- (21) а200802668  
(22) 04.08.2006  
(24) 25.07.2011  
(86) PCT/FR2006/001901, 04.08.2006  
(31) 0508364  
(32) 05.08.2005  
(33) FR  
(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.  
(72) ЛАВІЛЬ ЖИЛЬБЕР, FR, ОТФАЙЄ ПАТРИК, FR,  
ПЬЕР АЛЕН, FR, ІКМАН ДЖОН, FR, ЛЕОНС СТЕ-  
ФАН, FR  
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR  
(56) US 2003/105109 A1; 05.06.2003  
EP 101765 A; 23.05.2001  
(57) 1. Сполука формули (I):



в якій:

Alk являє собою алкільну групу,  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> незалежно вибирають з атома водню, атома галогену, алкільної групи, алкенільної групи, алкінільної групи, полігалоалкільної групи, необов'язково заміщеної циклоалкільної групи, необов'язково заміщеної циклоалкілалкільної групи, гідроксигрупи, гідроксіалкільної групи, алкоксигрупи, алкоксиалкільної групи, нітрогрупи, ціаногрупи, ацилоксигрупи, -C(O)-R-групи і груп -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -O-C(O)-N-R<sub>a</sub>R<sub>b</sub> і -Z-Ar, де:

R являє собою алкільну групу, алкоксигрупу або аміногрупу (необов'язково заміщену на атомі азоту однією або двома алкільними групами),  
p являє собою ціле число від 0 до 6,  
R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> незалежно являють собою атом водню, алкільну групу, циклоалкільну групу, циклоалкілалкільну групу, ацильну групу, необов'язково заміщену арильну групу або необов'язково заміщену арилалкільну групу, або R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> утворюють разом з

2

атомом азоту, який їх несе, піролілну, піперидилну або піперазинилну групу, кожна з цих циклічних груп може бути необов'язково заміщена,  
Z являє собою зв'язок, атом кисню, атом сірки або групу, яку вибирають з -Z'-S(O)-, -S(O)<sub>r</sub>-Z'- і -Z'-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>q</sub>-Z''-,

Ar являє собою необов'язково заміщену арильну або необов'язково заміщену гетероарильну групу,  
Z' і Z'', які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню, атом сірки, групу -NR<sub>e</sub>- або зв'язок,

R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> і R<sub>e</sub>, які є однаковими або відрізняються, являють собою атом водню або алкільну групу,  
q являє собою ціле число від 1 до 6,

r являє собою ціле число 1 або 2,

або дві сусідні групи з R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> утворюють разом з атомами вуглецю, які їх несуть, групу -T-(CR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>)<sub>t</sub>-T', де T і T', які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню, атом сірки або групу N-R<sub>i</sub>;

R<sub>g</sub> і R<sub>h</sub>, які є однаковими або відрізняються, являють собою атом водню або атом галогену; t являє собою ціле число від 1 до 3 включно; і R<sub>i</sub> являє собою атом водню, алкільну групу або бензильну групу,

R<sub>80</sub> і R<sub>90</sub> незалежно являють собою атом водню, гідроксигрупу, алкільну групу або алкоксигрупу,  
R<sub>81</sub> і R<sub>91</sub> незалежно являють собою атом водню, алкільну групу, алкенільну групу або алкінільну групу, або, взяті в парах на сусідніх атомах вуглецю, разом утворюють зв'язок або епоксидну групу, або дві групи (R<sub>80</sub> і R<sub>81</sub>) і/або (R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub>), приєднані до одного і того ж атома, разом утворюють оксогрупу або групу -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t1</sub>-O, t<sub>1</sub> являє собою ціле число від 1 до 3 включно,

G являє собою групу \*-XN або \*-X-C(X')-Alk'-G', де:  
\* являє собою точку прикріплення до C<sub>7</sub> атома вуглецю,

X і X', які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню, атом сірки, аміногрупу або алкіламіногрупу,

Alk' являє собою алкіленовий, алкеніленовий або алкініленовий ланцюг,

G' являє собою атом водню або групу NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, в якій:

(13) C2

(11) 95253

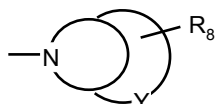
(19) UA

i) або  $R_6$  і  $R_7$  являють собою, кожний незалежно від іншого, атом водню, алкільну групу, циклоалкільну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену арилалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу або необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, ii) або  $R_6$  і  $R_7$  утворюють разом з атомом азоту 5-8-членну моно циклічну гетероциклоалкільну групу



