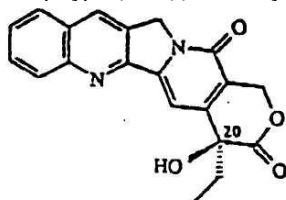


Камптотетин становить собою природну сполуку, що вперше була виділена з листя та кори китайської рослини, яка має назву *camptotheca acuminata* [див. Wall et al. J. Amer. Chem. Soc. 88: 3888(1966)]. Камптотетин становить собою пентациклічну сполуку, що містить фрагмент індолізіно[1,2-*b*]хіноліну, сплавлений, з шестиланцюговим α -гідроксилактоном. Вуглець на позиції 20, який несе α -гідрокси, є асиметричним та надає молекулі обертальну енергію. Природна форма камптотетину має чисту "S" - конфігурацію відносно вуглецю на позиції 20 і підкоряється отакій формулі:



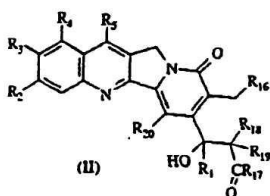
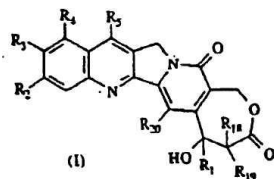
Камптотетин надає антипроліферувальну активність декільком канцерогенним клітинним лініям, до яких належать клітинні лінії пухлин товстої кишки, легені і грудей людини [Suffness, M. et al; the Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Brass, A., ed., Vol. 25, p. 73(Academic Press, 1985)]. Припускають, що антипроліферувальна активність камптотетину зв'язана з її інгібуючою активністю топоізомерази I ДНК.

Було показано, що α -гідроксилактон є абсолютно необхідним як для активності камптотетину *in vivo*, так і *in vitro* [Camptothecins: New Anticancer Agents, Putmesil, M. et al., ed., p. 27(CRC Press. 1995); Wall, M. et al., Cancer Res. 55: 753(1995); Hertzberg et al, J. Med. Chem. 32: 715(1982) і Crow et al. J. Med. Chem. 35: 160(1992)]. Цей винахід стосується нового класу сполук камптотетину, у яких β -гідроксилактон заміщує природний α -гідроксилактон камптотетину. Сполуки згідно з цим винаходом виявляють значну біологічну активність, яка є несподіваною для відомого рівня техніки.

Таким чином, винахід має своєю метою створення нових сполук камптотетину, які відрізняються від відомих сполук камптотетину тим, що вони містять β -гідроксилактон(або його відкриту гідроксикарбоксильну форму) замість α -гідроксилактону(або його відкритої гідроксикарбоксильної форми); або фармацевтично придатну сіль останнього. Під сполукою камптотетину розуміють сполуку, що має такий самий структурний скелет, що і камптотетин(тобто фрагмент індолізіно[1,2-*b*] хіноліну, який є сплавленим з шестиланцюговим гідроксилактоном), з або без інших хімічних заміщень на скелетній структурі(наприклад, на сполуках камптотетину). Як показано нижче, спеціалістам у цій галузі добре відомі різні сполуки камптотетину. Під β -гідроксилактоном розуміють лактон, який містить додатковий атом вуглецю між вуглецем карбоксилу та α -вуглецем, що має гідрокси - групу на α -гідроксилактону. Семиланцюговий β -гідроксилактон з "закритими" або "відкритими" ланцюгами, у якому ефірний зв'язок між карбонільною групою та сусіднім атомом кисню є гідролізованим, що показує через створення карбоновокислотної групи та гідроксильної групи, які групи можуть або не можуть бути заміщені.

Сполука камптотетину згідно з цим винаходом може, крім того, мати заміщення на фрагменті індолізіно[1,2-5] хіноліну(наприклад, для поліпшення розчинності сполуки) або на відкритому або закритому β -гідроксилактону(наприклад, для поліпшення стабільності сполуки). Прикладами заміщення на закритому β -гідроксилактоні є заміщення алкілу(наприклад, етилом) на β -вуглець. Прикладами заміщення на відкритому β -гідроксилактоні є заміщення алкілу на β -вуглець, заміщення(наприклад, амідування) на результаті карбонової кислоти, і заміщення(наприклад, етерифікація) або приглушення результату гідроксильної групи.

Зокрема, об'єктом цього винаходу є сполуки формули(I) та формули(II)



у рацемічній формі, енантіоморфній або будь-якій комбінації зазначених форм, де R_1 становить собою нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, нижчий галоалкіл і нижчий алкіл нижчого алкокси або нижчий алкіл нижчого алкілітію;

R_2 R_3 R_4 становлять собою незалежно один від одного H, гало, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, ціано, нижчий ціаноалкіл, нітро, нижчий нітроалкіл, амідо, нижчий амідоалкіл, гідразино, нижчий гідразиноалкіл, азидо, нижчий

азидоалкіл, $(CH_2)_mNR_6R_7(CH_2)_mOR_6$, $(CH_2)_mSR_6(CH_2)_mCO_2R_6$, $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$, $(CH_2)_mC(O)R_8$, $(CH_2)_mOC(O)R_8$, $O(CH_2)_mNR_6R_7$, $OC(O)NR_6R_7$, $OC(O)(CH_2)_mCO_2R_6$ або $(CH_2)_m[N=X]$, $OC(O)[N=X]$, $(CH_2)_mOC(O)[N=X]$ (де у цьому винаході $[N=X]$ становить собою гетероциклічну групу, що містить 4 - 7 ланцюгів з атомом азоту N, який є елементом гетероциклічної групи, а X становить собою одержані у результаті елементи, які потрібні для завершення гетероциклічної групи, вибраної із групи, що містить O, S, CH_2 , CH, N, NR_9 і COR_{10}), арил або нижчий арилалкіл, заміщений(тобто заміщений від 1 до 4 разів на гетероциклічній або ариловій групі) або незаміщений, у якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкіл нижчого алкокси) або R_2 і R_3 разом формують ланцюг, що містить від 3 до 4 зв'язків, де елементи ланцюга вибирають серед групи, що містить CH, CH_2 , O, S, N або NR_9 ;

R₅ становить собою H, гало, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий алкіл нижчого алкокси, нижчий алкіл нижчого алкілтію, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, ціано, ціаноалкіл, нижчий сульфоніалкіл, нижчого алкілу, нижчий гідроксиалкіл, нітро, (CH₂)_mC(O)R₈, (CH₂)_mNR₆C(O)R₈, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_mN(CH₃)(CH₂)_nNR₆R₇, (CH₂)_mOC(O)R₈, (CH₂)_mOC(O)N R₆R₇, або (CH₂)_mS(O)qR₁₁(CH₂)_mP(O)R₁₂R₁₃, (CH₂)₂P(S)R₁₂R₁₃ або (CH₂)_n[N=X], OC(O)[N=X], (CH₂)_mOC(O)[N=X], арил або заміщений нижчий арилалкіл(тобто заміщення здійснюється від одного до чотирьох разів на ариловій групі або гетероарилу), або незаміщений, у якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкіл нижчого алкокси;

R₆ і R₇ становлять собою незалежно один від одного H, і нижчий алкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий аміноалкіл нижчого алкілу, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкіл нижчого алкокси, нижчий галоалкіл, або арил або заміщений нижчий арилалкіл(тобто заміщений від одного до чотирьох разів на ариловій групі), або незаміщений, у якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкокси або нижчий алкіл нижчого алкокси;

R₈ становить собою H, і нижчий алкіл, нижчий гідроксиалкіл, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий аміноалкіл нижчого алкілу, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкокси, нижчий алкіл нижчого алкокси, нижчий галоалкіл, або арил або заміщений нижчий арилалкіл(тобто заміщений від одного до чотирьох разів на арильній групі), або незаміщений, у якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкокси, або нижчий алкіл нижчого алкокси;

R₉ становить собою H, нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, арил, або заміщений арил однією або більше групами, вибраними серед нижчого алкіл-радикалу, гало, нітроаміну, нижчого алкіламіну, нижчого галоалкілу, нижчого гідроксиалкілу, нижчого алкокси, або нижчого алкілу нижчого алкокси;

R₁₀ становить собою H, нижчий алкіл, нижчий галоалкіл, нижчий алкокси, арил або заміщений арил(тобто забезпечуючи від одного до чотирьох замісників на ариловій групі) однією або більше групами, вибраними із нижчого алкіл-радикалу, нижчого галоалкілу, нижчого гідроксиалкілу, або нижчого алкілу нижчого алкокси;

R₁₁ становить собою нижчий алкіл, арил, (CH₂)_mOR₁₄, (CH₂)_mSR₁₄, (CH₂)₂NR₁₄R₁₅ або (CH₂)_m[N=X];

R₁₂ і R₁₃ незалежно один від одного становлять собою нижчий алкіл, арил, нижчий алкокси, арилокси або аміно;

R₁₄ і R₁₅ незалежно один від одного становлять собою H, і нижчий алкіл або арил;

R₁₆ становить собою H або OR₂₁;

R₁₇ становить собою OR₆ або NR₆R₇;

R₁₈ і R₁₉ становлять собою незалежно один від одного H, гало, нижчий алкіл, нижчий алкокси або гідрокси;

R₂₀ становить собою H або гало;

R₂₁ становить собою H, нижчий алкіл, CHO або C(O)(CH₂)_mCH₃;

m становить собою ціле число, що має значення, яке знаходиться між 0 і 6;

n дорівнює 1 або 2; та

q дорівнює цілому числу від 0 до 2; і [N=X] становить собою гетероциклічну групу, що має від 4 до 7 зв'язків, причому X становить собою необхідний ланцюг для завершення зазначеної гетероциклічної групи та вибраний із групи, що містить O, S, CH₂, CH, N, NR₉ COR₉; або фармацевтично придатну сіль останньої.

Зокрема, об'єктом цього винаходу є сполуки формул(I) і(II), що визначені вище, у яких R₁ становить собою нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл нижчого алкокси або нижчий алкіл нижчого алкілтію; R₅ становить собою H, гало, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий алкіл нижчого алкокси, нижчий алкіл нижчого алкілтію, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, ціано, ціаноалкіл, нижчий гідроксиалкіл, нітро, (CH₂)_mC(O)R₈, (CH₂)_mNR₆C(O)R₈, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_mN(CH₃)(CH₂)_nNR₆R₇, (CH₂)_mOC(O)R₈, (CH₂)_mOC(O)N R₆R₇, або (CH₂)_n[N=X], OC(O)[N=X], (CH₂)_mOC[N=X], арил або нижчий заміщений або незаміщений арилалкіл; R₁₂ і R₁₃-незалежно один від одного становлять собою нижчий алкіл; R₁₆ становить собою OR₂₁; а R₁₈, R₁₉ і R₂₀ становлять собою H.

Зокрема об'єктом цього винаходу є сполуки формул(I) і(II), що визначені вище, де R₁ становить собою нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий галоалкіл або нижчий алкіл нижчого алкокси; R₂, R₃ і R₄ незалежно один від одного становлять собою H, гало, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нітро, амідо, нижчий амідоалкіл, гідразино, нижчий гідразиноалкіл, азидо, нижчий азидоалкіл, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_mOR₆, (CH₂)_mSR₆, (CH₂)_mC(O)R₈, OC(O)NR₆R₇, (CH₂)_n[N=X], або (CH₂)_mOC(O)[N=X], заміщений або незаміщений, або OC(O)[N=X]; або R₂ і R₃ разом формують ланцюг із 3 або 4 зв'язків, у яких зазначені елементи ланцюга вибирають із групи, яка містить CH, CH₂, O, S, N або NR₉; R₅ становить собою H, гало, нижчий галоалкіл, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий алкіл нижчого алкокси, нижчий алкіл нижчого алкілтію, нижчий гідроксиалкіл, нітро, (CH₂)_mC(O)R₈, (CH₂)_mNR₆C(O)R₈, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_mN(CH₃)(CH₂)_nNR₆R₇, (CH₂)_mOC(O)R₈, (CH₂)_mOC(O)N R₆R₇, або (CH₂)_n[N=X], або OC(O)[N=X], заміщений або незаміщений, або (CH₂)_mO(CO)[N=X]; R₆ і R₇ становлять собою незалежно один від одного H, нижчий алкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий аміноалкіл нижчого алкілу, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкіл нижчого алкокси, арил, нижчий арилалкіл або нижчий галоалкіл; R₈ становить собою H, і нижчий алкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкіламіно, нижчий аміноалкіл нижчого алкілу, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкіл нижчого алкокси, арил, нижчий арилалкіл або нижчий галоалкіл; R₉ становить собою H, і нижчий алкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкіламіно, нижчий аміноалкіл нижчого алкілу, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкіл нижчого алкокси, арил, нижчий арилалкіл або нижчий галоалкіл; R₁₀ становить собою H, і нижчий алкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкіламіно, нижчий аміноалкіл нижчого алкілу, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкіл нижчого алкокси, арил, нижчий арилалкіл або нижчий галоалкіл; R₁₁ становить собою H, і нижчий алкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкіламіно, нижчий аміноалкіл нижчого алкілу, нижчий аміноалкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкіл нижчого алкокси, нижчий галоалкіл, або арил або заміщений нижчий арилалкіл(тобто заміщений від одного до чотирьох разів на арильній групі), або незаміщений, у якому замісником є нижчий алкіл, гало, нітро, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий галоалкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкокси, або нижчий алкіл нижчого алкокси;

циклоапілу, нижчий алкеніл, нижчий алкокси, нижчий алкіл нижчого алкокси, нижчий галоалкіл, арил або нижчий арилалкіл; R_9 становить собою Н, нижчий алкіл, або нижчий галоалкіл; R_{10} становить собою Н, і нижчий алкіл, нижчий галоалкіл або нижчий алкокси; R_{11} становить собою нижчий алкіл; та R_{14} і R_{15} становлять собою незалежно один від одного Н або нижчий алкіл.

Зокрема, об'єктом цього винаходу є сполуки формули I, що визначені вище, де R_1 становить собою етилову групу; R_2 і R_3 незалежно один від одного становлять собою Н, нижчий алкіл, гало, нижчий галоалкіл або $(CH_2)_mOR_6$, або R_2 і R_3 разом формують метилендіокси або етилендіокси, і R_4 і R_5 незалежно один від одного становлять собою Н, і нижчий алкіл, $(CH_2)_mNR_6R_7$ або $(CH_2)_n[N=X]$, заміщений або незаміщений нижчим алкілом. Найкраще, коли R_4 становить собою Н або $(CH_2)_mNR_6R_7$. Де R_6 і R_7 незалежно один від одного становлять собою Н або нижчий алкіл, а R_5 становить собою Н, і нижчий алкіл або $(CH_2)_n[N=X]$, заміщений або незаміщений нижчим алкілом; прикладом заміщеного або незаміщеного $[N=X]$ можна назвати радикал піперидину, морфолініл, піперазиніл, імідазоліл і 4-метилпіперазиніл.

Деякою мірою краще, коли R_2 становить собою Н або гало, і, найкраще, Н, хлоро або фторо; і R_3 становить собою Н, нижчий алкіл, гало або OR_6 , де R_6 становить собою Н, нижчий алкіл або нижчий арилалкіл, і найкраще, Н, фторо, хлоро, метил або метокси. У рівноцінній найкращій мірі R_2 і R_3 разом формують метилендіокси або етилендіокси.

Зокрема, винахід стосується продуктів, які описані нижче у прикладах, особливо продуктів, які відповідають отаким формулам:

- 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно [3',4': 6,7]-індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон
- 5,12-діетил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно [3',4': 6,7]-індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон
- 8-етил-2,3,8,9-етрагідро-8-гідрокси-10Н,12Н-[1,4]діоксина[1,2,-g]-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-10,13(15Н)-діон
- 10-бензилокси-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон
- 5-етил-4,5-дигідро-5,10,-дигідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон
- 11-(диметиламіно)метил-5-етил-4,5-дигідро-5,10,-дигідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 5-етил-9-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон
- 9-хлоро-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон
- 5-етил-9,10-дифторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-9Н,11Н-[1,3]діоксоло[4,5-g]оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-9,12(14Н)-діон
- 9-хлоро-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон.
- 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 9,11-дихлоро-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 5-етил-9-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 5-етил-10-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 10-хлоро-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 10-хлоро-5-етил-9-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон
- 5,12-діетил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-11-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон
- 5,12-діетил-9-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-метил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 9-хлоро-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 9-хлоро-5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-(4-метилпіперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-піперидинометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 5-етил-10-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон
- 5-етил-9-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-(4-метилпіперазинолметил)-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н,13Н)-діон

індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон
 -5-етил-9-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3,4': 6,7]-
 індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон
 -5-етил-9-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-10-метил-12-піперидинометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]-
 індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон
 -8-етил-2,3,8,9-тетрагідро-8-гідрокси-16-(4-метилпіперазинометил)-10Н,12Н-(1,4)діоксина(2,3-
 g)оксепіно[3',4': 6,7]-індолізіно[1,2-b]хінолін-10,13(15H)-діон
 -9-хлоро-5-етил-10-фторо-4,5-дигідро-5-гідрокси-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]-
 індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H,13H)-діон
 або фармацевтично придатна сіль останнього.

