

OPTIKAILAG TISZTA KAMPTOTECIN ANALÓGOK, EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKEZLETI NEMZETEK ÉS ALKALMAZÁSUK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány a kamptotecin új β -hidroxilakton analógjaira vonatkozik. Ezek a vegyületek az (I_A) általános képletnek felelnek meg, ahol

R₁ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy -OSO₂R₁₀ csoport,

R₆ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy rövidszénláncú hidroxialkil-, rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)alkil-, cikloalkil-, rövidszénláncú cikloalkil-alkil-, vagy nitrocsoport, halogénatom, -(CH₂)_mSiR₇R₈R₉ csoport, vagy pedig egy helyettesítetlen vagy helyettesített arilcsoport, vagy egy az arilcsoporton helyettesített vagy helyettesítetlen rövidszénláncú aralkilcsoport, amelyekben az arilcsoportához kapcsolódó, azonos vagy eltérő szubsztituensek: rövidszénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, di(rövidszénláncú alkil)aminocsoport, -CF₃ vagy -OCF₃ csoport,

R₇, R₈ és R₉ egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoportokat jelentenek,

R₁₀ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy egy arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő rövidszénláncú alkilcsoporttal van helyettesítve,

m értéke egy nulla és 6 közötti egész szám;

azzal a kikötéssel, hogy ahol a „rövid” jelző egy alkilcsoportra vonatkozik, az legfeljebb 6 szénatomos lehet, és ha R₂ jelentése hidrogénatom, akkor

- R_6 jelentése egyenes vagy elágazó 7-12 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$ csoport, vagy egy arilcsoport, amely egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel van helyettesítve, mely szubsztituens di(rövid-szénláncú alkil)amino- vagy $-OCF_3$ csoport lehet, és/vagy
- az R_3 , R_4 és R_5 csoportok közül legalább az egyik $-OSO_2R_{10}$ csoport; vagy azok addíciós sói.

Ezek a vegyületek topoizomeráz gátló hatást mutatnak, és így tumorgátló hatóanyagként, valamint vírusfertőzések és parazita fertőzések kezelésére alkalmas hatóanyagként használhatók.

A találmány tárgyát képezik a hatóanyagként (I_A) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati kompozíciók is.

PK

OPTIKAILAG TISZTA KAMPTOTECIN ANALÓGOK
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK

A2

A kamptotecin természetben előforduló vegyület, amelyet először a *Camptotheca acuminata* nevű, Kínában élő növény leveléből és kérgéből különítették el [Wall et al., J. Amer. Chem. Soc. 88:3888 (1966)]. A kamptotecin ötgűrűs vegyület, amely egy hattagú gyűrűt képező α -hidroxilaktonnal kondenzált indolizino[1,2-b]kinolin fragmensből áll. A 20-helyzetű szénatom, amelyhez az α -hidroxil-csoport kapcsolódik, aszimmetrikus szénatom, ennél fogva a molekula a poláros fény síkját képes elforgatni. A természetes kamptotecin a 20-helyzetű szénatom tekintetében abszolút „S” konfigurációjú vegyület, amely a (Z) képletnek felel meg.

A kamptotecin antiproliferatív hatást mutat számos ráksejtvonalon, köztük a humán vastagbél-, tüdő- és mellrák tumorsejtvonalakon [Suffness, M. et al.: The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Bross A., ed., Vol 25, p 73 (Academic Press, 1985)]. Feltételezik, hogy a kamptotecin antiproliferatív hatása a DNS topoizomeráz I-re kifejtett gátló hatásával függ össze.

Kimutatták, hogy a kamptotecinnek mind az in vivo, mind az in vitro hatásához elengedhetetlenül szükséges, hogy a molekulában α -hidroxilakton gyűrű legyen [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) és Crow et al., J. Med. Chem. 35:4160 (1992)]. Legutóbb előállítottuk a kamptotecin analógok egy új osztályát, amelyben a természetes kamptotecin molekulára jellemző α -hidroxilakton helyén β -hidroxilakton van (WO 97/00876, WO 98/28304 és WO 98/28305).