або 5-11-членну біциклічну гетеро-

циклоалкільну групу



, в якій:

Y являє собою атом азоту, атом кисню або  $\text{CH}_2$ -групу, і

$R_8$  являє собою атом водню, алкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену арилалкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу або необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу,

її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

зрозумілим є, що щонайменше один із замісників  $R_1$ - $R_5$  являє собою групу  $-Z\text{-Ar}$ ,

і зрозумілим є, що:

термін алкіл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін алкеніл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить від 1 до 3 подвійних зв'язків,

термін алкініл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить від 1 до 3 потрійних зв'язків,

термін алкілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін алкенілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 подвійних зв'язків,

термін алкінілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 потрійних зв'язків,

термін ацил означає лінійний або розгалужений алкілкарбонільний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін алкокси означає алкілоксирадикал, алкільна група якого є лінійною або розгалуженою і містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін ацилокси означає ацилоксирадикал, ацильна група якого являє собою лінійний або розгалужений алкілкарбонільний радикал,

термін арилалкіл означає арилалкілалкільну групу, алкільна група якої є лінійною або розгалуженою і містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

терміни арилалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл і гетероциклоалкілалкіл означають арилалкільний, циклоалкілалкільний, гетероарилалкільний і гетероциклоалкілалкільний радикали, алкільні групи яких означають лінійний або розгалужений ланцюг від 1 до 6 атомів вуглецю,

термін полігалоалкіл означає лінійний або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю і від 1 до 7 атомів галогену,

термін галоген означає атоми фтору, хлору, бромово або йоду,

термін арил означає фенільну, нафтильну, інданільну, інданільну, дигідронафтильну або тетрагідронафтильну групу,

термін циклоалкіл означає моноциклічну або біциклічну вуглеводневу групу, яка містить від 3 до 11 атомів вуглецю і необов'язково є ненасиченою 1 або 2 ненасиченими зв'язками,

термін гетероарил означає моноциклічну або біциклічну групу, в якій щонайменше одне з кілець є ароматичним, що містить від 5 до 11 кільцевих членів і містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з азоту, кисню і сірки,

термін гетероциклоалкіл означає моно- або біциклічну групу, насичену або ненасичену 1 або 2 ненасиченими зв'язками, що містить від 4 до 11 кільцевих членів і містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з азоту, кисню і сірки,

вираз "необов'язково заміщений", коли його використовують відносно арильної або арилалкільної, циклоалкільної або циклоалкілалкільної, гетероарильної або гетероарилалкільної і гетероциклоалкільної або гетероциклоалкілалкільної груп, означає, що відповідна арильна, циклоалкільна, гетероарильна і гетероциклоалкільна групи можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 однаковими або різними замісниками, які вибирають з атома галогену і груп алкілу, алкокси, алкілію, алкілсульфінату, алкілсульфонату, гідрокси, меркапто, ціано, нітро, аміно (необов'язково заміщеного однією або двома алкільними групами), ацилу, формілу, амінокарбонілу (необов'язково заміщеного на атомі азоту однією або двома алкільними групами), ациламіно (необов'язково заміщеного на атомі азоту алкільною групою), алкоксикарбонілу, карбокси і сульфо,

вираз "необов'язково заміщений", коли його використовують відносно груп піролілу, піперидилу або піперазинілу, означає, що групи, про які йде мова, можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 однакових або різних груп, які вибирають з алкілу, алкокси, арилу, арилалкілу, арилокси і арилоксіалкілу.

2. Сполука формули (I) за п. 1, в якій Alk являє собою етильну групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

3. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R_{80}$  і  $R_{81}$  разом утворюють оксогрупу, або в якій  $R_{90}$  і  $R_{91}$  разом утворюють оксогрупу, або в якій  $R_{80}$  і  $R_{81}$ , а також  $R_{90}$  і  $R_{91}$  утворюють дві оксогрупи, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

4. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R_5$  являє собою атом водню, її енантіомери і діастереоізомери

і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

5. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом утворюють метилендіокси або етилендіоксигрупу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R<sub>2</sub> являє собою атом водню, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

7. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R<sub>1</sub> являє собою необов'язково заміщену арильну групу або необов'язково заміщену арилалкільну групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

8. Сполука формули (I) за п. 1, в якій G являє собою гідроксигрупу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