Зокрема, об'єктом винаходу у рівній мірі є сполуки формули(II), які описані вище, де R₁ становить собою етилову групу; R₂ і R₃ становлять собою незалежно один від одного Н, і нижчий алкіл, гало, нижчий галоалкіл, або (CH₂)_mOR₆, або R₂ і R₃ разом формують метилендіокси або етилендіокси; R₄ і R₅ становлять собою незалежно один від одного Н, і нижчий алкіл, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_n[N=X], незаміщений або заміщений нижчим алкілом; R₂₀ становить собою Н, а R₁₇ становить собою OR₆, де R₆ становить собою Н або нижчий алкіл, або NR₆R₇, де R₆ і R₇ незалежно один від одного становлять собою Н, і нижчий алкіл, арил, або нижчий арилалкіл. Найкраще, щоб R₄ становив собою Н або (CH₂)_mNR₆R₇, де R₆ і R₇ незалежно один від одного становили собою Н або нижчий алкіл; R₅ становив собою Н, нижчий алкіл або (CH₂)_n[N=X], незаміщений або заміщений нижчим алкілом, а R₁₇ становив собою OR₆, де R₆ становить собою Н або нижчий алкіл; або фармацевтично придатну сіль останнього. Як приклад [N=X] можна навести радикали піперидилу, морфолінілу, піперазинілу, імідазолілу і 4-метилпіперазинілу.

Ще більш найкраще, щоб R₂ становив собою Н або гало, і, найкраще, Н, хлоро або фторо; R₃ становив собою Н, нижчий алкіл, гало або OR₆ де R₆ становить собою Н, нижчий алкіл або нижчий арилалкіл і, найкраще, Н, фторо, хлоро, метил або метокси. Однаковою мірою найкраще, щоб R₂ і R₃ разом формували метилендіокси або етилендіокси.

Зокрема об'єктом цього винаходу є продукти, що описані у нижченаведених прикладах, особливо продукти, які відповідають отаким формулам:

-терт-бутил-β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат
 -етил-β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат
 -β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонова кислота
 -метил-β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат
 -етил-β-етил-α,α-дифторо-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат
 -етил-β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат
 -терт-бутил-β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат
 -β-етил-γ-(12-етил-8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-β-гідроксипропіонова кислота
 -γ-(12-бензилокси-8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-β-етил-β-гідроксипропіонова кислота(Е)
 -або фармацевтично придатна сіль останнього.

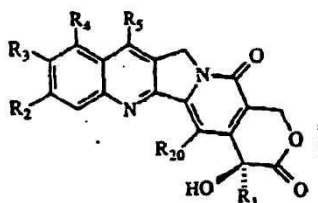
У цьому описі термін "нижчий" відносно груп алкілу, алкілтію та алкокси означає насичені аліфатичні вуглеводневі групи, лінійні або розгалужені, що містять від одного до шести атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, t-бутил, метилтію, етилтію, метокси та етокси. Відносно до алкенілових або алкінілових груп термін "нижчий" означає групи, які містять від двох до шести атомів вуглецю та одну або більше подвійних або потрійних зв'язків, як наприклад, вініл, аліл, ізофеніл, пентаніл, гексаміл, пегеніл етініл, пегініл, і бутиніл. Термін "циклоалкіл" означає циклічну структуру, яка має від 3 до 7 атомів вуглецю, наприклад, циклопропілові, циклобутилові, циклопентілові або циклогексильові групи. Термін "арил" означає моно-, ді- або трициклічну вуглеводневу сполуку, що має принаймні одну ароматичну циклічну структуру, причому кожна зазначена циклічна структура містить максимум 7 зв'язків, наприклад, феніл, нафтил, антрацил, біфеніл або інденіл. Термін "гало" означає хлоро, бромо, йодо або фторо. Радикали, що відповідають нижчому галоалкілу, нижчому ціаноалкілу, нижчому нітроалкілу, нижчому амідалькілу, нижчому гідразіноалкілу, нижчому азидоалкілу, нижчому арилалкілу, нижчому гідроксильалкілу, нижчому алкілу нижчого алкокси, нижчому алкілу нижчого алкілтію та нижчому алкілу нижчого алкілсульфонілу, заміщуються відповідно від однієї до трьох групами гало, ціано, нітро, амід, гідразіно, азидо, арилу, гідрокси, нижчого алкокси, нижчого алкілтію або нижчого сульфонілу. Нижчий алкіламіно-радикал може містити одну або дві групи нижчого алкілу та становити собою, наприклад, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂ або N(CH₃)(CH₂CH₃). Прикладами [N=X] можуть бути піперидинілові, морфолінілові, піперизинілові та імідазолилові групи.

Як це спостерігається у камптотецину, атом вуглецю, який має функцію гідрокси на β-гідроксилактоновій або на β-гідроксикарбоксилатній групі сполук згідно з цим винаходом, є асиметричним. Отож, сполуки згідно з цим винаходом мають дві можливі енантімерні конфігурації, тобто конфігурації "R" і "S". Цей винахід розглядає зазначені дві енантімерні конфігурації та усі комбінації зазначених конфігурацій, які містять також рацемічні суміші "RS". З метою спрощення у випадках, коли будь-яка специфічна конфігурація не показана у структурних формулах, розуміється, що у цих формулах подані обидві енантімерні конфігурації та їх суміші.

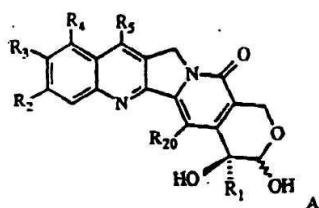
Об'єктом цього винаходу також є способи виготовлення сполук узагальненої формули I і II, або із камптотецину, або із заміщеного камптотецину, або через загальний хімічний синтез.

Таким чином, винахід стосується способу виготовлення сполук формули I і II згідно з цим винаходом, де вихідним матеріалом є камптотетин або заміщений камптотетин, який відрізняється тим, що:

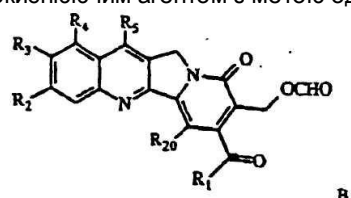
- α -гідроксилактон камптотетину відновлюють до узагальненої формули



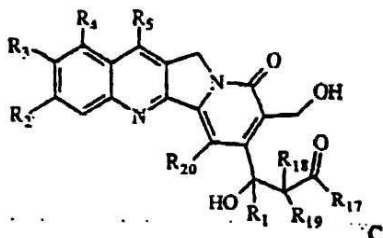
де R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 і R_{20} мають вищенаведені значення, для одержання α -гідроксилактолу узагальненої формули A



де R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 і R_{20} мають вищенаведені значення. У сформованій таким чином сполуки A вуглець - вуглецевий зв'язок, що зв'язує сусідній карбінол, розрізають за допомогою оброблення відповідним окиснюючим агентом з метою одержання сполуки формули B

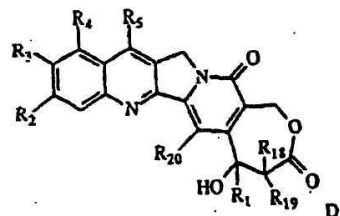


де R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 і R_{20} мають вищенаведені значення. Далі її обробляють за допомогою функціонального алкілізуючого агента та розрізають формільну функціональну групу сполуки формули B з метою одержання β - гідроксифіру узагальненої формули C



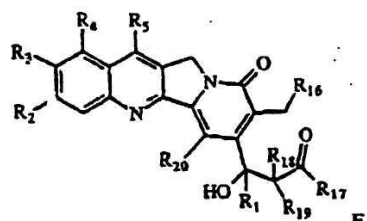
де R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_{18} R_{19} і R_{20} мають вищенаведені значення, R_{17} становить собою OR_6 , де R_6 становить собою нижчий алкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкіл нижчого алкокси або арил, або нижчий арил алкіл;

-зазначену сполуку узагальненої формули C циклізують, що спричиняє одержання β -гідроксилактонічної сполуки узагальненої формули D



де R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_{18} R_{19} і R_{20} мають вищенаведені значення,

-лактон узагальненої формули D відкривають, що веде до одержання сполуки формули E



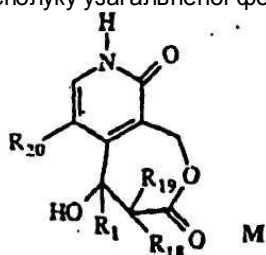
де R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_{19} і R_{20} мають вищенаведені значення; R_{16} становить собою OR_{21} , де R_{21} становить собою H або нижчий алкіл; R_{17} становить собою OR_6 або NHR_6 і R_6 становить собою H, нижчий алкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкіл нижчого алкокси або арил, або нижчий ариалкіл.

Певні сполуки формули E можуть бути одержані також через гідроліз ефірної функції відповідних сполук формули C. Сполуки узагальної формули E, де R_{16} і/або R_{17} становлять собою незалежно один від одного гідрокси-радикал, можуть бути етерифіковані або амідовані за класичними умовами, які відомі спеціалістам у цій галузі, для одержання ефірів або амідів, що відповідають формулі E.

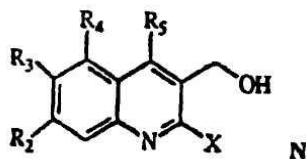
У вищенаведеному способі групи R_1 , R_2 , R_3 і R_4 при необхідності можуть бути захищені згідно з класичними способами захисту [Greene T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86(John Wiley and Sons, 1981)]. Протягом цієї процедури відбувається відновлення за допомогою відновлюючого агента у відповідному розчиннику, такому, наприклад, як борогідрид натрію у метанолі. Етап, який відповідає формуванню сполуки B із сполуки A, відбувається за умовами окислення, такими, наприклад, як наявність тетраацетату свинцю, йодноної кислоти або метаперіодату натрію у відповідному розчиннику, такому, наприклад, як оцтова кислота. Оброблення функціоналізованим алкілувальним агентом можна здійснювати за допомогою металевої похідної, наприклад, літію або цинку або за допомогою карбоксильного ефіру у безводному апротонному розчиннику, такому, наприклад, тетрагідрофурані. Етап лактонізації, на якому сполуку D одержують із сполуки C, звичайно виконують за кислими умовами, наприклад, через оброблення трифтороцтовою кислотою, або хлористоводневим газом, розчиненим у ангідридному розчиннику, наприклад, у дихлорметані або діоксані. Розрив лактонової циклічної структури сполуки D з метою одержання сполуки E може бути виконано, наприклад, через гідролізування за лужними умовами з подальшою нейтралізацією.

Приклади заміщених камптотечинів, які використовують як вихідні продукти, можна знайти у патентах США №№ 4 473 692, 4 604 463, 4 894 956, 5 162 532, 5 395 939, 5 315 007, 5 264 579, 5 258 516, 5 254 690, 5 212 317 і 5 341 745, заявках на патент PCT №№ US91/08028, US 94/06451, US90/05172, US92/04611, US93/10987, US91/09598, EP94/03058 і EP95/00393, заявках на європейський патент №№ 325 247, 495 432, 321 122 і 540 099.

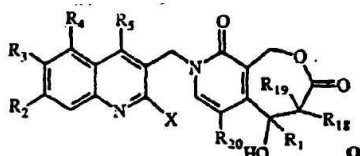
Цей винахід також стосується способу виготовлення сполук формул I і II, який відрізняється тим, що, сполуку узагальної формули M з'єднують



де R_1 R_{18} і R_{19} мають вищенаведені значення, а R_{20} становить собою атом водню або галогену, з'єднують з 2-гало-3-хінолін-метанолом узагальної формули N



де R_2 , R_3 , R_4 і R_5 мають вищенаведені значення, а X становить собою атом галогену, що приводить до одержання сполуки формули O



де R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{18} , R_{19} , R_{20} і X мають вищенаведені значення;

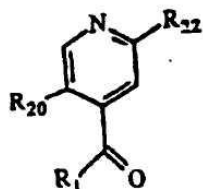
-далі сполуку узагальної формули O циклізують для одержання сполуки формули D, як це наведено вище.

У вищеописаному способі групи R_1 , R_2 , R_3 і R_4 при необхідності можуть бути захищені згідно з класичними способами захисту [див. Greene T., Protective Groups in Organic Synthesis, 10-86(John Wiley and Sons, 1981)]. Створення сполуки O із сполук узагальної формули M і N, здійснюють через оброблення, яке відоме спеціалістам у цій галузі під назвою реакції Мітсунобу [див. Mitsunobu O. et al., Synthesis. P.1(1981)]. Вона включає заміщення гідроксильної функції сполуки N нуклеофілом, наприклад, сполукою M, або депротонованою похідною останнього через оброблення за допомогою фосфіну, наприклад, трифенілфосфіну, і похідної азодикарбоксилату, наприклад, діетилазодикарбоксилату у апротонному розчиннику, такому, наприклад, як тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід. Циклізація сполуки O

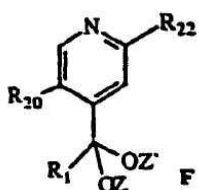
трапляється найкраще у присутності палідинового каталізатора(наприклад, діацетату паладію) за основними умовами(що забезпечуються, наприклад, за допомогою лужного ацетату, який можливо комбінувати з агентом фазового переходу, таким, наприклад, як бромід тетрабутил амонію, у апротонному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі або N,N-диметилформаміді, у температурному діапазоні від 50°C до 120°C [див. R. Grigg et al., Tetrahedron 46, p. 4003(1990)]).

Сполуки узагальноної формули М є новими. Вони можуть бути одержані згідно із способом, який відрізняється тим, що

-карбоніл піридину узагальноної формули

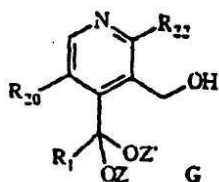


де R_1 та R_{20} мають вищенаведені значення, а R_{22} становить собою атом галогену або нижчий алкокси, захищають за допомогою ацеталевої функції, що приводить до одержання сполуки узагальноної формули F



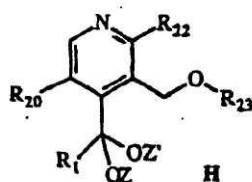
де R_1 , R_{20} і R_{22} мають вищенаведені значення, а групи Z і Z' становлять собою незалежно один від одного нижчий алкіл або разом формують насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю;

-гідроксиметиліову функцію вводять до сполуки узагальноної формули F, що приводить до одержання сполуки узагальноної формули G



де R_1 , R_{20} , R_{22} , Z і Z' мають вищенаведені значення;

-потім захищають спиртову функцію сполуки узагальноної формули G, що приводить до одержання сполуки узагальноної формули H



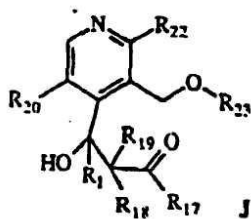
де R_1 , R_{20} , R_{22} , Z і Z' мають вищенаведені значення, а R_{23} становить собою захисну групу спиртової групи;

-знімають захист з ацеталу сполуки узагальноної формули H, що приводить до одержання сполуки узагальноної формули I'



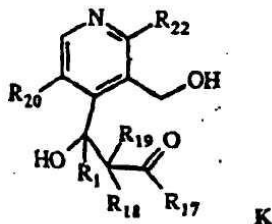
де R_1 , R_{20} , R_{22} і R_{23} мають вищенаведені значення;

- сполуку формули I' обробляють функціоналізованим алкілюючим агентом, що приводить до одержання β-гідроксифіру сполуки узагальноної формули J



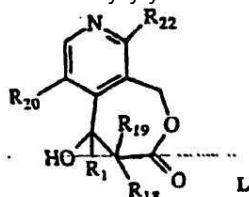
де R₁, R₂₀, R₂₂ і R₂₃ мають вищенаведені значення, R₁₈ і R₁₉ визначені в узагальненій формулі II, а R₁₇ становить собою OR₆ і R₆ становить собою нижчий алкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкіл нижчого алкокси, або арил, або нижчий арилалкіл;

-захисну групу R₂₃ розщеплюють із сполуки узагальненої формули J, що приводить до одержання сполуки узагальненої формули K



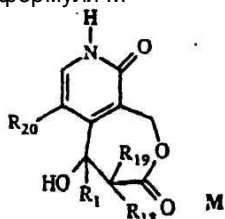
де R₁, R₁₈, R₁₉, R₂₀ і R₂₂ мають вищенаведені значення, а R₁₇ становить собою OR₆ і R₆ становить собою нижчий алкіл, циклоалкіл, алкіл нижчого циклоалкілу, нижчий алкеніл, нижчий алкіл нижчого алкокси або арил, або нижчий арилалкіл;

-сполуку узагальненої формули K циклізують з метою формування сполуки узагальненої формули L



де R₁, R₁₈, R₁₉, R₂₀ і R₂₂ мають вищенаведені значення, і нарешті

-радикал R₂₂ сполуки L перетворюють у карбоніл, що приводить до одержання сполуки узагальненої формули M

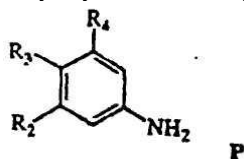


де R₁, R₁₈, R₁₉ і R₂₀ мають вищенаведені значення.