A találmány a kamptotecin új β -hidroxilakton analógjaira vonatkozik, amelyek biológiai aktivitásuk, például a tumorsejt kolóniák proliferációjának gátlása tekintetében váratlanul felülmúlják a már ismert vegyületek aktivitását. A találmány tárgyát képezik emellett az említett vegyületek mint gyógyszerek, az

ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati kompozíciók, valamint egy előállítási eljárás.

A találmány tárgyát képezik először is az (I) általános képletű vegyületek, amelyek vagy az (I_A) általános képletnek felelnek meg, ahol

R₁ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy -OSO₂R₁₀ csoport,

R₆ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy rövidszénláncú hidroxialkil-, rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)alkil-, cikloalkil-, rövidszénláncú cikloalkil-alkil- vagy nitrocsoporthoz, halogénatom, -(CH₂)_mSiR₇R₈R₉ csoport, vagy pedig egy helyettesítetlen vagy helyettesített arilcsoport, vagy egy az arilcsoporton helyettesített vagy helyettesítetlen rövidszénláncú aralkilcsoport, amelyekben az arilcsoporthoz kapcsolódó, azonos vagy eltérő szubsztituensek: rövidszénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, di(rövidszénláncú alkil)aminocsoport, -CF₃ vagy -OCF₃ csoport,

R₇, R₈ és R₉ egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoportokat jelentenek,

R₁₀ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy egy arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő rövidszénláncú alkilcsoporttal van helyettesítve,

m értéke egy nulla és 6 közötti egész szám;

azzal a kikötéssel, hogy ha R₂ jelentése hidrogénatom, akkor

- R₆ jelentése egyenes vagy elágazó 7-12 szénatomos alkilcsoport, -(CH₂)_mSiR₇R₈R₉ csoport, vagy egy arilcsoport, amely egy vagy több azonos

- vagy eltérő szubsztituenssel van helyettesítve, mely szubsztituens di(rövid-szénláncú alkil)amino- vagy $-OCF_3$ csoport lehet, és/vagy
 - az R_3 , R_4 és R_5 csoportok közül legalább az egyik $-OSO_2R_{10}$ csoport;
- vagy az alábbi képletek egyikének felelnek meg:
- (5R)-5-etil-11-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-benzil-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-butil-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-ciklohexil-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(4-metilfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-10-klór-5-etil-12-(2-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-butil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,



- (5R)-12-benzil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]-
indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-butil-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]in-
dolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-butil-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]-
indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]-
indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-12-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2,6-difluorfenil)-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,5-difluorfenil)-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-12-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2,6-difluorfenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,5-difluorfenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-12-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2,6-difluorfenil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,5-difluorfenil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,



- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-12-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2,6-difluorfenil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,5-difluorfenil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(3,3,3-trifluorpropil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-pentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2-ciklohexiletil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,3-dimetilbutil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(3,3,3-trifluorpropil)-4,5,13,15-tetrahidro-
1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxe-
pino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-pentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepi-
no[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxe-
pino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2-ciklohexiletil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-
1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,3-dimetilbutil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-
1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxe-
pino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(3,3,3-trifluorpropil)-4,5,13,15-tetrahidro-
1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxe-
pino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-pentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxe-
pino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-(2-ciklohexiletil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-(3,3-dimetilbutil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-klór-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-hidroximetil-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-izobutil-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-neopentil-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-12-(3-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(4-trifluormetilfenil)-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-[4-(terc-butil)fenil]-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-(2-etoxietil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9,10,11-trifluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- vagy azok sói.

Halogénatomon fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk, előnyösen klór-, fluor- vagy brómatomot. Rövidszénláncú alkilcsoporton egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoportot értünk, mint metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, hexil- vagy izohexilcsoportot. Az 1-12 szénatomos alkilcsoportok között említhetjük az előbbi rövidszénláncú alkilcsoportokat, valamint a heptil-, oktil-, nonil- és decilcsoportokat. A rövidszénláncú alkoxycsoportok az előbbi rövidszénláncú alkilcsoportoknak megfelelő csoportok lehetnek, mint metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy izopropoxi-csoportok, vagy lineáris, szek- vagy terc-butoxycsoportok..