9. Сполука формули (I) за п. 1, в якій G являє собою \*-X-C(X')-Alk'-G', в якій G' являє собою атом водню, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

10. Сполука формули (I) за п. 1, в якій G являє собою групу \*-X-C(X')-Alk'-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, в якій R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> утворюють разом з атомом азоту 5-8-членну моноциклічну гетероциклоалкільну групу



, в якій Y являє собою атом азоту,

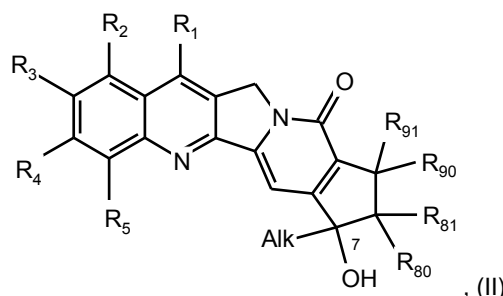
атом кисню або групу CH<sub>2</sub> і R<sub>8</sub> являє собою атом водню або алкільну групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

11. Сполука формули (I) за п. 1, в якій Alk' являє собою алкіленову групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

12. Сполука формули (I) за п. 1, в якій X і X', які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню або атом сірки, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

13. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 7-етил-7-гідрокси-2,3-метилендіокси-13-(4-метилфеніл)-9,12-дигідро-7H-циклопента[6,7]індолізино-[1,2-b]хінолін-8,10-діон, її енантіомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

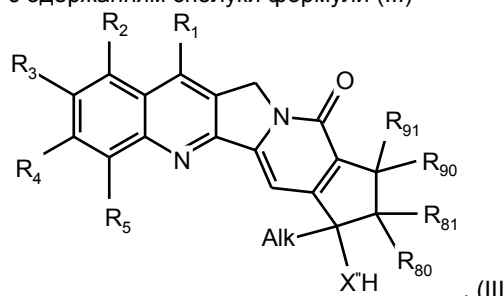
14. Спосіб одержання сполук формули (I), який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):



в якій Alk, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub> є такими ж, як визначено для формули (I),

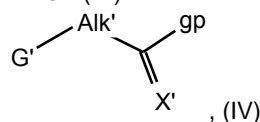
в якій гідроксигрупу на C<sub>7</sub> перетворюють у X''H, в якій X'' являє собою SH, аміно або алкіламіногрупу,

з одержанням сполуки формули (III)



в якій Alk, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>80</sub>, R<sub>81</sub>, R<sub>90</sub> і R<sub>91</sub> є такими ж, як визначено для формули (I), і X'' є таким же, як визначено тут вище,

сполуки формули (II) або (III) конденсують з реактивом (IV):



де G', Alk' і X' є такими ж, як визначено для формули (I), і gp являє собою відхідну групу, таку як Hal, OH, SH, NR'R'' або OC(O)R', в якій R' і R'' являють собою алкільні групи,

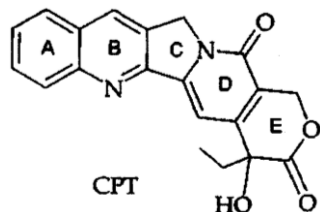
з одержанням сполук формули (I), де сполуки формули (I) можуть бути очищені, якщо необхідно, відповідно до звичайної методики очищення, їх розділяють, де прийнятно, на їх стереоізомери відповідно до звичайної методики розділення, їх перетворюють, якщо бажано, на їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

15. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-13, одну або в поєднанні з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними наповнювачами або носіями.

16. Фармацевтична композиція за п. 15, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-13, для застосування у виробництві лікарських засобів для використання у лікуванні захворювань на рак.

Даний винахід стосується нових аміноетерифікованих сполук аналогу камптотецину, які мають кетонне E кільце, способу їх приготування і фармацевтичних композицій, які їх містять.

Камптотексин (CPT), алкалоїд, виділений з *Camptotheca acuminata*, являє собою протираковий агент, який має широкий спектр активності. Його нерозчинна природа тривалий час спрямовувала дослідження в напрямку розчинних солей сполуки, які, як виявилось, є інертними і токсичними.