Карбонільну функцію 4-ацил-2-піридину(одержану, наприклад, згідно з Lamattina, J. L. J. Heterocyclic Chem. 20, p. 553(1983)), найкраще захищають ацетальною функцією, найкраще циклічним ацеталом, згідно з класичними умовами, які відомі спеціалістам у цій галузі [Greene T., Protective Groups in Organic Synthesis, 10 - 86(John Wiley and Sons, 1981)]. Коли R₂₂ становить собою хлоро або фторо, то одержаний таким чином проміжний продукт обробляють алкоголятом натрію або алкоголятом калію у апротонному розчиннику(наприклад, ацетонітрилі), або у спирті, із якого виділений алкоголят, у температурному діапазоні від 0°C до 100°C, що приводить до одержання сполуки узагальненої формули F. Остання може бути літірована на позиції 3 через оброблення арил- або алкіл-літієм(наприклад, мезитил-літієм) у ефіризованому розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, у температурному діапазоні від -100°C до 0°C. До одержаної таким чином літірованої проміжної речовини додають формілюючий електрофіл, наприклад, N,N-диметилформамід, і одержаний альдегід після гідролізу обробляють відновлюючим агентом, наприклад, борогідридом натрію, що приводить до одержання сполуки узагальненої формули G. Захист спиртової функції сполуки G здійснюють згідно з класичними умовами, відомими спеціалістам у цій галузі, що приводить до одержання сполуки узагальненої формули H. Прикладами захисних груп спирту є групи, які формують ефіри [наприклад, метил, метоксиметил, тетрагідропіраніл, 2-метоксietокси метил, бензилоксиметил, t-бутил і бензил(заміщений або ні)] і ефіри(наприклад, формат, ацетат, ізобутират). Інші приклади інших первинних гідроксильних захисних груп наведені у Greene T., Protective Groups in Organic Synthesis, 10-86(John Wiley and Sons, 1981). Зняття з захисту сполук узагальненої формули H, що веде до одержання сполуки узагальненої формули I', виконують за вибраними умовами навколишнього середовища, що підтримують цілісність радикалу R₂₃ наприклад, через оброблення за кислими

умовами(наприклад, трифтороцтовою кислотою). Вибрані умови захисту і зняття з захисту функціональних груп відомі спеціалістам у цій галузі [Greene T., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 10-86(John Wiley and Sons, 1981)]. Оброблення сполуки I' функціоналізованим алкілюючим агентом, що веде до одержання β-гідроксоефіру сполуки узагальненої формули J, може бути виконаним за допомогою енолату літію або цинкової похідної карбоксильного ефіру у апротонному безводному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані. Захисну групу R₂₃ сполуки узагальненої формули J розщиплюють, що приводить до одержання сполуки узагальненої формули K за незахищеними умовами, які відомі спеціалістам у цій галузі. Наприклад, коли R₂₃ становить собою бензилову групу, спиртовий розчин сполуки узагальненої формули J та паладієвий каталізатор можуть бути піддані дії водневої атмосфери при тиску у діапазоні від 0,5 до 10 бар. Циклізація одержаної таким чином сполуки узагальненої формули K може бути здійснена за кислими умовами(наприклад, через оброблення трифтороцтовою кислотою або хлористоводневим газом, розчиненим у безводному розчиннику, наприклад, дихлорметані або діоксані, що приводить до одержання β-гідроксилактонової циклічної структури, яка має сім зв'язків, як і у сполуки узагальненої формули L. Сполуки узагальненої формули L можуть бути перетворені у піридини узагальненої формули M, наприклад, через оброблення гарячою хлорводневою кислотою або йодидом триметилсилілу.

Зазначений 2-гало-3-хінолін-метанол узагальненої формули N може бути одержаним із ацетанілідів сполуки узагальненої формули P



де R₂, R₃, і R₄ мають значення, що визначені в узагальнених формулах сполук I і II. У способах, наведених нижче, групи R₂, R₃ і R₄ можуть бути захищені при необхідності згідно з класичними способами захисту [Greene T., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 10-86(John Wiley and Sons, 1981)].

Далі сполуки формули N можуть бути одержані згідно з отаким способом: зазначені аніліни формули P піддають N-ацетилюванню через оброблення ацетилюючим агентом, таким, наприклад, як оцтовий ангідрид. Одержані таким чином ацетаніліди обробляють при температурі, що знаходиться у діапазоні від 50°C до 100°C, найкраще 75°C, реактивом, відомим спеціалістам у цій галузі як реактив Вілсмейера(Vilsmeier)(одержаним через дію фосфорил оксихлориду на N,N-диметилформамід при температурі, що знаходиться у діапазоні від 0°C до 10°C), що приводить до одержання відповідного 2-хлоро-3-хінолінкарбальдегіду [див., наприклад, Meth-Connet al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p. 1520(1981); Meth-Cohn et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p. 2509(1981); і Nakasimhan et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 112, p. 4431(1990)]. Хлорин на позиції 2 2-хлоро-3-хінолінкарбальдегідів може бути заміщений йодом або бромом через нагрівання продукту в інертному розчиннику, наприклад, у ацетонітрилі у присутності солі йоду або бромиду(наприклад, йодиду натрію або бромиду тетрабутиламонію). З метою каталізування зазначеного перетворення може бути потрібна слідова кількість кислоти, наприклад, концентрованої соляної кислоти. Зазначені 2-гало-3-хінолінкарбальдегіди легко відновлюють до 2-гало-3-хінолінметанолів, відповідних узагальненій формулі N, за класичними умовами, які відомі спеціалістам у цій галузі, наприклад, через оброблення у спиртовому розчиннику(наприклад, метанолі) боргідридом натрію при температурі, що знаходиться у діапазоні від 0°C до 40°C.

Сполуки формули N можуть бути також одержані згідно з отаким способом: зазначені аніліни узагальненої формули P, наприклад, такі, що визначені вище, ацилюють через реакцію з нітрилом(наприклад, хлороацетонітрилом або пропіонітрилом) у присутності трихлориду бору та іншої кислоти Льюїса, наприклад, трихлориду алюмінію, тетрахлориду титану або хлориду діетилалюмінію у апротонному розчиннику або суміші апротонного розчинника з подальшим гідролізом [див. Sugawara T., et al., *J. Am. Chem. Soc.* 100, p. 4842(1978)]. Далі одержану проміжну речовину обробляють хлоридом етилмалонілу у апротонному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, у присутності основи, наприклад, триетиламіну, далі обробляють лужним алкоголем, наприклад, метилом натрію у метанолі, що приводить до одержання етил 2-гідрокси-3-хінолінкарбоксилату, заміщеного на позиції 4. Останній перетворюють у етил 2-хлоро-3-хінолінкарбоксилат через оброблення фосфорилхлоридом. Коли позиція 4 хіноліну несе хлорметильну групу, нуклеофільне заміщення можна здійснювати через оброблення вторинним аміном, таким, наприклад, як диметиламін, N-метил піперазин, морфолін або піперидин. Далі етил 2-хлоро-3-хінолінкарбоксилат відновлюють за допомогою гідриду діізобутилалюмінію у апротонному розчиннику, наприклад, дихлорметані, що приводить до одержання 2-хлоро-3-хінолінметанолу узагальненої формули N. Аналоги проміжних(N) сполук описані у літературі, і, зокрема, у заявці на патент РСТ №95/05427.

Об'єктом цього винаходу є також нові промислові продукти, а саме нові промислові продукти, призначені для виготовлення продуктів формул(I) і(II), продуктів формули Г і М, як це описано вище.

Певні сполуки згідно з цим винаходом можуть бути одержані у формі фармацевтично придатних солей згідно з відомими способами. Зазначені придатні солі містять, наприклад, але не виключно, приєднані солі неорганічних кислот, наприклад, хлорідрат, сульфат, фосфат, дифосфат, бромідрат і нітрат, або органічні кислоти, наприклад, ацетат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, лактат, метан сульфонат, p-толуолсульфонат, памоат, саліцилат, оксалат і стеарат. Солі, створені на основах, наприклад, на гідроксиді натрію або калію, також належать до сфери застосування цього винаходу, коли

вони придатні для вживання. Інші приклади фармацевтично придатних солей наведені у "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1(1977).

Сполуки згідно з цим винаходом мають важливі фармакологічні властивості. Це стосується того, що сполуки згідно з цим винаходом мають інгібуючий ефект на топоізомеразу I і/або II та антипухлинну активність. Діюча методика припускає, що сполуки згідно з цим винаходом мають антипаразитарну і/або антивірусну активність. Сполуки згідно з цим винаходом можна таким чином використовувати у різних терапевтичних засобах лікування.

Зазначені сполуки можуть інгібувати топоізомеразу, наприклад, типів I і/або II, у пацієнта, наприклад, у ссавців, таких як людина, через введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполук формули(I) або формули(II).

Сполуки згідно з цим винаходом мають також антипухлинну активність. Їх можна використовувати для лікування пухлин, наприклад, пухлин, обумовлених топоізомеразою, через введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули(I) або формули(II). Деякими прикладами пухлин або карцином є карциноми стравоходу, шлунка, кишечника, прямої кишки, оральної порожнини, глотки, гортані, ободочної кишки, легенів, грудей, шийки матки, слизової оболонки матки, яєчника, передміхурової залози, яєчок, сечового міхура, нирок, печінки, підшлункової залози, з'єднувальних тканин, кісток, шкіри, очей, мозку та центральної нервової системи, а також карциноми щитовидної залози, лейкемія, захворювання Ходжкіна(Hodgkin's), лімфоми, які відрізняються від лімфом Ходжкіна, меланоматоз та інш.

Зазначені сполуки можуть бути також використані для лікування паразитних інфекцій через інгібуння кров'яних жгутикових(наприклад, при інфекціях, обумовлених жгутиковими trypanosoma і leishmania) або через інгібуння плазмодію(наприклад, при малярії), а також для лікування вірусних інфекцій або захворювань.

Ці властивості обумовлюють придатність продуктів формули I і II для фармацевтичного використання. Об'єктом цієї заявки є також продукти формули I і II, які можна використовувати як медикаменти, як вони були зазначені вище, а також додаткові солі з фармацевтично придатними органічними або мінеральними кислотами, причому зазначені продукти формул I і II, а також фармацевтичні композиції містять як активний інгредієнт один з медикаментів, що зазначено вище.

Цей винахід стосується таким чином фармацевтичних композицій, що містять сполуку згідно з цим винаходом або її додаткову сіль фармацевтично придатної кислоти разом з фармацевтично придатним носієм згідно з вибраним способом введення(наприклад, оральним, внутрішньовенним, внутрішньоперитонеальним, внутрішньом'язковим, внутрішньошкірним або зашкірним). Фармацевтична композиція(наприклад, терапевтична) може бути у формі твердого тіла, ріднини, ліпосоми або ліпідної міцели.

Зазначена фармацевтична композиція може бути у формі твердих тіл, наприклад, порошків, пілюль, таблеток, ліпосом, гранул, капсул або супозиторіїв. Пілюлі, таблетки або капсули можуть бути покриті речовиною, що захищає композицію від впливу шлункової кислоти або ензимів у шлунку пацієнта досить тривалий час, що дозволяє композиції проходити без перетравлювання у малий кішечник останнього. Таким чином, зазначена сполука може також вводитися локально, наприклад, через розміщення поблизу пухлини. Зазначену сполуку можна також вводити згідно з методом затримання її вивільнення(наприклад, завдяки композиції, що затримує її вивільнення, або інфузійному насосу). Відповідним твердим середовищем може бути, наприклад, фосфат кальцію, стеарат магнію, карбонат магнію, тальк, цукри, лактоза, декстрин, амідон, желатин, целюлоза, метил целюлоза, натрій карбоксиметил целюлоза, полівінілпіролідін та віск. Фармацевтичні композиції, що містять сполуку згідно з цим винаходом можуть бути подані у формі рідини, наприклад, розчинів, емульсій, суспензій або рецептур, які забезпечують затримання вивільнення сполуки. Відповідні рідкі носії можуть становити собою воду, органічні розчинники, наприклад, гліцерин, або гліколі, наприклад, поліетиленгліколь, а також їх суміші у різних пропорціях у воді.

Об'єктом цього винаходу є також використання вищенаведених продуктів формул I і II для виготовлення медикаментів, призначених для інгібуння топоізомери, особливо топоізомери першого та другого типів, медикаментів, призначених для лікування пухлин, медикаментів, призначених для лікування паразитарних інфекцій, а також медикаментів, призначених для лікування вірусних інфекцій та захворювань.

Доза сполуки згідно з цим винаходом, що призначена для лікування вищенаведених захворювань та розладів, змінюється у залежності від способу введення, віку та ваги тіла пацієнта, а також його стану, і повинна бути встановлена індивідуально лікарем або ветеринаром. Така доза має назву у цьому опису "терапевтично ефективна кількість".

У наступному експериментальному розділі можна знайти ілюстративні дані про фармакологічні властивості зазначених сполук.

Коли усі технічні та наукові терміни, які використані у цьому описі, не визначені іншим чином, вони мають такі самі значення, що зрозумілі звичайному спеціалісту у галузі, до якої належить цей винахід. Таким же чином, усі наведені у цьому опису публікації, заявки на патент, патенти та усі інші посилання подаються як матеріали - посилання.

Нищенаведені посилання призначені для ілюстрації вищезазначених способів та ні у якому разі не повинні розглядатися як обмежуючі об'єм винаходу.

Експериментальний розділ

Приклад 1:

tert-бутил-β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат
1a 4-етил-3,4-дигідрокси-1H-пірано[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-14(4H, 12H)-он

Борогідрид натрію(14г, 370мМ) порційно додають до суспензії(S)-(+)-камптотецину(14г, 40мМ), який можна одержати із різних комерційних джерел, наприклад, Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, WI), у метанолі(750мл) та одержану суміш повільно нагрівають до 55°C з метою виготовлення чистого розчину, який далі перемішують протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища. Після цього розчинник випарюють при зменшеному тиску, осад відновлюють у воді(250мл), нейтралізують через додавання оцтової кислоти(21мл) та витримують протягом 2 годин при температурі 4°C. Одержану суспензію фільтрують і промивають послідовно холодною водою, ацетоном і діетиловим ефіром, що після сушіння при зменшеному тиску дозволяє одержати бажану сполуку у вигляді твердого тіла білого кольору, що має точку плавлення 280°C.

16 8-формілоксиметил-7-пропіоніліндолізіно[1,2-b]хінолін-9(11H)-он

Розчин метаперіодату натрію(14г, 65мМ) у воді(140мл) додають по краплям до суспензії 4-етил-3,4-дигідрокси-1H-пірано[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-14(4H, 12H)-он(13,4г, 38мМ) у льодяній оцтовій кислоті(720мл) і одержаний розчин перемішують протягом однієї години при температурі навколишнього середовища. Далі реакційну суміш подають у суміш льоду та води(650мл) і одержану суспензію перемішують протягом півгодини, а потім фільтрують і послідовно промивають водою, ізопропиловим спиртом і сумішшю діетилового ефіру та спирту, що після сушіння при зменшеному тиску веде до одержання бажаної сполуки(11,5г) у вигляді твердого тіла блідножовтого кольору, що має точку плавлення більше 200°C.

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

Суспензію цинку(6,5г, 100мМ), яка перемішана за допомогою магнітного змішувача у безводному діетилені(50мл) у атмосфері аргону, активують через додавання краплі за краплею хлоротриметилсілану(0,75мл, 5,7мМ). Знову перемішують протягом 15 хвилин при температурі навколишнього середовища з метою нагрівання до появи флегми. Далі видаляють теплову баню і краплі за краплею додають tert-бутил-бромацетат(15мл, 100мМ) при швидкості, яка достатня для підтримання флегми. Знову забезпечують зовнішнє нагрівання протягом однієї години. Одержаний із реактиву Реформатського(Reformatsky) розчин, що містить ефір, охолоджують до температури навколишнього середовища, а далі переносять за допомогою піпетки до суспензії 8-формілоксиметил-7-пропіоніліндолізіно[1,2-b]хінолін-9(11H)-он(1,6г, 4,7мМ) у безводному тетрагідрофурані(40мл) у атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішують у флегмі протягом однієї години, далі охолоджують до температури навколишнього середовища, після чого реакцію припиняють через додавання насиченого хлориду амонію(100мл) та екстрагують за допомогою хлороформу(3 x 100мл). Комбіновані екстракти хлороформу висушують на сульфаті натрію, випарюють та осад очищають за допомогою гель-хроматографії на кремінному гелі(1 - 2%МЕОН/CH₂Cl₂), що забезпечує можливість одержання 0,64г бажаної сполуки(31%) у вигляді твердого тіла блідножовтого кольору з точкою плавлення 146 - 149°C.