A cikloalkil szóval a 3-7 szénatomos gyűrűket jelöljük, mint például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoportokat. A rövidszénláncú cikloalkil-alkilcsoport megnevezéssel a fent említett cikloalkil- és rövidszénláncú alkilcsoportokra utalunk, mint például ciklohexil-metil- vagy ciklohexil-etilcsoportokra. Az arilcsoport szóval olyan mono-, bi- vagy triciklusos szénhidrogén vegyületeket jelölünk, amelyek legalább egy aromás gyűrűt tartalmaznak, és mindegyik gyűrű legfeljebb 7 tagú, mint például a fenil-, naftil-, antracil-, bifenil- vagy indenilgyűrűk. A rövidszénláncú aralkil kifejezéssel olyan csoportokat jelölünk, amelyekben a fenti meghatározás szerinti aril-, illetve rövidszénláncú alkilcsoportok vannak, mint például benzil-, fenetil- vagy naftilmetil-csoportokat.

A rövidszénláncú hidroxialkil szó olyan 1-6 szénatomos csoportokra vonatkozik, amelyekben az alkil lánc egyenes vagy elágazó lehet. A rövidszénláncú alkilamino és a di(rövidszénláncú alkil)amino kifejezésekkel előnyösen olyan csoportokra utalunk, amelyekben az alkilcsoportok az előbb definiált csoportok, így például metilamino-, etilamino-, dietilamino- vagy (metil)(etil)amino-csoportra.

A találmány tárgyát képezik különösen a (II_A) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy $-\text{OSO}_2\text{R}_{10}$ csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy rövidszénláncú hidroxialkil-, rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)alkil-, cikloalkil-, rövidszénláncú cikloalkil-alkil- vagy nitrocsoporthoz, halogénatomhoz, $-(\text{CH}_2)_m\text{SiR}_7\text{R}_8\text{R}_9$ csoport, vagy pedig egy helyettesítetlen vagy helyettesített arilcsoport, vagy egy az arilcsoporton helyettesített vagy helyettesítetlen rövidszénláncú aralkilcsoport, amelyekben az arilcsoportokhoz kapcsolódó, azonos vagy eltérő szubsztituensek: rövidszénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, di(rövidszénláncú alkil)aminocsoport, $-\text{CF}_3$ vagy $-\text{OCF}_3$ csoport,

R_7 , R_8 és R_9 egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoportokat jelentenek,

R_{10} jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy egy arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő rövidszénláncú alkilcsoporttal van helyettesítve,

m értéke egy nulla és 6 közötti egész szám;

amelyek jellemzője, hogy

- az R_2 , R_3 , R_4 és R_5 csoportok közül legalább az egyik $-\text{OSO}_2\text{R}_{10}$ csoport és/vagy
- R_6 jelentése egyenes vagy elágazó 7-12 szénatomos alkilcsoport, $-(\text{CH}_2)_m\text{SiR}_7\text{R}_8\text{R}_9$ csoport, vagy egy arilcsoport, amely egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel van helyettesítve, mely szubsztituens di(rövidszénláncú alkil)amino- vagy $-\text{OCF}_3$ csoport lehet, és/vagy

R_2 jelentése halogénatom,

vagy azok sói.

Előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben R_1 jelentése etilcsoport, valamint azok, amelyekben R_3 jelentése halogénatom, különösen fluoratom.

Az előnyös II_A általános képletű vegyületek az alábbiak:

(5R)-5-etil-8-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2-trimetilszililetil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-5-12-(2-trimetilszililetil)-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-decil-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-decil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-decil-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(4-trifluormetoxifenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-(4-dimetilaminofenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-3,15-dioxo-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-10-il-trifluormetánszulfonát,

vagy azok sói, és különösen az alábbiak:

(5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2-trimetilszililetil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2-trimetilszililetil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion.

A találmány tárgyát képezik különösen azok az (I) általános képletű vegyületek is, melyek képletében a szimbólumok jelentése azonos a fent megadottakkal, és amelyek az alábbi képleteknek felelnek meg:

(5R)-5-etil-11-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-benzil-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-butil-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5,12-dietil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-ciklohexil-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(4-metilfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-10-klór-5-etil-12-(2-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-butil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-12-benzil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-butil-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-butil-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-12-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,5-difluorfenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-klór-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-hidroximetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-izobutil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-neopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-12-(3-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxe-
pino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(trifluormetilfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-[4-(terc-butil)fenil]-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-(2-etoxietil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9,10,11-trifluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- vagy azok sói, és különösen előnyösen az alábbiak:
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]-
indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5,12-dietil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-
[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]-
indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5,12-dietil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]-
indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-5-etil-9-fluor-12-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-(3,5-difluorfenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-klór-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-12-(3-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(4-trifluormetilfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
 - (5R)-12-(2-etoxietil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- vagy azok sói.