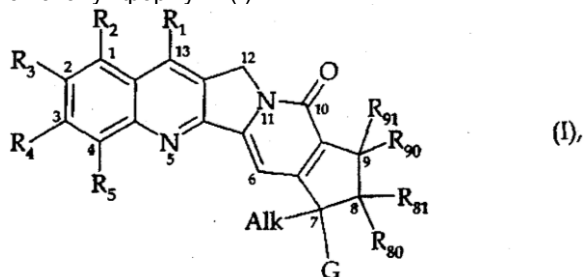


Інша проблема походить від недостатньої стабільності E кільця. Фактично, у фізіологічному середовищі, функція лактону E кільця знаходиться в рівновазі з відкритою гідроксикислотною формою. Остання є інертною і здається володіє специфічною притаманною їй токсичністю [Cancer Research., 49, 1465 (1989); *ibid*, 49, 5077 (1989)]. Були проведені спроби удосконалити це кільце для того, щоб зробити його більш стабільним; зокрема, атом циклічного кисню було заміщено атомом азоту або сірки, але в кожному випадку була втрата фармакологічної активності, підтверджуючи таким чином важливість лактону [Journal of Medicinal Chemistry, 32, 715 (1989)]. Були згодом описані інші структурні удосконалення E кільця CPT, зокрема в описі патенту EP 1 101 765. Ці більш нові сполуки характеризуються заміщенням лактону на циклічну кетонну функцію.


Даний винахід стосується аналогів камптотексину, які мають кетонну функцію на п'ятичленному E кільці і щонайменше одну ароматичну групу, зв'язану безпосередньо або опосередковано до щонайменше одного з вуглецевих атомів, які вибирають з C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> і C<sub>13</sub> хінолінової частини.


Це удосконалення забезпечує сполуки винаходу покращеною фармакологічною активністю, особливо щодо їх цитотоксичності.

Таким чином, стає можливим їх застосування у виробництві лікарських засобів для використання у лікування захворювань на рак. Винахід стосується сполук формули (I):



но від іншого, атом водню, алкільну групу, циклоалкільну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену арилалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, або необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу,  
ii) або  $R_6$  і  $R_7$  утворюють разом з атомом азоту 5-8-членну моноциклічну гетероциклоалкільну гру-

пу  або 5-11-членну біциклічну гете-

роциклоалкільну групу , в якій:

- $Y$  являє собою атом азоту, атом кисню або  $CH_2$  групу і

- $R_8$  являє собою атом водню, алкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкільну групу, необов'язково заміщену циклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену арильну групу, необов'язково заміщену арилалкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену гетероциклоалкілалкільну групу, необов'язково заміщену гетероарильну групу, або необов'язково заміщену гетероарилалкільну групу, їх енантіомерів і діастереоізомерів, і їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

зрозумілим є, що щонайменше один із замісників  $R_1$ - $R_5$  являє собою групу  $-Z-Ar$ ,

і зрозумілим є, що:

- термін алкіл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін алкенил означає лінійний або розгалужений ланцюг від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить від 1 до 3 подвійних зв'язків,

- термін алкініл означає лінійний або розгалужений ланцюг від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить від 1 до 3 потрійних зв'язків,

- термін алкілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін алкенілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 подвійних зв'язків,

- термін алкінілен означає лінійний або розгалужений двовалентний радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 потрійних зв'язків,

- термін ацил означає лінійний або розгалужений алкіл-карбонільний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін алкокси означає алкілокси радикал, алкільна група якого є лінійною або розгалуженою і містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін ацилокси означає ацилокси радикал, ацильна група якого являє собою лінійний або розгалужений алкілкарбонільний радикал,

- термін арилоксіалкіл означає арилоксіалкільну групу, алкільна група якої є лінійною або розгалуженою і містить від 1 до 6 атомів вуглецю,

терміни арилалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл і гетероциклоалкілалкіл означають арилалкільний, циклоалкілалкільний, гетероарилалкільний і гетероциклоалкілалкільний радикали,

алкільні групи яких означають лінійний або розгалужений ланцюг від 1 до 6 атомів вуглецю,

- термін полігалоалкіл означає лінійний або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю і від 1 до 7 атомів галогену,

- термін галоген означає атоми фтору, хлору, бромово або йоду,

- термін арил означає фенільну, нафтильну, інданільну, інданільну, дигідронафтильну або тетрагідронафтильну групу,

- термін циклоалкіл означає моноциклічну або біциклічну вуглеводневу групу, яка містить від 3 до 11 атомів вуглецю і необов'язково є ненасиченою 1 або 2 ненасиченими зв'язками,