NMR-¹H(CDCI₃): 0.93(t, 3H); 1.37(s, 9H); 1.99(m, 2H); 2.97(dd, 2H); 3.5(se, 1H); 5.10(s, 2H); 5.24(s, 2H); 7.40(s, 1H); 7.59(t, 1H); 7.83(t, 1H); 7.90(d, 1H); 8.20(d, 1H); 8.34(s, 1H).

NMR-C¹³(CDCI₃): 8.18; 27.90; 34.59; 45.34; 49.91; 58.55; 77.39; 82.42; 100.52; 127.67; 127.97; 128.10; 128.64; 129.44; 129.79; 130.42; 130.99; 142.86; 148.69; 152.75; 155.16; 162.38; 172.24.

IR(KBr); 764; 1016; 1157; 1580; 1651; 1726.

де NMR(тут і далі) означає ядерний магнітний резонанс(ЯМР)

IR означає інфрачервону спектроскопію(ІЧС)

Приклад 2:

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

Суспензію цинку(500мг, 7,64мМ) і 8-формілоксиметил-7-пропіоніліндолізіно[1,2-b]хінолін-9(11H)-он(400мг, 1,15мМ) у безводному тетрагідрофурані(20мл), що містить 10мг гідрокінону, нагрівають до появи флегми у атмосфері аргону. Видаляють теплову баню і через додавання краплі етилбромацетату та невеликого кристала йоду починають екзотермічну реакцію. Флегму зберігають шляхом додавання краплі за краплею етилбромацетату(500мкл, 4,48мМ), далі реакційну суміш знову нагрівають у стані флегми протягом однієї години. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакцію припиняють через додавання насиченого хлористого амонію(10мл) та метанолу(30мл). Одержану у результаті суміш перемішують протягом 5 хвилин, а далі фільтрують та випарюють. Осад розчиняють у дихлорметані(30мл), промивають водою і висушують на сульфаті натрію. Далі видаляють розчинник та роблять очищення за допомогою колончастої хроматографії(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98/2), що веде до одержання 230мг бажаної сполуки(49%) у вигляді твердого тіла жовтого кольору з точкою плавлення 157-161°C.

NMR-¹H(CDCI₃): 0.93(t, 3H); 1.20(t, 3H); 2.02(m, 2H); 3.07(dd, 2H); 4.11(q, 2H); 4.9(se, 1H); 5.08(s, 2H); 5.23(s, 2H); 7.45(s, 1H); 7.62(t, 1H); 7.80(t, 1H); 7.90(d, 1H); 8.22(d, 1H); 8.36(s, 1H).

NMR C¹³(CDCI₃): 8.09; 14.01; 34.67; 44.85; 49.94; 58.31; 61.09; 77.21; 100.78; 127.78; 127.96; 128.11; 128.72; 129.16; 129.65; 130.60; 131.32; 142.76; 148.28; 152.55; 155.09; 162.22; 172.59.

IR(KBr); 766; 1009; 1184; 1582; 1647; 1750.

Приклад 3:

5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H, 13H)-діон:

tert-бутил-β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-

пропіонат(1,45г, 3,32мМ) розчиняють у безводному дихлорметані(25мл) та обробляють насиченим розчином хлористого водню у дихлорметані(100мл). Одержану суміш витримують при температурі -20°C протягом 16 годин. Осад фільтрують, промивають метанолом і висушують при зниженому тиску, що веде до одержання 662мг(55%) бажаної сполуки у вигляді твердого тіла жовтого кольору з точкою плавлення(т.

п.) більше 300°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.90(t, 3H); 1.20(q,2H); 3.27(dd, 2H); 5.29(s, 2H); 5.49(dd,2H); 7.42(s,1H); 7.73(t,1H); 7.90(t,1H); 8.16(t,2H); 8.71(s, 1H).

NMR C¹³(DMSO): 8.45; 36.48; 42.54; 50.68; 61.44; 73.34; 99.78; 122.71; 127.83; 128.15; 128.75; 129.08; 130.07; 130.61; 131.81; 144.66; 148.04; 152.80; 155.91; 159.26; 172.08.

IR(KBr):761; 1127; 1204; 1285; 1580; 1653; 1757.

Приклад 4:

β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонова кислота

Водний розчин гідроксиду калію(0,1N, 30мл) додають до 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H, 13H)-діону(500мг, 1,38мМ) і одержану суспензію перемішують протягом 16 годин, що веде до одержання майже чистої рідини, яку далі фільтрують. Фільтрат підкисляють до pH = 3,5 за допомогою 1N соляної кислоти та осад жовтого кольору відновлюють за допомогою фільтрування, промивають водою та ацетоном, далі висушують при зменшеному тиску. Бажану сполуку(415мг, 79%) одержують у вигляді моногідрату, який має т. п. 165 - 167°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.82(t, 3H); 2.10(m, 2H); 2.83(d, 2H); 3.12(d, 2H); 3.25(se, 1H); 4.81(s,2H); 5.26(s,2H); 5.76(se, 1H); 7.38(s, 1H); 7.71(t, 1H); 7.84(t, 1H); 8.10(d, 1H); 8.18(d, 1H); 8.34(s, 1H); 12.15(se, 1H).

NMR C¹³(DMSO): 8.16; 34.80; 46.71; 50.36; 55.73; 76.53; 100.17; 127.50; 128.00; 128.26; 128.69; 129.06; 130.01; 130.45; 131.63; 142.57; 148.09; 153.19; 156.07; 161.22; 172.27.

IR(KBr): 1020; 1188; 1413; 1586; 1651; 1694.

Приклад 5:

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

5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1H-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H, 13H)-діон(180мг, 0,5мМ) у суспензії з метанолом(50мл) обробляють за допомогою 6N висушеного хлористого водню у метанолі(0,5мл) та підтримують у стані флегми до повного розчинення(4 години). Летючі сполуки випарюють та осад розчиняють у дихлорметані(50мл), промивають розведеним гідроксидом натрію(0.05N, 15мл) і сольовим розчином(15мл). Органічну фракцію висушують на сульфаті натрію та випарюють. Твердий осад очищають за допомогою силікагелевої колончатої хроматографії(MeOH у 3% / CH₂Cl₂), продукт очищають та відновлюють у діетиловому ефірі, фільтрують і висушують, що веде до одержання 120мг(58%) бажаної сполуки у вигляді твердого тіла блідножовтого кольору з точкою плавлення 163 - 166°C.

NMR-¹H(CDCl₃): 0.93(t, 3H); 2.2(m, 2H); 3.05(dd, 2H); 3.49(s, 3H); 3.62(s, 3H); 4.93(s, 2H); 5.22(d, 2H); 5.52(s, 1H); 7.21(s, 1H); 7.62(t, 1H); 7.81(t, 1H); 7.91(d, 1H); 8.22(d, 1H); 8.36(s, 1H).

NMR C¹³(CDCl₃): 7.74; 35.54; 46.82; 50.15; 51.67; 58.10; 65.33; 78.03; 100.17; 125.57; 127.70; 128.04; 128.10; 128.35; 129.53; 130.39; 130.94; 143.87; 148.75; 152.94; 157.83; 161.74; 171.35.

IR(KBr): 1207; 1595; 2655; 1709.

Приклад 6:

етил-β-етил-α,α-дифторо-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат

Приблизно половину загальної кількості етил бромфторацетату(1,8мл, 14мМ), 8-формілоксиметил-7-пропіоніліндолізіно [1,2-b]хінолін-9(11H)-ону(2,0г, 5,75мМ), одержаного, як це описано у Прикладі 16, у суспензії з безводним ТГФ(тетрагідрофуран) (10мл) додають краплю за краплею у атмосфері аргону до суспензії цинку(1,25г, 17,2мМ) у безводному ТГФ у стані флегми(40мл), далі додають залишкову частину етил бромфторацетату. Реакційну суміш підтримують у стані флегми протягом ще однієї півгодини. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакцію припиняють через додавання насиченого водного хлористого амонію(20мл) і реакційну суміш екстрагують за допомогою дихлорметану(3 x 20мл). Комбіновані органічні екстракти висушують та концентрують. Осад регенерують у діетиловому ефірі(10мл), фільтрують і очищають за допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98/2), що веде до одержання 664мг бажаної сполуки(26%) у вигляді твердого тіла жовтого кольору з точкою плавлення 208 - 209°C.

NMR-¹H(CDCl₃): 0.91(t, 3H); 1.38(t, 3H); 2.32(m, 2H); 4.8(se, 1H); 4.38(q, 2H); 5.09(d, 2H); 5.13(dd, 2H); 7.42(s, 1H); 7.55(t, 1H); 7.72(t, 1H); 7.79(d, 1H); 8.08(d, 1H); 8.22(s, 1H)

NMR C¹³(CDCl₃): 6.97; 13.93; 28.63; 50.18; 56.27; 63.15; 77.20; 81.96(t); 101.27; 116.40(t); 127.67; 127.77; 127.97; 128.31; 129.26; 130.33; 130.94; 131.23; 143.16; 148.34; 150.20; 151.91; 161.21; 163.21(t)

IR(KBr): 1124; 1308; 1591; 1647; 1748.

Приклад 7;

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

Суспензію цинку(1,25г, 19,1мМ)-8-метил-7-пропіоніліндолізіно[1,2-b]хінолін-9-(11H)-ону(500мг, 1,43мМ), таку, яку одержав Кінгсбері [Kingsbury W. D., Tetrahedron Lett. 29: 6847(1988)], та ацетат срібла(250мг, 1,50мМ) у безводному тетрагідрофурані(10мл) перемішують при температурі навколишнього середовища у атмосфері аргону. Після 10 хвилин реакційну суміш активують через додавання краплі за краплею молярного розчину хлородіетилалюмінію(10мл, 10мМ), після чого краплю за краплею додають етил бромфторацетат(1,25мл, 11,3мМ) та одержану суміш витримують для проведення реакції протягом 5 годин. Реакцію припиняють через послідовне додавання етилового спирту(10мл) та насиченого розчину тартрату калію і натрію(10л). Одержану суміш знову перемішують протягом однієї години, фільтрують і концентрують при зменшеному тиску. Осад відновлюють у дихлорметані(10мл), промивають водою, висушують, концентрують і очищають за допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98/2), що веде до одержання 93мг бажаної сполуки(15%) у вигляді твердого тіла блідножовтого кольору з точкою

плавлення 185 - 188°C.

NMR-¹H(CDCI₃): 0.91(t, 3H); 1.17(t, 3H); 1.99(m, 2H); 2.49(s, 3H); 3.10(dd, 2H); 4.11(q, 2H); 4.6(se, 1H) 5.25(s, 2H); 7.65(t, 1H); 7.67(s, 1H); 7.80(t, 1H); 7.90(d, 1H); 8.22(d, 1H); 8.34(s, 1H).

NMR C¹³(CDCl₃): 8.02; 13.99; 14.72; 33.14; 43.97; 50.02; 61.0; 76.54; 101.90; 127.65; 127.84; 128.08; 128.81; 128.88; 130.74; 131.59; 131.65; 140.33; 147.64; 152.96; 153.61; 162.11; 172.91.

IR(KBr): 762; 1192; 1576; 1653; 1740.

Приклад 8:

tert-бутил β-етил-β-гідрокси-γ-(8 гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонат

Оцтовий ангідрид(70мкл, 0,7мМ) крапля за краплею додають до розчину tert-бутил β-етил β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметил-9-оксо(11H)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-пропіонату(200мг, 0,46мМ) і триетиламіну(140мкл, 1мМ) у дихлорметані(5мл) та одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 21 години. Летючі сполуки випарюють і осад очищають за допомогою силікагелевої хроматографії(1 - 2% МЕОН/CH₂Cl₂, що веде до одержання 152мг бажаної сполуки у вигляді твердого тіла жовтого кольору з т. п. 195 - 196°C.

NMR-¹H(CDCI₃): 0.88(t, 3H); 1.32(s, 9H); 1.93(m, 2H); 2.07(s, 3H); 2.97(dd, 2H); 4.8(se, 1H); 5.28(s, 2H); 5.59(dd, 2H); 7.39(s, 1H); 7.63(t, 1H); 7.80(t, 1H); 7.90(d, 1H); 8.23(d, 1H); 8.34(s, 1H).

NMR C¹³(CDCl₃): 8.02; 21.06; 27.91; 35.05; 45.58; 50.16; 59.23; 77.52; 82.26; 100.59; 124.21; 127.91; 128.10; 128.14; 128.97; 129.18; 130.68; 131.46; 142.85; 148.29; 152.43; 158.49; 161.83; 171.13; 171.90.

Приклад 9:

5,12-діетил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон

Цю сполуку виготовляють аналогічно способу, що описаний у Прикладі 1, за винятком того, що на етапі 1а замість камптотецину використовують 7-етил камптотецин [Sawada et al., Chem. Pharm. Bull. 39: 2574(1991)]. Бажану сполуку одержують у вигляді твердого тіла яскравого жовтого кольору з т. п., що перевершує 270°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.92(t, 3H); 1.39(t, 3H); 1.93(q, 2H); 3.08(d, 2H); 3.25(q, 2H); 3.51(d, 2H); 5.32(s, 2H); 5.52(dd, 2H); 7.42(s, 1H); 7.76(t, 1H); 7.89(t, 1H); 8.18(d, 1H); 8.32(d, 1H).

NMR C¹³(DMSO): 8.46; 14.15; 22.42; 36.50; 42.54; 49.95; 61.45; 73.35; 99.68; 122.61; 124.27; 126.76; 127.70; 128.27; 129.92; 130.18; 145.17; 145.82; 148.57; 152.15; 155.89; 159.26; 172.08.

Приклад 10:

β-етил-γ-(12-етил-8-гідроксиметил-9-оксо(11P)-індолізіно-[1,2-b]хінолін-7-іл)-β-гідрокси-пропіонова кислота

Цю сполуку одержують аналогічно способу, що описаний у Прикладі 4, за винятком того, що замість 5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно [3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діону використовують 5,12-діетил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон. Бажану сполуку одержують у вигляді твердого тіла трохи не зовсім білого кольору з т. п. 238 - 239°C

NMR-¹H(DMSO): 0.82(t, 3H); 1.35(t, 3H); 2.01(m, 2H); 2.85(d, 2H); 3.18(d,2H); 3.22(q, 2H); 4.81(s, 2H); 5.00(se, 1H); 5.24(s, 2H); 5.78(se, 1H); 7.38(s, 1H); 7.77(t, 1H); 7.86(t, 1H); 8.18(d, 1H); 8.28(d, 1H); 12.10(se, 1H).

NMR C¹³(DMSO): 8.12; 14.15; 22.41; 34.78; 46.74; 49.65; 55.71; 76.51; 100.04; 124.22; 126.63; 127.48; 128.12; 128.21; 129.94; 130.02; 143.10; 11; 148.69; 152.62; 156.03; 161.22; 172.22.

Приклад 11:

8-етил-2,3,8,9-тетрагідро-8-гідрокси-10Н-[1,4]діоксина[2,3-g]оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-10,13(15Н)-діон

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

Воду азеотропно переганяють протягом однієї ночі за допомогою приладу Dean Stark із суміші 2-хлоро-4-пропіонілпіридину(10г, 59мМ), яку одержують згідно з [Lamattina J. L. Heterocyclic Chem. 20, p. 553(1983)], етиленгліколю, р-толуолсульфокислоти(250мг) у толуолі(150мл). Далі розчинник видаляють при зменшеному тиску, кислоту нейтралізують за допомогою насиченого водного бікарбонату(100мл) і продукт екстрагують, використовуючи ефір. Комбіновані ефіризовані екстракти промивають сольовим розчином, висушують на сульфаті натрію та випарюють, що веде до одержання 13,3г(96%) неочищеного продукту, захищеного карбоніловою групою, який приводять до стану флегми за допомогою 3 еквівалентів метоксиду натрію у ацетонітрилі до закінчення реакції, що контролюється за допомогою тонкошарової хроматографії: SiO₂ tert-бутил метилоксид/гексан (ТБМО/ГК) 50/50. Далі розчин ацетонітрилу фільтрують та випарюють. Осад відновлюють у ефірі, промивають водою та сольовим розчином, висушують на сульфаті натрію та випарюють, що веде до одержання олії коричневого кольору, яку переганяють при температурі 70 - 75°C і тиску 0,04мбар; 10,7г(загальне повернення 81%) продукту(F) відновлюють у вигляді прозорої рідини.