A találmány tárgyát képezik különösen azok az (I) általános képletű vegyületek is, amelyek képletében a szimbólumok jelentése a fenti, és amelyek az alábbi képleteknek felelnek meg:

- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-butyl-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-12-benzil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2-trimetilszililetil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-butil-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-butil-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5,12-dietil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-12-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2,6-difluorfenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,5-difluorfenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-12-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2,6-difluorfenil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,5-difluorfenil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-12-(4-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2,6-difluorfenil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,5-difluorfenil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(3,3,3-trifluorpropil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-pentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-decil-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2-ciklohexiletil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,3-dimetilbutil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(3,3,3-trifluorpropil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-pentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-decil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2-ciklohexiletil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,3-dimetilbutil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(3,3,3-trifluorpropil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-pentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-decil-5-etil-9,11-disfluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2-ciklohexiletil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(3,3-dimetilbutil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-klór-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-hidroximetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-izobutil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-neopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-12-(3-fluorfenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(4-trifluormetilfenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(trifluormetoxifenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(4-dimetilaminofenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-[4-(terc-butil)fenil]-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-12-(2-etoxietil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9,10,11-trifluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,
- (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-3,5-dioxo-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-10-il-trifluormetánszulfonát
vagy azok sói.

Az (I) általános képletű vegyületeket az alábbi módon állíthatjuk elő.

Egy (M) általános képletű vegyületet, ahol R_1 jelentése a fenti, egy (N) általános képletű vegyülettel, ahol R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése a fenti, kapcsolunk, amikor is (O) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és



R_6 jelentése a fenti. Az (O) általános képletű vegyületet azután gyűrűzárásnak vetjük alá, amelynek eredményeként (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Az (O) általános képletű vegyületeket az (M) és (N) általános képletű vegyületekből ismert módon, a Mitsunobu reakció néven ismert reakcióval állítjuk elő [Mitsunobu, O. et al., *Synthesis*, p 1 (1981)]. Az (N) általános képletű vegyület hidroxilcsoportjának helyére egy nukleofil reagenst, például egy (M) általános képletű vegyületet vagy annak egy deprotonált származékát visszük be. A reakciót egy foszfínnal, például trifenil-foszfínnal és egy azodikarboxilát származékkal, mint például dietil- vagy diizopropil-azodikarboxiláttal végezzük egy protonmentes oldószerben, mint tetrahidrofuránban vagy N,N-dimetil-formamidban. Az (O) általános képletű vegyület gyűrűzárását, melynek során az (I) általános képletű vegyület képződik, előnyösen egy palládium-tartalmú katalizátor (például palládium-diacetát) jelenlétében, bázikus körülmények között hajtjuk végre (mely körülmények biztosítására például egy alkáli-acetátot használunk, amelyet adott esetben egy fázistranszfer ágenssel, mint például tetrabutilammónium-bromiddal kombinálunk) egy protonmentes oldószerben, mint acetonitrilben vagy N,N-dimetil-formamidban, 50 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten [R. Grigg et al., *Tetrahedron* 46, 4003 (1990)].

A találmány tárgyát képezik az (M) általános képletű vegyületek is, melyek új ipari termékek, és amelyek képletében R_1 jelentése a fenti. R_1 előnyösen etilcsoportot jelent. Az (M) általános képletű vegyületek gyógyszerek előállításához használhatók.

Az (M) általános képletű vegyületeket egy új eljárással állítjuk elő, mely szintén a találmány tárgyát képezi.

Ennek során egy (1) általános képletű racém észtert, ahol R_1 jelentése a fenti, R alkilcsoportot és Z egy védőcsoportot jelent, mely az alkohol funkciós csoportot védi (mely vegyület előállítása a WO 97/00876 sz. közzétételi iratban van leírva) a megfelelő karbonsavvá alakítunk át.