- термін гетероарил означає моноциклічну або біциклічну групу, в якій щонайменше одне з кілець є ароматичним, що містить від 5 до 11 кільцевих членів і містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з азоту, кисню і сірки,

- термін гетероциклоалкіл означає моно- або біциклічну групу, насичену або ненасичену 1 або 2 ненасиченими зв'язками, що містить від 4 до 11 кільцевих членів і містить від 1 до 4 гетероатомів, які вибирають з азоту, кисню і сірки,

- вираз "необов'язково заміщений", коли його використовують відносно арильної або арилалкільної, циклоалкільної або циклоалкілалкільної, гетероарильної або гетероарилалкільної, і гетероциклоалкільної або гетероциклоалкілалкільної груп, означає, що відповідна арильна, циклоалкільна, гетероарильна і гетероциклоалкільна групи можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 однаковими або різними замісниками, які вибирають з атома галогену і груп алкілу, алкокси, алкілтію, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, гідрокси, меркапто, ціано, нітро, аміно (необов'язково заміщеного однією або двома алкільними групами), ацилу, формілу, амінокарбонілу (необов'язково заміщеного на атомі азоту однією або двома алкільними групами), ациламіно (необов'язково заміщеного на атомі азоту алкільною групою), алкоксикарбонілу, карбокси і сульфо,

- вираз "необов'язково заміщений", коли його використовують відносно груп піролілу, піперидилу або піперазинілу означає, що групи, про які йде мова, можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 однакових або різних груп, які вибирають з алкілу, алкокси, арилу, арилалкілу, арилокси і арилоксіалкілу.

Переважаючий аспект даного винаходу стосується сполук формули (I), в якій  $Alk$  являє собою етильну групу.

Інший переважний аспект даного винаходу стосується сполук формули (I), в якій  $R_{80}$  і  $R_{81}$  разом утворюють оксогрупу, або в якій  $R_{90}$  і  $R_{91}$  разом утворюють оксогрупу, або в якій  $R_{80}$  і  $R_{81}$ , а також  $R_{90}$  і  $R_{91}$  утворюють дві оксогрупи. Більш переважно,  $R_{80}$  і  $R_{81}$  разом утворюють оксогрупу і  $R_{90}$  і  $R_{91}$  кожний являє собою атом водню.

Переважні сполуки формули (I) являють собою ті, в яких  $R_5$  являє собою атом водню.

Інші переважні сполуки формули (I) являють собою ті, в яких  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють метилendioкси або етилендіоксигрупу (переважно метилendioкси).

Переважають сполуки формули (I) являють собою ті, в яких  $R_2$  являє собою атом водню.

Особливо переважний аспект винаходу стосується сполук формули (I), в якій  $R_1$  являє собою необов'язково заміщену арильну або необов'язково заміщену арилалکیلну групу (переважно необов'язково заміщену фенільну).

Інший переважний аспект стосується сполук за даним винаходом, формули де  $G$  являє собою гідроксигрупу.

Інший також переважний аспект стосується сполук даного винаходу, в яких  $G$  являє собою  $^*-X-C(X')-Alk'-G'$ , де  $G'$  являє собою атом водню.

Інший переважний аспект винаходу стосується сполук формули (I), в якій  $G$  являє собою групу  $^*-X-C(X)-Alk'-NR_6R_7$ , в якій  $R_6$  і  $R_7$  утворюють разом з атомом азоту 5-8-членну (більш переважно 6-членну), моноциклічну (переважно насичену) гетероциклоалکیلну групу:



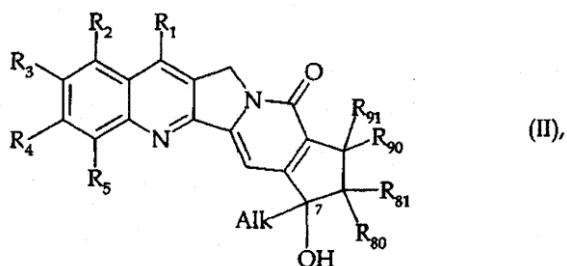
де  $Y$  являє собою атом азоту, атом кисню або  $CH_2$  групу (більш переважно  $CH_2$ ) і  $R_8$  являє собою атом водню або алکیلну групу (більш переважно водень).

Інші переважні сполуки являють собою ті, які належать до загальної формули (I), в якій  $Alk'$  являє собою алкіленову групу (більш переважно  $CH_2-CH_2-$ ).