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

tert-бутиллітій(1,7М у пентані, 100мл, 170мМ) додають крапля за краплею за допомогою піпетки до розчину бромметилілену(13мл, 85мМ) у безводному тетрагідрофурані(300мл) при температурі -78°C у атмосфері аргону. Одержаний осад білого кольору перемішують при температурі -78°C протягом однієї години, далі додають 2-етил-2-(2-метокси-4-піридил)-1,3-діоксолан(10г, 44,8мМ) та реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин при температурі -78°C, 1 годину при 0°C та 1 годину при температурі навколишнього середовища. Після другого охолодження до -78°C додають безводний N,N-диметилформамід(100мМ) та реакційну суміш витримують з метою повторного нагріву до температури навколишнього середовища, а далі перемішують протягом 16 годин, після чого аналізують за допомогою тонкошарової хроматографії SiO₂, tert-бутил метилоксид/гексан(ТБМО/ГК) 50/50 з повною витратою початкової сполуки. Реакцію припиняють за допомогою насиченого хлориду амонію та реакційну суміш

екстрагують діетиловим ефіром(200мл, 50мл, 50мл). Комбіновані екстракти висушують на сульфаті натрію та випарюють для одержання олії жовтого кольору, яку очищають за допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, ТБМО/ГК: 0/100 до 5/95 для вимивання похідних мезітилену, потім 20/80 до 50/50 для вимивання продукту) для одержання проміжного альдегіду(7г). Зазначений альдегід розчинюють у метанолі(100мл) та обробляють борогідридом натрію(5г, 132мМ) і одержану суміш перемішують до повної витрати проміжного альдегіду(приблизно 1 годину) шляхом аналітичного визначення за допомогою тонкошарової хроматографії. Потім розчинник випарюють, осад відновлюють у ефірі, промивають водою та сольовим розчином, висушують, а розчинник випарюють. За допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, ТБМО/ГК 10/90 до 50/50) осаду одержують 7г(загальне повернення 62%) продукту(G) у вигляді олії жовтого кольору.

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

Розчин 2-етил-2-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил)-1,3-діоксолану(7г, 30мМ) та хлористого бензилу(5мл, 45мМ) у безводному тетрагідрофурані(150мл) крапля за краплею додають до суспензії гідриду натрію(80% у мінеральній олії, 1,85г, 61мМ) у безводному тетрагідрофурані(100мл) та реакційну суміш підтримують у стані флегми протягом 16 годин. Далі реакційну суміш витримують з метою охолодження до температури навколишнього середовища, після чого реакцію припиняють за допомогою води(50мл) та реакційну суміш концентрують при зменшеному тиску. Осад розчинюють у діетиловому ефіру(150мл) та промивають водою і сольовим розчином, висушують і випарюють. Очищення за допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, ТБМО/ГК; від 5/95 до 20/80) веде до одержання 9г(87%) продукту, захищеного бензилом(H), у вигляді прозорої олії.

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

2-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-2-етил-1,3-діоксолан(9г, 27мМ) обробляють трифтороцтовою кислотою(10мл) та водою(5мл) у теплової бані при температурі 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують при зменшеному тиску і залишкові сліди кислоти нейтралізують через додавання насиченого водного бікарбонату натрію. Подальше екстрагування ефіром виконують за допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, ТБМО/ГК; 10/90) для одержання 5,5г(70%) продукту(I).

11e tert-бутил β-етил-β-гідрокси-γ-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил) пропіонат

tert-бутил бромацетат(13мл, 80мМ) крапля за краплею додають до суспензії цинку(5,3г, 80мМ, активованого через оброблення 6N HCl протягом 10 секунд, а далі послідовно промивають водою до одержання нейтрального pH, ацетоном та діетиловим ефіром) у безводному тетрафурані(60мл) за умовами флегми. Реакційне середовище витримують за умовами флегми ще 10 хвилин, після чого припиняють додавання. Додають розчин 1-(3-бензилоксиметил-2-метокси-4-піридил)-пропан-1-ону(5,8г, 20мМ) у безводному тетрафурані та реакційну суміш перемішують у стані флегми протягом ще однієї години. Реакцію припиняють при 0°C за допомогою насиченого водного хлориду амонію(100мл) та реакційну суміш екстрагують діетиловим ефіром. Комбіновані екстракти висушують на сульфаті натрію та випарюють, одержуючи при цьому олію жовтого кольору, яку очищають за допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, ТБМО/ГК; 5/95 до 10/90), для одержання tert-бутилового ефіру(J) (7г, 95%) у вигляді прозорої олії.

11ж tert-бутил β-етил-β-гідрокси-γ-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил) пропіонат

tert-бутил β-етил-β-гідрокси-γ-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил)пропіонат(1г, 2,5мМ) гідрогенізують при атмосферному тиску і температурі навколишнього середовища, використовуючи 5% паладію на активованому вугіллі як каталізатор(50мг) та чистий етанол як розчинник(10мл). Одразу ж після закінчення реакції(6 годин) каталізатор відділяють через фільтрацію, а розчинник випарюють, що веде до одержання 0,7г(90%) продукту(K) достатньої чистоти для подальшого реакційного використання для синтезу.

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

tert-бутил β-етил-β-гідрокси-γ-(3-гідроксиметил-2-метокси-4-піридил)пропіонат(8,8г, 28мМ) обробляють трифтороцтовою кислотою(30мл) протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища. Летючі компоненти випарюють, а залишок очищають за допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH; 100/0 до 98/2) для одержання прозорої олії, яка після оброблення толуолом дає 5,9г продукту(L) у вигляді кристалів білого кольору з т. п. 97°C.

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

1N соляну кислоту(20мл) та 5-етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-9-метокси-оксепіно[3,4-с] піридин-3(4H)-он(0,5г, 2,1мМ) нагрівають до стану флегми протягом 9 годин. Реакційну суміш концентрують під тиском і осад знову висушують через дворазове додавання і випарювання толуолу, далі витримують протягом усієї ночі при зменшеному тиску у присутності пентоксида фосфору. Одержану олію розчинюють у безводному ацетонітрилі(5мл) і перемішують у атмосфері аргону протягом 24 годин. Осад фільтрують та висушують, що веде до одержання 0,23г(49%) твердого тіла білого кольору(M) з т. п. 118 - 119°C.

11к 6,7-етилендіокси-2-йодо-3-хінолін-метанол(N)

Використовують процедури, що описані у [Meth-Cohn et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, p., 1520(1981), Meth-Cohn et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, p. 2509(1981); i Nakasimhan et al., J. Am. Chem. Soc. 112, p. 4431(1990)]. 3,4-етилендіоксиацетанілід(22г, 113мМ) додають до реактиву Вілсмейера(Vilsmeyer), одержаному через додавання краплі за краплею оксихлориду фосфору(71мл, 0,77мМ) до безводного диметилформаміду(23мл, 0,28мМ), охолоджують у бані з льодовою водою протягом 0,5 години у атмосфері аргону. Одержану суміш нагрівають до 75°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш додають до суміші льоду та води(300мл) та екстрагують за допомогою дихлорметану(5 x 200мл). Комбіновані органічні екстракти висушують на сульфаті натрію, фільтрують і концентрують. Твердий осад розміщують у суспензії у

дихлорметані(20мл), фільтрують та висушують при зменшеному тиску, що веде до одержання 10г(35%) 2-хлоро-6,7-етилендіоксихінолін-3-карбалдегіду у вигляді твердого тіла жовтого кольору з т. п. 222 - 224°C. Цю проміжну речовину обробляють йодидом натрію(30г, 0,2мМ) та концентрованою соляною кислотою(1,5мл) у ацетонітрилі у стані флегми(150мл) протягом 24 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища розчинник видаляють при зменшеному тиску та залишок відновлюють у 50% водному тетрагідрофурані(200мл), фільтрують, промивають тетрагідрофураном і висушують при зменшеному тиску, що веде до одержання 12г 6,7-діоксиетилен-2-йодохінолін-3-карбалдегіду у вигляді твердого тіла жовтого кольору з т. п. 155 - 157°C. Вищенаведену проміжну сполуку обробляють борогідридом натрію(2г, 52мМ) у метанолі(200мл) при температурі навколишнього середовища протягом 0,5 години. Розчинник видаляють при зменшеному тиску, а залишок відновлюють у воді та фільтрують. Одержане тверде тіло висушують при зменшеному тиску у присутності пентоксиду фосфору для одержання 11г 6,7-етилендіокси-2-йодохінолін-3-іл-метанолу у вигляді твердого тіла жовтого кольору з т. п. 178 - 180°C.

11л 5-етил-8-(6,7-діоксиетилен-2-йодо-3-хінолінметил)-1,5-дигідро-5-гідрокси-оксепіно[3,4-с]піридин-3,9(4Н,8Н)-діон(О)

Діетил азодикарбоксилат(570мкл, 3,6мМ) крапля за краплею додають протягом більше 5 хвилин до розчину 5-етил-1,5-дигідро-5-гідрокси-оксепіно[3,4-с]піридин-3,9(4Н, 8Н)-діону(400мг, 1,79мМ), сполуки, одержаної на попередньому етапі 11к(770мг, 2,23мМ) та трифенілфосфіну(934мг, 3,58мМ) у суміші безводного ТГФ/ДМСО(при об'ємному співвідношенні 8 : 1,45мл) та одержану суміш перемішують у атмосфері аргону при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Далі реакційну суміш концентрують при зменшеному тиску і осад розчиняють у хлороформі(100мл). Одержаний розчин промивають сольовим розчином(4 x 50мл), висушують на сульфаті натрію та випарюють. Осад очищають за допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH; 99/1 до 98/2), одержуючи 650мг(66%) продукту(О) у вигляді твердого тіла білого кольору з т. п. 165 - 167°C.

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

5-етил-8-(6,7-етилендіокси-2-йодохінолін-3-іл)метил-4,5-дигідро-5-гідрокси-(1Н,3Н)оксепіно[3,4-с]піридин-3-діон(600мг, 1,1мМ), бромід тетрабутиламонію(352г, 1,1мМ), ацетат натрію(359мг, 4,4мМ) і ацетат паладію II(98мг, 0,43мМ) розчиняють у безводному ацетонітрилі(40мл) та нагрівають до 90°C у атмосфері аргону протягом 16 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища із розчину червонуватого кольору видаляють осад білого кольору. Цей осад фільтрують та висушують при зменшеному тиску. Неочищений продукт кладуть у суспензію у воді, фільтрують та висушують при зменшеному тиску на пентоксиді фосфору, одержуючи 250мг бажаної сполуки у вигляді твердого тіла ясножовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.91(t, 3H); 1.87(ra, 2H); 3.08(d, 1H); 3.51(d, 1H); 4.45(8,2H); 5.19(s, 2H); 5.47(dd, 2H); 6.02(se, 1H); 7.33(s, 1H); 7.54(s, 1H); 7.55(s, 1H); 8.43(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.43; 36.47; 42.54; 50.52; 61.43; 64.43(2C); 73.31; 99.07; 112.27; 113.14; 122.00; 124.24; 128.18; 129.74; 144.59; 145.01; 145.33; 147.63; 150.88; 155.88; 159.23; 172.07.

Приклад 12:

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

12а (6-бензилокси-2-йодо-3-хінолін) метанол

Цю сполуку готують способом, аналогічним способу, що застосований на етапі 11к Прикладу 11, але замість 3,4-етилендіоксиацетаніліду використовують 4-бензилоксиацетанілід. Очищення за допомогою колончатої хроматографії на силікагелі та використання дихлорметану як елюенту потрібно для видалення(8% повернення) з достатньою чистотою проміжного 6-бензилокси-2-хлорхінолін-3-карбалдегіду з т. п. 180 - 182°C. Далі, обмін подальшого відновлення галогену до борогідриду натрію веде до одержання(6-бензилокси-2-йодохінолін-3-іл)метанолу з т. п. 147 - 149°C.

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

Цю сполуку одержують, способом, аналогічним способу, що застосований на етапі 11к Прикладу 11, але замість 6,7-етилендіокси-2-йодохінолін-3-іл)-метанолу використовують(6-бензилокси-2-йодохінолін-3-іл)метанол. Ця сполука має вигляд твердого тіла білого кольору з т. п. 197 - 199°C.

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

Цю сполуку готують способом, аналогічним способу, що застосований на етапі 11к Прикладу 11, але замість 5-етил-8-(6,7-етилендіокси-2-йодохінолін-3-іл)метил-4,5дигідро-5-гідрокси-(1Н, 3Н)оксепіно[3,4-с]піридин-3-діону використовують 8-(6-бензилокси-2-йодо-3-хінолінметил)-1,5-дигідрокси-5-етил-5-гідрокси-оксепіно[3,4-с]піридин-3,9(4Н, 8Н)-діон. Бажана сполука має вигляд твердого тіла ясножовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.90(t, 3H); 1.85(m, 2H); 3.08(d, 1H); 3.50(d, 1H); 5.25(s, 2H); 5.30(s, 2H); 5.50(dd, 2H); 6.05(s, 1H); 7.30 - 7.70(m, 8H); 8.10(d, 1H); 8.55(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.43; 36.48; 38.28; 50.65; 61.42; 70.00; 73.32; 99.05; 107.71; 122.05; 123.42; 128.18; 128.26; 128.70; 129.40; 130.19; 130.48; 130.63; 136.65; 144.18; 144.90; 150.53; 155.91; 157.31; 159.24; 172.06.

Приклад 13

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

Цю сполуку готують способом, аналогічним способу, що застосований у Прикладі 4, але замість 5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діону використовують 10-бензилокси-5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон. Зазначена сполука має вигляд твердого тіла жовтого кольору, т. п. 171 - 173°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.80(t, 3H); 2.00(m, 2H); 2.85(d, 1H); 3.15(d, 1H); 4.80(s, 2H); 5.25(s, 2H); 5.30(s, 2H); 5.75(se, 1H); 7.30(s, 1H); 7.35 - 7.70(m, 7H); 8.10(d, 1H); 8.55(s, 1H).

NMR-¹³C(DMSO): 8.11; 34.75; 46.68; 50.35; 55.70; 69.97; 76.51; 99.45; 107.78; 123.28; 127.64; 128.18(2C); 128.26; 128.70(2C); 129.33; 130.17; 130.47; 130.57; 136.69; 142.79; 144.17; 150.93; 156.03; 157.19; 161.20.

Приклад 14

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

10-бензилокси-5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон(370г, 0,79ММ) обробляють воднем при атмосферному тиску та температурі навколишнього середовища, використовуючи 10% паладію на активованому вугіллі як каталізатор(60мг) і трифтороцтову кислоту як розчинник(15мл). Одразу ж після закінчення реакції(16 годин) до реакційної суміші додають дихлорметан(50мл) і метанол(50мл), каталізатор відфільтровують, а летючі компоненти випарюють при зменшеному тиску, що дозволяє одержати бажану сполуку у неочищеній формі, яка містить сліди трифтороцтової кислоти. Зазначені сліди видаляють через сумісну перегонку за допомогою 1,4-діоксану. Одержаний продукт становить собою тверде тіло оранжевого кольору з т. п. 150°C(d), який має чистоту, достатню для подальшого реакційного використання.

NMR-¹H(DMSO): 0.89(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.02(d, 1H); 3.45(d, 1H); 5.19(s, 2H); 5.37(d, 1H); 5.50(d, 1H); 5.98(se, 1H); 7.26(s, 1H); 7.31(s, 1H); 7.40(d, 1H); 8.00(d, 1H); 8.42(s, 1H); 10.32(s, 1H).

NMR-¹³C(DMSO): 8.47; 36.50; 42.61; 50.57; 61.46; 73.35; 98.84; 109.02; 121.83; 123.18; 129.50; 129.85; 130.12; 130.80; 143.39; 145.10; 149.69; 155.97; 156.82; 159.30; 172.11.

Приклад 15

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

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

Суспензію 10-бензилокси-5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діону(260г, 0,69ММ) у оцтовій кислоті(15мл) обробляють 37% водного формальдегіду(500мл) і 40% водного диметиламіну(500мл) та одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрують до сухості, а залишок очищають за допомогою колончатого хроматографії(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH:100/0 до 90/10), з подальшою кристалізацією за допомогою ацетонітрилу, одержуючи 102мг бажаної сполуки.

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

Розведену соляну кислоту(1Н) крапля за краплею додають до суспензії 11-(диметиламіно)метил-5-етил-4,5дигідро-5,10-дигідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діону(102мг) у воді до повного розчинення. Воду випарюють при зменшеному тиску, а залишок кладуть у суспензію у ацетонітрил(5мл) та фільтрують, одержуючи 103мг бажаної солі, т. п. 248°C(d).

NMR-¹H(DMSO): 0.88(t, 3H); 1.85(m, 2H); 2.84(s, 6H); 3.08(d, 1H); 3.5(d, 1H); 4.73(s, 2H); 5.47(dd, 2H); 7.33(s, 1H); 7.38(s, 1H); 7.72(d, 1H); 8.19(d, 1H); 8.99(s, 1H); 9.92(se, 1H); 11.45(s, 1H)

NMR-¹³C(DMSO): 8.46; 34.36; 42.44(3C); 50.61(2C); 61.42; 73.35; 99.19; 108.63; 122.21; 122.36; 126.86; 129.13; 130.61; 133.09; 143.53; 144.70; 149.76; 155.98; 157.17; 159.27; 172.06.

Приклад 16:

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

Цю сполуку одержують із 3-фторо-4-метоксианіліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.89(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.08(d, 1H); 3.49(d, 1H); 4.00(s, 3H); 5.25(s, 2H); 5.39(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.00(s, 1H); 7.32(s, 1H); 7.72(d, 1H); 7.91(d, 1H); 8.58(s, 1H).