Інші переважні сполуки винаходу являють собою ті, в яких  $X$  і  $X'$ , які є однаковими або відрізняються, являють собою атом кисню або атом сірки (більш переважно кисень).

Особливо цікава сполука винаходу являє собою 7-етил-7-гідрокси-2,3-метилендіокси-13-(4-метилфеніл)-9,12-дигідро-7H-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон.

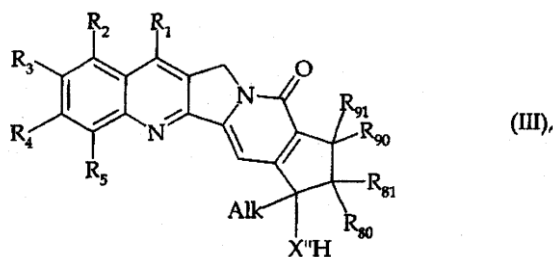
Даний винахід стосується також способу одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II), синтезовану як описано в EP 1 101 765:



в якій  $Alk$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{80}$ ,  $R_{81}$ ,  $R_{90}$  і  $R_{91}$  є такими ж, як визначено для формули (I),

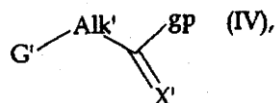
в якій гідроксигрупу на  $C_7$  перетворюють у  $X''H$ , в якій  $X''$  являє собою  $SH$ , аміно або алкіламіногрупу,

для одержання сполуки формули (III)



в якій  $Alk$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{80}$ ,  $R_{81}$ ,  $R_{90}$  і  $R_{91}$  є такими ж, як визначено для формули (I) і  $X''$  є таким же, як визначено тут вище,

сполуки формули (II) або (III) конденсують з реактивом (IV):



де  $G'$ ,  $Alk'$  і  $X'$  є такими ж, як визначено для формули (I), і  $GP$  являє собою відхідну групу, таку як  $Hal$ ,  $OH$ ,  $SH$ ,  $NR'R''$  або  $OC(O)R'$ , в якій  $R'$  і  $R''$  являють собою алکیلні групи,

для одержання сполуки формули (I),

зрозумілим є (з метою спрощення вищезазначеного способу), що реагуючі групи, присутні у  $R_{80}$ ,  $R_{81}$ ,  $R_{90}$  і  $R_{91}$  можуть бути захищені звичайними захисними групами і захист може бути знятий у відповідний момент часу, що гідроксигрупи, присутні у тих же самих положеннях, можуть бути окислені до оксогруп звичайними хімічними методами, і, навпаки, оксогрупи, присутні у тих же самих положеннях, можуть бути відновлені звичайними відновлювальними агентами у будь-який відповідний момент часу протягом синтезу, і, що, коли дві з цих груп разом утворюють зв'язок, остання може бути введена у будь-який момент часу, якщо вважається корисною кваліфікованим в даній галузі фахівцем для того, щоб полегшити синтез,

сполуки формули (I):

- можуть бути очищені, якщо необхідно, відповідно до звичайної методики очищення,

- їх розділяють, де прийнятно, на їх стереоізомери відповідно до звичайної методики розділення,

- їх перетворюють, якщо бажано, на їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які прийнятні для орального, парентерального або назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, капсули, коржик, суцюзиторії, креми, мазі, шкірні гелі і т.д.

Корисне дозування змінюється відповідно до віку і ваги пацієнта, природи і тяжкості захворювання і шляху введення, який може бути оральним, назальним, ректальним або парентеральним (особливо внутрішньовенним). Одиниця дозування взагалі знаходиться в діапазоні від 0,1 до 500 мг за 24 години для лікування за 1-3 введення.

Наступні Приклади ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Структури сполук, які описують у Прикладах і Приготуваннях, були визначені відповідно до звичайних спектrophотометричних методик (інфрачервоний, ЯМР, мас-спектрометрія і т.д.).

Вихідні сполуки формул (II) і (III'), де X являє собою атом кисню, були синтезовані в умовах, які описують в описі патенту EP 1 101 765, і пристосовані до сполук винаходу, використовуючи документи попереднього рівня техніки, відомі кваліфікованому в даній галузі фахівцю.

#### ПРИКЛАД 1

7-Етил-7-гідрокси-2,3-метилендіокси-13-(4-метилфеніл)-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11 - опису патенту EP 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилен-діоксихінолін на 2-бром-3-бромметил-4-(4-метилфеніл)-6,7-метилендіокси-10-хінолін.

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%
Підраховано:	72,09	4,75	6,01
Знайдено:	71,33	4,34	6,04

#### ПРИКЛАД 2

7-Етил-7-гідрокси-2,3-метилендіокси-13-(4-метоксифеніл)-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 1, замінюючи 2-бром-3-бромметил-4-(4-метилфеніл)-6,7-метилендіоксихінолін 2-бром-3-бромметил-4-(4-метоксифеніл)-6,7-метилендіоксихінолін.

#### ПРИКЛАД 3

7-Етил-2,3-метилендіокси-13-(4-метилфеніл)-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-піперидинопропаноат

До суспензії 2 ммоль сполуки Прикладу 1 в 150 мл дихлорметану додають, піряд, 1,13 г (7,2 ммоль) 3-піперидинопропанової кислоти, 2,28 г (12,7 ммоль) 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду і 0,34 г (2,78 ммоль) 4-диметиламінопіридину. Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при температурі навколишнього середовища і потім фільтрують. Фільтрат промивають розчином бікарбонату натрію і потім водою і висушують над сульфатом магнію. Після концентрування розчинника у вакуумі, залишок розчиняють у розчині дихлорметану, який містить 30% етанол. Додають 0,57 мл 1N хлористоводневої кислоти і утворений осад відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу, для одержання очікуваної сполуки.

#### ПРИКЛАД 4

7-Етил-2,3-метилендіокси-13-(4-метоксифеніл)-8,10-діоксо-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-7-іл 3-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-ілпропаноат

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 3, починаючи зі сполуки Прикладу 2 і замінюючи 3-піперидинопропанову кислоту на 3-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-ілпропанову кислоту.

#### ПРИКЛАД 5

7-Етил-2,3-дифторметилендіокси-7-гідрокси-13-(4-метилфеніл)-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11 опису патенту EP 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилендіоксихінолін на 2-бром-3-бромметил-4-(4-метилфеніл)-6,7-дифторметилендіоксихінолін.

#### ПРИКЛАД 6

7-Етил-2,3-метилендіокси-7-гідрокси-13-[4-(диметиламіно)-феніл]-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11- опису патенту EP 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилен-діоксихінолін на 2-бром-3-бромметил-4-[4-(диметиламіно)феніл]-6,7-метилендіоксихінолін.

#### ПРИКЛАД 7

7-Етил-7-гідрокси-2,3-метилендіокси-13-феніл-9,12-дигідро-7Н-циклопента[6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-8,10-діон

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у Прикладі 11 опису патенту EP 1 101 765, замінюючи 2-бром-3-бромметил-6,7-метилендіоксихінолін на 2-бром-3-бромметил-4-феніл-6,7-метилендіоксихінолін.

#### ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

##### ПРИКЛАД А: In vitro активність

Мишачу лейкемію L1210 і людські карциноми ободової кишки HCT116 і HT29 використовують in vitro. Клітини культують в RPMI 1640 повному культуральному середовищі, яке містить 10% фетальну бичачу сироватку, 2 mM глутамін, 50 одиниць/мл пеніциліну, 50 мкг/мл стрептоміцину і 10 mM Hepes, pH=7,4. Клітини розподіляють на мікропланшети і піддають дії цитотоксичних сполук протягом 4 повторів, тобто 48 годин (L 1210) або 96 годин (HCT116 і HT29). Кількість життєздатних клітин потім визначають шляхом колориметричного аналізу, Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., Cancer Res.; 47, 936-942, (1987)). Результати виражають в одиницях IC<sub>50</sub> (концентрація цитотоксичного агента, який інгібує проліферацію оброблених клітин на 50%).

Виявляється, що сполуки за даним винаходом являють собою потужні цитотоксичні, значення IC<sub>50</sub> є суттєво нижче 1мкМ.

3 метою прикладу, сполука Прикладу 1 має значення IC<sub>50</sub> 3,2 нМ (HT29) і сполука Прикладу 6 має значення IC<sub>50</sub> 4,7 нМ (HT29) і 10,4 нМ (L1210).

##### ПРИКЛАД В: Фармацевтична композиція

Формула приготування для 1000 таблеток, кожна з яких містить 10 мг активного інгредієнта:

Сполука Прикладу 1	10 г
Гідроксипропілцелюлоза	2 г
Пшеничний крохмаль	10 г
Лактоза	100 г
Стеарат магнію	3 г
Тальк	3 г.