NMR-¹³C(DMSO): 8.43; 36.48; 42.51; 50.68; 56.60; 61.42; 73.29; 99.25; 108.68; 113.52; 122.23; 126.33; 129.99; 130.30; 143.79; 144.70; 148.42; 151.18; 153.19; 155.81; 159.20; 172.06.

IR(KBr): 1259; 1503; 1602; 1737.

Приклад 17:

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

Цю сполуку одержують із 3-хлоро-4-метоксианіліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.85(q, 2H); 2.55(s, 3H); 3.07(d, 1H); 3.45(d, 1H); 5.25(s, 2H); 5.39(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.05(s, 1H); 7.39(s, 1H); 8.10(s, 1H); 8.20(s, 1H); 8.60(s, 1H).

NMR-¹³C(DMSO): 8.43; 20.20; 36.47; 42.49; 50.67; 61.41; 73.28; 99.87; 122.82; 126.98; 127.99; 129.60; 130.53; 131.08; 135.64; 136.56; 144.39; 147.11; 153.10; 155.85; 159.18; 172.03.

IR(KBr): 1208; 1479; 1606; 1656; 1724.

Приклад 18:

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

Цю сполуку одержують із 3,4-дифтороаніліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.07(d, 1H); 3.47(d, 1H); 5.25(s, 2H); 5.39(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.05(s, 1H); 7.39(s, 1H); 8.15(q, 1H); 8.25(q, 1H); 8.68(q, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.41; 36.45; 42.48; 50.68; 61.40; 73.25; 99.92; 114.14; 115.42; 115.58; 122.96; 125.52; 130.56; 131.46; 144.21; 145.25; 142.36; 153.41; 155.85; 159.15; 172.00

IR(KBr): 1266; 1512; 1581; 1618; 1751.

Приклад 19:

7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-9Н,11Н-[1,3]діоксоло[4,5-*g*]оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-9,12(14Н)-діон

Цю сполуку одержують із 3,4-метилендіоксианіліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло бежевого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.07(d, 1H); 3.45(d, 1H); 5.20(s, 2H); 5.39(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.00(s, 1H); 6.30(s, 1H); 7.30(s, 1H); 7.49(d, 2H); 8.45(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.43; 36.49; 42.56; 50.58; 61.42; 73.31; 98.87; 102.75; 103.33; 104.92; 121.76; 125.74; 128.59; 130.33; 145.08; 146.69; 148.78; 150.19; 151.49; 155.90; 159.24; 172.08.

IR(KBr): 1248; 1459; 1606; 1731

Приклад 20:

9-хлоро-5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-10-метокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон

Цю сполуку одержують із 3-хлоро-4-метоксианіліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло білого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.07(d, 1H); 3.45(d, 1H); 4.01(s, 3H); 5.22(s, 2H); 5.39(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.02(s, 1H); 7.31(s, 1H); 7.68(s, 1H); 8.20(s, 1H); 8.55(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.82; 36.27; 42.30; 50.48; 56.69; 61.23; 73.08; 99.16; 107.44; 122.16; 127.12; 128.12; 128.25; 130.02; 130.53; 143.29; 144.37; 151.12; 153.29; 155.71; 158.98; 171.84.

IR(KBr): 1056; 1256; 1483; 1592; 1657; 1747

Приклад 21:

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

Цю сполуку одержують із 4-метоксианіліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.07(d, 1H); 3.45(d, 1H); 3.95(s, 3H); 5.28(s, 2H); 5.40(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.00(s, 1H); 7.38(s, 1H); 7.51(d, 2H); 8.07(d, 1H); 8.55(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.45; 36.48; 42.51; 50.64; 55.92; 61.42; 73.33; 93.01; 106.49; 122.02; 123.19; 129.59; 130.20; 130.43; 144.17; 144.94; 150.40; 155.92; 158.31; 159.26; 172.07.

IR(KBr): 1251; 1604; 1655; 1735

Приклад 22:

9,11-дихлоро-5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон

Цю сполуку одержують із 3,5-дихлороаніліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.07(d, 1H); 3.45(d, 1H); 5.30(s, 2H); 5.41(d, 1H); 5.55(d, 1H); 6.08(s, 1H); 7.41(s, 1H); 8.05(s, 1H); 8.21(s, 1H); 8.91(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.35; 36.45; 42.51; 51.03; 61.39; 73.25; 100.62; 123.55; 124.63; 127.60; 128.08; 128.56; 132.06; 132.19; 134.53; 143.77; 148.80; 154.88; 155.82; 159.13; 171.98.

IR(KBr): 1064; 1275; 1586; 1651; 1743.

Приклад 23:

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

Цю сполуку одержують із 3-фторо-4-метиланіліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.89(t, 3H); 1.85(q, 2H); 2.49(s, 3H); 3.08(d, 1H); 3.49(d, 1H); 5.21(s, 2H); 5.39(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.05(s, 1H); 7.39(s, 1H); 7.87(d, 1H); 8.05(d, 1H); 8.61(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.40; 15.14; 36.45; 42.52; 50.60; 61.41; 73.28; 99.71; 112.00; 122.66; 125.38; 127.66; 129.59; 130.28; 144.49; 147.88; 152.88; 155.85; 159.18; 162.25; 172.02.

IR(KBr): 1054; 1580; 1651; 1760.

Приклад 24:

5-етил-10-фторо-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон

Цю сполуку одержують із 4-фтороаніліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло білого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.07(d, 1H); 3.45(d, 1H); 5.29(s, 2H); 5.39(d, 1H); 5.55(d, 1H); 6.30(s, 1H); 7.39(s, 1H); 7.80(q, 1H); 7.99(q, 1H); 8.23(q, 1H); 8.68(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.40; 36.46; 42.48; 50.66; 61.41; 73.31; 99.68; 111.83; 122.75; 128.93; 130.93; 131.22; 131.93; 144.46; 145.27; 152.60; 155.89; 159.21; 172.04.

IR(KBr): 1209; 1589; 1659; 1739

Приклад 25:

10-хлоро-5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-*b*]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон

Цю сполуку одержують із 4-хлороаніліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.07(d, 1H); 3.47(d, 1H); 5.251(s, 2H); 5.39(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.05(s, 1H); 7.39(s, 1H); 7.89(d, 1H); 8.19(d, 1H); 8.29(s, 1H); 8.67(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.40; 36.46; 42.48; 50.70; 61.42; 73.31; 100.00; 122.96; 1127.31' 127.42; 128.87; 131.11; 132.12; 144.34; 146.53; 153.38; 155.88; 159.20; 172.04

IR(KBr): 1069; 1483; 1606; 1741.

Приклад 26:

10-хлоро-5-етил-9-фторо-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон

Цю сполуку одержують із 4-хлоро-3-фтороаніліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 11, етапи к, л та м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.85(q, 2H); 3.07(d, 1H); 3.45(d, 1H); 5.25(s, 2H); 5.39(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.05(s, 1H); 7.40(s, 1H); 8.20(d, 1H); 8.40(d, 1H); 8.68(s, 1H)

NMR-C¹³(DMSO): 8.38; 36.47; 42.58; 50.71; 61.40; 73.26; 99.99; 133.59; 123.09; 124.28; 127.74; 130.64; 131.31; 144.13; 145.08; 153.57; 154.13; 155.84; 156.61; 159.14; 172.00.

IR(KBr): 1488; 1583; 1655; 1743.

Приклад 27:

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

Цю сполуку одержують із морфоліну згідно з методом, який описаний у Прикладі 15а. Одержують тверде тіло білого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.85(t, 3H); 1.87(q, 2H); 2.53(s, 4H); 3.03(d, 1H); 3.45(d, 1H); 3.57(s, 4H); 4.02(s, 2H); 5.01(s, 2H); 5.38(d, 1H); 5.52(d, 1H); 6.0(se, 1H); 7.30(s, 1H); 7.42(d, 1H); 7.95(d, 1H); 8.82(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.45; 3.49; 42.58; 53.04; 61.44; 66.33; 73.33; 98.81; 113.78; 121.81; 122.74; 126.80; 129.05; 129.91; 143.72; 145.07; 149.24; 155.06; 156.92; 159.28; 172.08.

IR(KBr): 1515; 1595; 1654; 1736.

Приклад 28:

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

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

[Цей продукт одержують згідно з Sugawara T., Toyoda T., Adachi M., Saskura K., J. Am. Chem. Soc, 100(1978), р. 4842 – 4852]. Розчин 3-фторо-4-метокси-аніліну(20г, 142мМ) у безводному дихлорметані(200мл) в атмосфері аргону і температурі 0°C крапля за краплею додають до трихлориду бору(1М у гептані, 156мл, 156мМ). Одержану таким чином суспензію рожевого кольору перемішують протягом 5 хвилин. Далі малими порціями крапля за краплею додають пропіонітрил(33мл, 420мМ), а потім трихлорид алюмінію(20,9г, 156мМ). Реакційну суміш нагрівають до стану флегми протягом 3 годин, охолоджують при 0°C, гідролізують через обережне додавання 2N соляної кислоти(100мл), далі доводять до стану флегми протягом 45 хвилин. Після охолодження до 0°C одержують осад, який далі фільтрують, промивають за допомогою дихлорметану, далі відновлюють у воді(300мл). Підвищують основність водної фази до лужного рН, екстрагують за допомогою дихлорметану, а далі етилацетату. Органічну фазу висушують(MgSO₄), далі випарюють та одержують неочищений продукт, який очищають за допомогою колончастої хроматографії(SiO₂, AcOEt/H₂O: 1/99 до 20/80). Одержують 15,3г твердого тіла жовтого кольору.

NMR-¹H(CDCl₃): 1.20(t, 3H); 2.92(q, 2H); 3.83(s, 3H); 6.2(s, 2H); 6.40(d, 2H); 7.32(d, 2H).

IR(KBr): 857; 1148; 1240; 1561; 1583; 1662.

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

Розчин 5-фторо-4-метокси-2-пропіоніланіліну(15,3г, 77,5мМ) та триетиламіну(13,9мл, 100мМ) у безводному ацетонітрилі(110мл) у атмосфері аргону та температурі 0°C крапля за краплею додають до розчину хлориду етилмалонілу(12,9мл, 100мМ) у безводному ацетонітрилі(30мл). Реакційне середовище витримують доки її температура не досягне температури навколишнього середовища, додають розчин етилату натрію(одержаному з 1,8г, 78мм натрію у 80мл етанолу), далі перемішують протягом 12 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш наливають у льодову воду(100мл) та перемішують протягом 2 годин, далі осад фільтрують і промивають водою, етанолом і ефіром. Одержують 19,4г твердого тіла білого кольору.

NMR-¹H(CDCl₃): 1.25(m, 6H); 2.78(q, 2H); 3.92(s, 3H); 4.30(q, 2H); 7.15(d, 2H); 7.40(d, 2H); 11.93(s, 1H).

IR(KBr): 786; 1083; 1410; 1521; 1644; 1725.

28в Етил 2-хлоро-4-етил-7-фторо-6-метокси-3-хінолінкарбоксилат

Суспензію етил-4-етил-7-фторо-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату(19,4г, 0,066М) у хлористому фосфорилі(243мл) доводять до стану флегми протягом 6 годин. Хлористий фосфорил дистилують. Реакційну суміш наливають у льодову воду. З метою зробити її розчинною відновлюють за допомогою дихлорметану. Органічну фазу промивають водою, а потім насиченим розчином хлористого натрію. Органічну фазу висушують на сульфаті магнію і розчинник випарюють. Залишок суспендують у ефірі та відфільтровують неперетворений вихідний продукт(4г). Фільтрат випарюють і залишок очищають за допомогою колончастої хроматографії(SiO₂, AcOEt/H₂O: 5/95 до 20/80). Одержують 10,9г твердого тіла білого кольору.

NMR-¹H(CDCl₃): 1.30(t, 3H); 1.39(t, 3H); 3.08(g, 2H); 4.09(s, 3H); 4.49(g, 2H); 7.64(d, 2H); 7.86(d, 2H)

IR(KBr): 865; 1016; 1082; 1190; 1224; 1253; 1272; 1508; 1571; 1732

28г 2-хлоро-4-етил-7-фторо-6-метокси-3-хінолінметанол

Розчин етил 2-хлоро-4-етил-7-фторо-6-метокси-3-хінолінкарбоксилату(10,8г, 35мМ) у безводному дихлорметані(200мл) крапля за краплею обробляють гібридом діізобутилалюмінію(1М у дихлорметані, 65мл, 65мМ) при температурі навколишнього середовища та у інертній атмосфері, далі нагрівають до 40°C протягом 4 годин. Охолоджують до 0°C, обережно додають 20% водний розчин сегнетової солі та дихлорметан(200мл) і перемішують протягом 1 години. Декантують, промивають тричі водою, висушують органічну фазу на сульфаті магнію і випарюють розчинник. Осад очищають за допомогою колончатої хроматографії(SiO₂, AcOEt/H₂O: 5/95 до 50/50). Одержують 6г твердого тіла білого кольору.

NMR-¹H(CDCl₃): 1.28(1, 3H); 3.25(q, 2H); 4.04(s, 3H); 4.77(d, 2H); 5.27(t, 1H); 7.55(d, 2H); 7.73(d, 2H).

IR(KBr): 840; 864; 1023; 1232; 1267; 1317; 1444; 1511; 1569.

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

2-хлоро-4-етил-7-фторо-6-метокси-3-хінолінметанол зв'язують із сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, описаною у Прикладі 11, етап 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 275°C.

NMR-¹H(CF₃COOD): 1.07(m, 3H); 1.62(m, 3H); 2.27(m, 2H); 3.44(d, 1H); 3.54(m, 2H); 3.91(d, 1H); 4.25(s, 3H); 5.60(d, 1H); 5.74(s, 2H); 5.98(d, 1H); 7.85(m, 1H); 8.16(m, 1H); 8.31(s, 1H).

NMR-C¹³(CF₃COOD): 9.03; 14.20; 26.68; 38.77; 43.98; 53.79; 58.27; 64.73; 77.93; 106.85; 109.24; 110.15; 128.99; 129.20; 131.61; 137.32; 141.23; 144.13; 154.79; 158.32; 160.25; 160.81; 179.30.

IR(KBr): 1013; 1068; 1265; 1466; 1514; 1601; 1655; 1748.

Приклад 29:

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

У процедурах, що описані у прикладах 28б, 28в і 28г, використовують 2-ацетиланілін, одержуючи при цьому 2-хлоро-4-метил-3 хінолінметанол.

Останній зв'язують із сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, описаною у Прикладі 11, етап 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 260°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.87(t, 3H); 1.87(q, 2H); 2.78(s, 3H); 2.80(d, 1H); 3.55(d, 1H); 5.27(s, 2H); 5.42(d, 1H); 5.52(d, 1H); 6.04(s, 1H); 7.39(s, 1H); 7.75(t, 1H); 7.88(t, 1H); 8.13(d, 1H); 8.25(d, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.23; 36.26; 42.36; 62.00; 73.11; 78.65; 79.13; 79.25; 99.52; 122.36; 124.30; 127.67; 129.54; 129.55; 129.56; 140.11; 145.06; 148.07; 152.00; 155.79; 159.09; 171.89.

IR(KBr): 1649; 1751; 3404.

Приклад 30:

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

30а 5-хлоро-2-хлороацетил-4-метоксианілін

Цей продукт одержують згідно з [Sugasawa T., Toyoda T., Adachi M., Sasakura K., J. Am. Chem. Soc. 100(1978), р. 4842 - 4852]. Молярний розчин трихлориду бору у гексані(164мл, 164мМ), хлороацетонітрил(11,4мл, 180мМ) і молярний розчин хлористого діетилалюмінію у гексані(164мл, 164мМ) крапля за краплею додають послідовно до розчину 3-хлоро-4-метокси-аніліну(23,6г, 150мМ) у інертній атмосфері при 0°C. Реакційне середовище нагрівають до стану флегми протягом 1 години, далі охолоджують до 0°C, гідролізують через обережне додавання 2N соляної кислоти(90мл), далі витримують у стані флегми протягом 1 години. Знову охолоджують та додають концентрований розчин бікарбонату натрію до одержання величини рН, що дорівнює 14. Зазначений розчин екстрагують етилацетатом; органічну фазу промивають водою, а потім солоною водою. Висушують на сульфаті магнію, фільтрують та випарюють при зменшеному тиску. Залишок відновлюють у ізопентані, декантують, далі відновлюють те, що є нерозчинним, у мінімальній кількості ізопропілового ефіру і додають ізопентан для осадження продукту. Фільтрують і висушують у вакуумі. Одержують 17,26г твердого тіла коричневого кольору.

NMR-¹H(CDCl₃): 3.82(s, 3H); 4.60(з, 2H); 6.11(s, 2H); 6.78(s, 1H); 7.11(s, 1H).

30б Етил 7-хлоро-4-хлорометил-2-гідрокси-6-метокси-3-хінолін-карбоксилат

Хлористий етилмалоніл(17мл, 131мМ) крапля за краплею додають до розчину 5-хлоро-2-хлороацетил-4-метоксианіліну(17г, 73мМ) і триетиламіну(18,5мл, 131мМ) у ангідриді ацетонітрилу(310мл) у атмосфері аргону при 0°C. Перемішують протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, далі при 0°C крапля за краплею додають розчин етанолату натрію у етанолі(одержаному із 1,88г, 80мм натрію у 90мл етанолу). Перемішують протягом 12 годин при температурі навколишнього середовища. Додають 300мл води, перемішують ще 20 хвилин. Осад фільтрують, промивають водою, етанолом і етиловим ефіром. Після сушіння у вакуумі одержують 16,7г твердого тіла жовтуватого кольору.

NMR-¹H(DMSO): 1.31(t,3H); 3.95(s, 3H); 4.36(q, 2H); 4.95(s, 2H); 7.46(s, 1H); 7.49(s, 1H).

30в Етил 2,7-хлоро-4-хлорометил-6-метокси-3-хінолін-карбоксилат

Суспензію етил 7-хлоро-4-хлорометил-2-гідрокси-6-метокси-3-хінолін карбоксилату(116,7г, 50мМ) у хлористому фосфорилі(100мл) доводять до стану флегми протягом 6 годин. Хлористий фосфорил дистильують. Залишок відновлюють у воді та перемішують протягом 30 хвилин. Осад фільтрують і промивають водою до нейтралізації. Осад відновлюють у дихлорметані за допомогою насиченого розчину хлористого натрію. Фільтрують на слої селіту і фільтрат декантують. Органічну фазу знову промивають насиченим розчином хлористого натрію. Висушують на сульфаті магнію та фільтрують і випарюють при зменшеному тиску. Одержують 15,88г олії коричневого кольору.

NMR-¹H(CDCl₃): 1.47(t, 3H); 4.08(t, 3H); 4.55(q, 2H); 4.87(s, 2H); 7.35(s, 1H); 8.09(s, 1H).

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

Суміш етил 2,7-хлоро-4-хлорометил-6-метокси-3-хінолін-карбоксилату(6,9г, 20мМ) і N-метилпіперазину(9мл, 80мМ) нагрівають до 60°C протягом 30 хвилин. Реакційну масу розчиняють у воді та екстрагують за допомогою етилацетату. Органічну фазу декантують і промивають водою. Висушують на сульфаті магнію, фільтрують та випарюють при зменшеному тиску. Відновлюють осад у воді, перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують, промивають водою та висушують у вакуумі. Очищають осад за допомогою колончастої хроматографії(SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂: 5/95 до 8/92). Одержують 6,7г твердого тіла бежевого кольору.

NMR-¹H(CDCl₃): 1.45(t, 3H); 2.28(s, 3H); 2.35 - 2.70(m, 8H); 3.86(s, 2H) 4.04(s, 3H); 4.48(q, 2H); 7.77(s, 1H); 8.05(s, 1H).

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

Етил 2,7-хлоро-6-метокси-4-(4-метилпіперазинометил)-3-хінолін-карбоксилат(6г, 14,5мМ) розчиняють у хлористому метилені(120мл). Повільно додають молярний розчин гідриду діізобутил алюмінію у хлористому метилені(60мл, 60мМ). Перемішують протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Повільно. наливають реакційну масу у 300мл 20% розчину сегнетової солі. Перемішують 1 годину; фільтрують на селіті; органічну фазу декантують, промивають насиченим розчином хлориду натрію. Висушують на сульфаті магнію, фільтрують та випарюють при зменшеному тиску. Тверде тіло відновлюють за допомогою ізопропилового есбіон. Фільтрують та висушують у вакуумі. Одержують 4,3г бажаної сполуки у вигляді твердого тіла жовтого кольору.

NMR-¹H(CDCl₃): 2.27(s, 3H); 2.30 - 2.80(m, 8H); 4.03(s, 3H); 4.08(s, 2H) 4.96(s, 2H); 5.95(s, 1H); 7.37(s, 1H); 8.05(s, 1H).

30е 9-хлоро-5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-(4-метилпіперазинометил)-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H, 13H)-діон

2,7-хлоро-6-метокси-4-(4-метилпіперазинометил)-3-хінолін-метанол зв'язують із сполукою(M), як це описано у Прикладі 11, етап 11к. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у описі етапу 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору, т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.87(t, 3H); 1.84(q, 2H); 2.53(s, 4H); 3.08(d, 1H); 3.47(d, 1H); 3.58(s, 4H); 4.06(s, 5H); 5.30(s, 2H); 5.42(q, 2H); 6.03(s, 1H); 7.31(s, 1H); 7.91(s, 1H); 8.16(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.42; 36.53; 50.65; 53.30; 56.67; 62.00; 66.50; 73.32; 99.31; 104.86; 122.32; 126.94; 126.70; 129.83; 130.44; 138.89; 144.22; 144.85; 151.05; 153.17; 155.92; 159.19; 172.06.

IR(KBr):862; 1063; 1116; 1248; 1595; 1655; 1744; 3449.

Приклад 31:

9-хлоро-5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-10-метокси-12-морфолінометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H, 13H)-діон

Використовуючи 3-хлоро-4-метоксианілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил-2,7-хлоро-6-метокси-4-хлорометил-3-хінолін-карбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, описаною у прикладі 30г, застосовуючи замість N-метилпіперазину морфолін, далі відновлюють розчин згідно з способом, що описаний у прикладі 30д у відповідному хінолінметанолі. Зазначену сполуку зв'язують із сполукою(M), як це описано у Прикладі 11, етап 11к. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло бежевого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.87(t, 3H); 1.84(q, 2H); 2.15(s, 3H); 2.32(s, 4H); 2.50(s, 4H); 3.08(d, 1H); 3.47(d, 1H); 4.06(s, 5H); 5.29(s, 2H); 5.46(q, 2H); 6.06(s, 1H); 7.31(s, 1H); 7.92(s, 1H); 8.17(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO):8.42; 36.51; 42.57; 45.93; 50.66; 52.83; 55.05; 56.09; 56.72; 61.44; 73.29; 99.30; 104.89; 122.32; 126.89; 127.63; 129.85; 130.16; 138.78; 144.18; 144.81; 151.03; 153.01; 155.10; 159.17; 172.07.

IR(KBr): 1055; 1252; 1596; 1655; 1747; 3449.

Приклад 32:

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

Використовуючи анілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2-хлоро-4-хлорометил-3-хінолін-карбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, яка описана у прикладі 30г, застосовуючи N-метил піперазин, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолінметанолі. Зазначену сполуку зв'язують із сполукою(M), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 260°C

NMR-¹H(DMSO): 0.86(t, 3H); 1.87(q, 2H); 2.14(s, 3H); 2.32 - 2.60(m, 8H); 3.05(d, 1H); 3.48(d, 1H); 4.09(q, 2H); 5.42(d, 1H); 5.52(d, 1H); 6.03(se, 1H); 7.40(s, 1H); 7.72(t, 1H); 7.85(t, 1H); 8.16(d, 1H); 8.45(d, 1H).

IR(KBr): 1652; 1735; 3424.

Приклад 33:

5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-12-піперидинометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4H, 13H)-діон

Використовуючи анілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2-хлоро-4-хлорометил-3-хінолін-карбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, яка описана у прикладі 30г, застосовуючи піперидин замість N-метил піперазину, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолінметанолі. Зазначену сполуку зв'язують із сполукою(M), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 260°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.86(t, 3H); 1.40(se, 2H); 1.48(se, 4H); 1.87(q, 2H); 2.50(s, 4H); 3.05(d, 1H); 3.48(d, 1H); 4.04(q, 2H); 5.33(s, 2H); 5.42(d, 1H); 5.51(d, 1H); 6.07(se, 1H); 7.75(t, 1H); 7.85(t, 1H); 8.15(d, 1H); 8.45(d, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.47; 23.50; 25.82; 36.50; 42.50; 50.68; 54.47; 58.00; 61.42; 73.35; 99.55; 122.61; 125.31; 127.58; 129.54; 129.55; 129.56; 129.57; 140.49; 144.95; 148.63; 152.41; 155.90; 159.23; 172.07.

IR(KBr): 1659; 1727; 3408.

Приклад 34:

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

Використовуючи анілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2-хлоро-4-хлорометил-3-хінолін-карбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, описаною у прикладі 30г, застосовуючи замість N-метилпіперазину морфолін, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолінметанолі. Зазначену сполуку зв'язують з сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 260°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.86(t,3H); 1.87(q, 2H); 3.05(d, 1H); 3.30(s, 4H); 3.49(d, 1H); 3.55(se, 4H); 4.10(q, 2H); 5.35(s, 2H); 5.40(d, 1H); 5.54(d, 1H); 6.04(s, 1H); 7.72(t, 1H); 7.85(t, 1H); 8.16(d, 1H); 8.47(d, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.42; 36.51; 42.57; 50.68; 53.51; 56.06; 61.42; 66.41; 73.34; 99.56; 122.64; 125.25; 127.56; 129.81; 139.55; 144.92; 148.62; 152.39; 155.89; 159.21; 172.05.

IR(KBr): 1657; 1729; 3347.

Приклад 35:

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

Використовуючи 4-фтороанілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2-хлоро-4-хлорометил-6-фторо-3-хінолін-карбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, описаною у прикладі 30г, застосовуючи N-метилпіперазин, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолінметанолі. Зазначену сполуку зв'язують із сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 275°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.87(t, 3H); 1.85(q, 2H); 2.15(s, 3H); 2.31(m, 4H); 2.50(m, 4H); 3.07(d, 1H); 3.48(d, 1H); 4.04(m, 2H); 5.31(s, 2H); 5.40(d, 1H); 5.53(d, 1H); 6.05(s, 1H); 7.38(s, 1H); 7.77(m, 1H); 8.19(m, 2H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.43; 36.51; 42.54; 45.89; 50.67; 52.92; 54.93; 55.92; 73.32; 99.56; 122.69; 130.43; 132.40; 139.69; 144.70; 145.84; 152.19; 155.90; 159.17; 172.05.

IR(KBr):836; 1051; 1217; 1291; 1612; 1662; 1726.

Приклад 36:

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

Використовуючи 4-фтороанілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2-хлоро-4-хлорометил-6-фторо-3-хінолін-карбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, описаною у прикладі 30г, застосовуючи замість N-метилпіперазину морфолін, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолінметанолі. Зазначену сполуку зв'язують з сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло бежевого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.87(m, 3H); 1.85(m, 2H); 2.51(m, 4H); 3.06(d, 1H); 3.48(d, 1H); 3.56(m, 4H); 4.05(m, 2H); 5.34(s, 2H); 5.40(d, 1H); 5.53(d, 1H); 6.04(s, 1H); 7.38(s, 1H); 7.77(m, 1H); 8.21(m, 2H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.40; 36.47; 42.52; 50.59; 53.40; 56.14; 61.44; 66.41; 73.29; 99.58; 109.05; 109.28; 120.11; 120.37; 122.68; 128.53; 130.53; 132.43; 139.13; 144.62; 145.79; 152.07; 155.94; 159.14; 161.59; 172.04.

IR(KBr):834; 860; 1061; 1118; 1215; 1286; 1516; 1609; 1658; 1734.

Приклад 37:

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

Використовуючи 3-фторо-4-метиланілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2-хлоро-4-хлорометил-7-фторо-6-метил-3-хінолінкарбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, описаною у прикладі 30г, застосовуючи N-метилпіперазин, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолінметанолі. Зазначену сполуку зв'язують з сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 260°C.

NMR-¹H(CDCl₃): 1.00(t, 3H); 2.00(q, 2H); 2.35(s, 3H); 2.50(s, 3H); 2.61(m, 8H); 3.33(d, 1H); 3.39(d, 1H); 3.97(d, 1H); 4.07(d, 1H); 5.17(d, 1H); 5.38(d, 1H); 5.52(d, 1H); 5.63(d, 1H); 7.13(d, 1H); 7.28(s, 1H); 7.99(d, 1H).

IR(KBr): 1652; 1747; 3430.

Приклад 38:

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

Використовуючи 3-фторо-4-метиланілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2-хлоро-4-хлорометил-7-фторо-6-метил-3-хінолінкарбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, описаною у прикладі 30г, застосовуючи замість N-метилпіперазину морфолін, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолінметанолі. Зазначену сполуку зв'язують із сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний

продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 260°C.

NMR-¹H(DMSO+CDCl₃): 1.00(t, 3H); 2.02(q, 2H); 2.57(s, 3H); 2.60(s, 4H); 3.23(d, 1H); 3.45(d, 1H); 3.75(s, 4H); 4.11(s, 2H); 5.44(s, 2H); 5.47(d, 1H); 5.65(d, 1H); 7.62(s, 1H); 7.73(d, 1H); 8.24(d, 1H).

NMR-C¹³(CF₃CO₂D): 8.35; 13.93; 16.01; 22.24; 25.29; 38.18; 43.42; 54.19; 56.04; 56.74; 64.16; 65.09; 77.48; 108.29; 108.57; 128.07; 128.70; 129.90; 135.64; 138.03; 139.86; 141.10; 141.56; 147.78; 158.30; 161.87; 178.72.
IR(KBr):117; 1609; 1654; 1750; 3437.

Приклад 39:

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

Використовуючи 3-фторо-4-метиланілін згідно з процедурами, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2-хлоро-4-хлорометил-7-фторо-6-метил-3-хінолінкарбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, яка описана у прикладі 30г, застосовуючи замість N-метилпіперазину піперидин, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолін метанолі. Зазначену сполуку зв'язують із сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 260°C.

NMR-¹H(CF₃CO₂D): 1.09(s, 3H); 1.70(t, 1H); 2.03(m, 5H); 2.25(s, 2H); 2.70(s, 3H); 3.54(d, 3H); 3.88(d, 1H); 4.01(se, 2H); 5.30(q, 2H); 5.65(d, 1H); 5.96(d, 1H); 6.10(s, 2H); 8.16(d, 1H); 8.35(s, 1H); 8.61(s, 1H).

NMR-C¹³(CF₃CO₂D): 8.47; 16.07; 20.93; 22.18; 24.76; 38.28; 43.53; 54.30; 56.12; 58.33; 64.24; 77.56; 108.37; 111.30; 128.20; 129.02; 129.98; 135.60; 138.29; 139.90; 141.60; 142.26; 147.57; 158.28; 161.90; 167.63; 170.31; 178.82.

IR(KBr):1605; 1657; 1728; 3399.

Приклад 40:

8-етил-2,3,8,9-тетрагідро-8-гідрокси-16-(4-метил-піперазинометил-10Н,12Н(1,4)діоксина(2,3-г)-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-10,13(15Н)-діон

Використовуючи 3,4-етилендіоксиданілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2-хлоро-4-хлорометил-6,7-етилендіокси-3-хінолінкарбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, описаною у прикладі 30г, застосовуючи N-метилпіперазин, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолінметанолі. Останній зв'язують із сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло жовтого кольору з т. п. більше 260°C.

NMR-¹H(DMSO): 0.92(t, 3H); 1.89(q, 2H); 2.16(s, 3H); 2.50(m, 8H); 3.12(d, 1H); 3.50(d, 1H); 3.95(s, 2H); 4.47(s, 4H); 5.19(q, 2H); 5.43(d, 1H); 5.56(d, 1H); 7.35(s, 1H); 7.54(s, 1H); 7.76(s, 1H).

NMR-C¹³(DMSO): 8.45; 24.80; 36.51; 42.48; 45.90; 50.45; 52.98; 54.91; 56.10; 61.44; 64.43; 73.30; 99.03; 109.46; 113.51; 121.95; 123.51; 127.76; 137.99; 145.00; 145.14; 145.27; 147.24; 150.53; 155.90; 159.18; 172.27; 177.00.

IR(KBr): 1656; 1743; 3422.

Приклад 41:

9-хлоро-5-етил-10-фторо-4,5дигідро-5-гідрокси-12-морфолінонометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон

Використовуючи 3-хлоро-4-фтороанілін у процедурах, що описані у прикладах 30а, 30б і 30в, одержують етил 2,7-дихлоро-4-хлорометил-6-фторо-6-3-хінолінкарбоксилат, який обробляють згідно з процедурою, що описана у прикладі 30г, застосовуючи замість N-метилпіперазину морфолін, далі відновлюють розчин згідно з методом, що описаний у прикладі 30д, у відповідному хінолінметанолі. Останній зв'язують із сполукою(М), як це описано у Прикладі 11, етап 11л. Одержаний зв'язаний продукт циклізують згідно з процедурою, яка наведена у прикладі 11м. Одержують тверде тіло бежевого кольору з т. п. більше 250°C.

NMR-¹H(CF₃COOD): 1.09(t, 3H); 2.30(m, 2H); 3.50(d, 1H); 3.90(d, 1H); 3.98(d, 4H); 4.36(s, 4H); 5.38(q, 2H); 5.64(d, 1H); 5.96(d, 1H); 6.23(q, 2H); 8.57(d, 1H); 8.60(s, 1H); 8.85(d, 1H).

NMR-C¹³(CF₃COOD): 8.10; 37.80; 43.11; 54.31; 55.78; 63.75; 65.11; 77.06; 128.28; 129.55; 130.33; 136.26; 137.11; 138.40; 139.67; 139.85; 148.58; 157.54; 159.74; 161.31; 178.00.

IR(KBr):848; 1042; 1230; 1609; 1658; 1750; 3310; 3387.

Приклад 42: Розщеплення 5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діону

Суміш β-етил-β-гідрокси-γ-(8-гідроксиметиліндолізіно[1,2-b]хінолін-9-(11Н)-он-7-іл)-пропіонової-кислоти(19,5г, 52мМ) і L-(-)-α-метилбензиламіну(12,12г, 100мМ) у чистому етанолі(II) кип'ятять, фільтрують у гарячому стані та витримують протягом 68 годин. Осад фільтрують і промивають етанолом і ефіром, що веде до одержання 9,8г твердого тіла білого кольору. Аналіз за допомогою афінної хроматографії високого тиску у хіральній фазі(Хіральна AXBT на колонці Chiral-AGP(Chromtech, Stockholm, Sweden) 100 x 4мм, 2% ацетонітрилового елюанту у 10мм фосфатного буферу при рН = 6,9, елюантні піки на 4,5 та 7,5 хвилині) показує два піки, охоплюючих відповідно 24% та 76% загальної поверхні обох піків. Тверде тіло відновлюють у 93% етанолу(350мл) у стані флегми, далі витримують протягом 48 годин. Осад фільтрують, потім промивають етанолом та ефіром, щоб одержати 4,8г твердого тіла білого кольору, що забезпечує отримання двох піків, охоплюючих відповідно 9% і 91% загальної поверхні обох піків, за допомогою хіральної AXBT. Тверде тіло відновлюють у 50% етанолу(48мл) у стані флегми, а далі витримують протягом 48 годин. Осад фільтрують, потім промивають етанолом та ефіром, одержуючи 2,7г твердого тіла

білого кольору, яке має два піки, охоплюючих відповідно 1% та 99% загальної поверхні обох піків, за допомогою хіральної АХВТ. Одержану сіль обробляють, діастереоізомерично збагачують, відновлюють у дистильованій воді(20мл) за допомогою оцтової кислоти(0,35мл, 6,4мМ) протягом 15 хвилин. Одержаний осад фільтрують, промивають водою, ацетоном і ефіром, потім висушують у вакуумі при 80°С, одержуючи 1,1г твердого тіла білого кольору. Останній відновлюють у чистому етанолі(55мл) через додавання концентрованої соляної кислоти(11,5 N, 11мМ), одержуючи розчин жовтого кольору, який перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 68 годин. Одержаний таким чином осад фільтрують і промивають водою, етанолом та ефіром, далі висушують у вакуумі при 80°С, одержуючи 770мг енантіомерично збагаченого 5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діону. Аналіз за допомогою хіральної АХВТ(колонка Chiral-AGP, елютована за допомогою 2 - 5% градієнта ацетонітрилу у 10мм фосфатного буферу, рН = 6,9, елюантні піки на 15 та 20 хвилинах) показує енантіомеричний надлишок, який дорівнює 98%. Вищеописану процедуру повторюють, замінюючи L-(-)-α-метилбензиламін на D-(+)-α-метилбензиламін. Таким чином одержують інший енантіомер 5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діону.

При застосуванні вищенаведених процедур можна також виготовляти отакі продукти, які є частиною цього винаходу, серед яких найкращі продукти становлять собою:

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

5,12-діетил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон

5,12-діетил-4,5-дигідро-5,10-дигідрокси-11-диметиламінометил-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діон

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

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

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

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

5-етил-4,5-дигідро-5-гідрокси-1Н,3Н-циклопента[г]-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,16(14Н)-діон

7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-16-(4-метилпіперазинометил)-9Н,11Н-[1,3]діоксоло[4,5-д]оксепіно[3',4':

6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-9,12(14Н)-діон

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

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

5-етил-4,5,9,10,11,12-гексагідро-5-гідрокси-1Н,3Н-бензо[г]оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-3,17(15Н)-діон

8-етил-8,9-дигідро-8-гідрокси-14Н,10Н,12Н-[1,3]діоксино[4,5-г]оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-10,13(15Н)-діон

7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-1Н,9Н,11Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]піроло-[2,3-г]хінолін-9,12(14Н)-діон

7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-1Н,9Н,11Н-імідазо[4,5-д]оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]хінолін-9,12(14Н)-діон

7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-1Н,9Н,11Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]1,2,3-триазоло-[4,5-г]хінолін-9,12(14Н)-діон

7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-9Н,11Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]триазоло-[4,5-г]хінолін-9,12(14Н)-діон

7-етил-7,8-дигідро-7-гідрокси-9Н,11Н-оксазоло[4,5-г]оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-б]-хінолін-9,12(14Н)-діон

Фармацевтичне дослідження продуктів згідно з цим винаходом

1. Тест на активність релаксацийної активності ДНК, індукованої топоізомеразою 1.

Усі реакції виконують у реакційному буфері(20мкг), який містить 50мм трис-НСІ(рН = 7,5), 50мм КСІ, 0,5мм дитіотритолу, 10мм MgCl₂, 0,1мм етилдіамін тетраоцтової кислоти(ЕДТК), 30мкл/мл бичачої альбумінової сироватки та 300нг охолодженого pUC19(Pharmacia Biotech, Orsay, France) з або без сполук з метою дослідження визначених концентрацій. Усі сполуки, які підлягають дослідженню, по-перше розчиняють у 50мм диметилсульфоксиду(ДМСО), причому інші розчинення виконують дистильованою водою. Кінцева концентрація у ДМСО не перевершує 1%(у об'ємному співвідношенні). Реакцію починають через додавання 1 одиниці топоізомеразу 1, очищеної ДНК телячого тимуса(Gibco-BRL, Paisley, United Kingdom) і здійснюють її протягом 15 хвилин при 37°С. Реакції припиняють через додавання 3мкл суміші, що містить 1% сульфату додецилсірчанокислого натрію, 20мл ЕДТК та 500мкг/мл протеїнази К(Boehringer Mannheim, Melan, France). Після додаткового періоду інкубування(30 хвилин) при 37°С до зразків додають 2мкл заряджаючого буферу, що містить Na₂HPO₄, 0,3% бромфенолової сині та 16% Фіколу. Зазначені зразки піддають електрофорезу на гелі агарози(при напрузі від 1,2 до 1В/см) протягом 20 годин у буфері, що містить 36мм Трис-НСІ(рН = 7,8), 30мм Na₂HPO₄, 1мм ЕДТК і 2мкг/мл хлорохіну. Гель підфарбовують за допомогою 2мкг/мл бромистого етідію, фотографують при ультрафіолетовому випромінюванні з довжиною хвилі 312нм за допомогою фотографічного приладу та вимірюють інтенсивність флуоресценції,

використовуючи камеру bioProfil(Vilber Lourmat, Lyon, France) з метою визначення процента релаксованої ДНК. Кожен експеримент виконують тричі при однакових умовах.

У кожному експерименті плазмиду охолодженої ДНК інкубують одну або з топоізомеразою 1. Реакцію закінчують у інтервалі часу, що дорівнює 15 хвилинам, для кожної сполуки, яку досліджують або використовують як контрольну, плазмиду охолодженої ДНК інкубують у присутності 500мкМ сполуки, що досліджують, з або без ферменту та зазначеної сполуки при концентраціях, що дорівнюють 10мкМ, 100мкМ, 200мкМ, 500мкМ. Як це показано у Таблиці I, зразки, що наведені у Прикладах 2, 3, 4, 9, 10 і 11, інгібують релаксаційну активність, обумовлену топоізомеразою 1, у залежності від дози.

Таблиця I

Приклад	Процент ослабленої ДНК			
	Концентрація, нМ			
	10	100	200	500
Приклад 2	97.9	78.3	73.2	51.1
Приклад 3	79.9	59.9	55.0	45.7
Приклад 4	99.1	82.2	67.6	32.9
Приклад 9	77.1	33.9	29.7	20.4
Приклад 10	96.9	45.4	26.2	8.7
Приклад 11	65.0	50.3	39.8	31.0

2. Дослідження клітинної проліферації

У цьому дослідженні використовують вісім клітинних ліній пухлини: L1210(лімфоцитарний лейкоз миші), HCT15 і LOVO(клітинні лінії аденокарциноми товстої кишки людини), A549(карцинома легень людини), A172, U373, U87(гліобластома людини). Усі зазначені лінії одержують із Американської колекції типових культур(ACTK), Rockville, Md. Культури клітин L1210 у суспензії культивують у середовищі Іглу(Eagle), модифікованого Далбеко(Dulbecco) (DMEM) (Biowhitaker, Verviers, Belgium) з додатком 10% фетальної телячої сироватки, яка інактивована за допомогою нагрівання, 2мм глутаміну, 50 одиниць/мл пеніциліну та 50мкМ/мл стрептоміцину. Клітини HT29 культивують у моношарових культурах у середовищі 5aMcCoy(Gibco, Paislay, United Kingdom) з додатком 10% фетальної телячої сироватки, яка інактивована за допомогою нагрівання, далі додають 2мм глутаміну та 50мкМ гентаміцину. Інші клітини культивують у потрібному середовищі модифікованого Ерлу(Earle) (EMEM: Gibco, Paislay, United Kingdom) з додатком 5% фетальної телячої сироватки, яка інактивована за допомогою нагрівання, 2мм глутаміну, 50 одиниць/мл пеніциліну та 50мкМ/мл стрептоміцину. Усі зазначені клітинні лінії культивують при 37°C у зволоженій атмосфері, що містить 95% повітря та 5% CO₂.

Інгібування зазначених клітинних ліній пухлини визначають за допомогою тесту МТТ, при якому 1500 клітин L1210 у середовищі культури(згідно з потребами клітинної культури) висівають у комірку мікроювотної зони(рівень тканинної культури: 96 комірок, плоске дно) за 24 години перед обробленням сполуками, що досліджують. Для зазначених досліджень, які стосуються впливу доз, клітини інкубують з кожною із досліджуваних сполук або їх відповідного розчинника(контрольного) протягом 48 годин у пулі з кінцевою концентрацією, що дорівнює $1,10^{-10}$ - $1,10^{-4}$ М. Усі сполуки розчиняють безпосередньо перед використанням у диметилсульфоксиді(ДМСО) при концентрації 50мМ. Інші розведення речовин, які діють як медикаменти, виконують у культуральному середовищі. Кінцева концентрація ДМСО ніколи не перевершує 0,2%(у об'ємному співвідношенні). Розчини речовин, які діють як медикаменти та використовуються як контрольні, замінюють розчинником, який послідовно розводять таким самим способом, що і сполуки, які досліджують.

Після інкубаційного періоду до кожної комірки додають маркуючий реактив МТТ(3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифенілтетразолій; триазолова синь, Сигма М 565, Sigma, St. Louis MO) при кінцевій концентрації, що дорівнює 0,3мг/мл у кожній комірці. Клітини інкубують протягом 4 годин у зволоженій атмосфері. Цей етап дозволяє мітохондріальній дигідрогеназі живих клітин перетворюватись у жовту тетразолієву сіль МТТ у пурпурових кристалах формагану. Надосадову рідину видаляють, сформовані формаганові кристали розчиняють за допомогою ДМСО. Визначають кількість одержаного пофарбованого розчину за допомогою поглинення при довжині хвилі 570нм, використовуючи скануючий багатокюветний спектрофотометр, у якому використовується свіп-сигнал. Дані, які стосуються проліферації, виражають у процентах живих клітин в оброблених комірках відносно живих клітин у контрольних комірках. Кожна точка становить собою середню величину, визначену по даним трьох експериментів, причому у кожному експерименті виконують шість вимірювань.

Для інших клітинних ліній(HCT15, LOVO, A549, A172, U373, U87) від 1000 до 2000 клітин висівають у комірку мікроювотної пляшок за 24 години перед лікуванням. Їх інкубують з кожною із досліджуваних сполук або їх відповідних розчинників(для контролю) протягом 72 годин при кінцевому концентраційному пулі, що дорівнює $1,10^{-10}$ - $1,10^{-4}$ М.

Результати виражають у процентах проліферації, які обчислюються шляхом поділення значення оптичної густини(ОГ) клітин, оброблених речовинами, які діють як медикаменти, на величину ОГ для контрольних клітин(клітин, які оброблені ДМСО). Як це показано у Таблиці II, сполуки, що досліджуються, інгібують проліферацію клітин у залежності від дози.

Таблиця II

Процент клітинної проліферації								
Приклад 6	Лінії клітин	Концентрація, нМ						
		0.1	1	10	100	1000	10000	100000
Приклад 3	L1210	87.22	68.92	42.64	26.85	10.83	2.11	2.20
	HCT15	86.00	84.00	58.00	44.00	18.00	9.00	13.00
	LOVO	108.00	86.00	54.00	31.00	23.00	10.00	12.00
	A549	132.00	111.00	75.00	39.00	35.00	10.00	11.00
	A172	89.00	101.00	68.00	37.00	27.00	10.00	7.00
	U373	99.00	98.00	40.00	24.00	17.00	13.00	9.00
	U87	108.00	85.00	42.00	23.00	15.00	5.00	6.00
Приклад 4	L1210	92.14	97.14	91.08	86.28	46.79	27.80	8.09
	HCT15	91.00	92.00	86.00	78.00	54.00	20.00	7.00
	LOVO	80.00	75.00	79.00	69.00	38.00	21.00	5.00
	A549	71.00	76.00	71.00	56.00	26.00	22.00	12.00
	A172	93.00	92.00	98.00	97.00	44.00	31.00	10.00
	U373	86.00	85.00	89.00	63.00	30.00	16.00	2.00
	U87	98.00	101.00	98.00	74.00	11.00	6.00	2.00
Приклад 9	L1210	74.04	62.05	44.72	34.01	20.20	4.34	1.58
	HCT15	94.00	89.00	59.00	35.00	15.00	8.00	3.00
	LOVO	74.00	85.00	44.00	31.00	21.00	4.00	2.00
	A549	91.00	88.00	50.00	31.00	23.00	5.00	3.00
	A172	97.00	89.00	44.00	36.00	19.00	3.00	1.00
	U373	89.00	69.00	24.00	18.00	8.00	3.00	1.00
	U87	105.00	72.00	14.00	7.00	4.00	2.00	6.00
Приклад 10	L1210	91.51	97.94	89.28	67.32	31.51	19.78	3.65
	HCT15	111.00	87.00	103.00	63.00	42.00	17.00	9.00
	LOVO	71.00	76.00	77.00	52.00	29.00	18.00	4.00
	A549	71.00	76.00	71.00	56.00	36.00	22.00	7.00
	A172	93.00	92.00	91.00	60.00	39.00	15.00	3.00
	U373	96.00	104.00	87.00	35.00	20.00	10.00	2.00
	U87	96.00	79.00	89.00	17.00	6.00	5.00	2.00
Приклад 11	L1210	91.99	81.37	23.16	16.38	5.59	1.45	1.04
	HCT15	71.00	63.00	45.00	23.00	12.00	9.00	9.00
	LOVO	66.00	42.00	29.00	21.00	8.00	3.00	3.00
	A549	82.00	44.00	29.00	26.00	4.00	3.00	2.00
	A172	95.00	53.00	47.00	39.00	12.00	3.00	2.00
	U373	50.00	30.00	25.00	8.00	2.00	1.00	2.00
	U87	40.00	21.00	12.00	6.00	1.00	1.00	1.00

1. Тест на розвиток in vivo

Сполуки згідно з цим винаходом досліджують in vivo, використовуючи лінії клітин L1210 лімфобластичного лейкозу миші. Клітини пухлини зберігають за допомогою серії внутрішньоперитональних ін'єкцій мишам (DBA/2 LaFacedu, Lyon, France). У експериментальному дослідженні внутрішньоперитонально вводять 10^6 клітин/0,2мл у самку миші B6D2F1. Лікування починають через 1 день після інюкуляції лейкозу і продовжують протягом від 4 до 8 діб. Ін'єкції досліджуваних сполук здійснюють внутрішньовенно або внутрішньоперитонально при різних концентраціях, а об'єм ін'єкції регулюють, виходячи з рахунку 0,1мл/10г ваги тіла. Миші, яких не піддають лікуванню, умирають між 9 і 14 добами після ін'єкції у клітини L1210 лімфобластичного лейкозу, а миші, яких піддають лікуванню, залишаються живими тривалий час до 60 діб.

Експеримент проводять з 5-етил-4,5дигідро-5-гідрокси-1Н-оксепіно[3',4': 6,7]індолізіно[1,2-b]хінолін-3,15(4Н, 13Н)-діоном. Ця сполука на 50% збільшує тривалість життя миші при концентрації від 0,32 до 2,5мг/кг при введенні внутрішньоперитонально протягом 4 діб і при концентрації від 0,32 до 5мг/кг при введенні внутрішньовенно протягом 8 діб.