A kapott vegyületet az enantiomerek szétválasztására rezolváljuk [Jacques et al., „Enantiomers, Racemates and Resolution” 2. kiadás, Wiley, New-York, (1991)]. Ekkor egy enantiomerben feldúsult (A) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_1 és Z jelentése a fenti.

Ezután az (A) általános képletű vegyületből eltávolítjuk a hidroxilcsoport védőcsoportját, amikor is egy (B) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyben R_1 jelentése a fenti.

A (B) általános képletű vegyületet gyűrűzárásnak vetjük alá, aminek eredményeképpen egy (C) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_1 jelentése a fenti.

Végül a (C) általános képletű vegyület metoxicsoportját karbonilcsoporttá alakítjuk. Ekkor (M) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_1 jelentése a fenti.

Abban az esetben, amikor R_1 etilcsoportot jelent, R jelentése terc-butilcsoport és Z jelentése benzilcsoport, az (M) általános képletű vegyületet a következő lépésekből álló reakciósorozattal állítjuk elő.

A (2) képletű racém terc-butilésztert (melyet a WO 97/00876 sz. közzétételi irat szerinti módon állíthatunk elő) 18 órán át reagáltatjuk trifluorecetsavval környezeti hőmérsékleten. Ekkor a megfelelő karbonsavat kapjuk.

A 3-(3-benziloximetil-2-metoxi-4-piridil)-3-hidroxi-pentánsav kinidinsóját 30 °C-nál magasabb, előnyösen 50 °C körüli hőmérsékleten melegítjük izopropanolban, mielőtt a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagynánk lehűlni, hogy a 3-(3-benziloximetil-2-metoxi-4-piridil)-3-hidroxi-pentánsav (+) enantiomer sója kristályosodjék, míg a (-) izomer só, amelynek anionját a (3) képlet mutatja, az oldatban marad.

Az izopropanolos oldatot, amely a 3-(3-benziloximetil-2-metoxi-4-piridil)-3-hidroxi-pentánsav sójának (-) enantiomerjét tartalmazza, betöményítjük és sósavat adunk hozzá. Ekkor egy (A') képletű vegyületet kapunk.



Az (A') képletű vegyületet azután egy hidrogén-forrás jelenlétében palládiummal érintkeztetjük, amikor debenzilezett terméket, (B') képletű vegyületet kapunk.

Ezt követően a (B') képletű vegyületet gyűrűzárásnak vetjük alá, amikor (C') képletű vegyületet kapunk.

Végül a (C') képletű vegyület metoxicsoportját karbonilcsoporttá alakítjuk. Ekkor (M') képletű (+)-5-etil-5-hidroxi-1,3,4,5,8,9-hexahidro-oxepino-[3,4-c]piridin-3,9-diont [vagy (+)-EHHOPD-t] kapunk.

Azt a reakciót, mellyel az (A') képletű vegyületet (B') képletű vegyületté alakítjuk, előnyösen metanolban hajtjuk végre előnyösen úgy, hogy a reakcióelegyet ammónium-formiát hozzáadása után mintegy 40 °C-ra melegítjük. Amikor a (B') képletű vegyületet (C') képletű vegyületté ciklizáljuk, a reakciót THF-ben végezhetjük előnyösen mintegy 50 °C hőmérsékleten. Azt a reakciót, melynek során a (C') képletű vegyület (M') képletű vegyületté alakul át, előnyösen környezeti hőmérsékleten hajtjuk végre, oldószerként acetonitrilt használva.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_2 , R_3 , R_4 vagy R_5 közül legalább az egyik egy szulfonil-csoport (mint metánszulfonil-, trifluor-metánszulfonil- vagy p-toluolszulfonil-csoport) oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő hidroxilvegyületet egy vízmentes aprotikus oldószerben egy bázis jelenlétében egy szulfonilezőszerrel reagáltatjuk. Aprotikus oldószerként használhatunk diklórmétánt vagy N,N-dimetil-formamidot, szulfonilezőszerként metánszulfonsav-kloridot, trifluormetánszulfonsav-anhidridet, N-fenil-triflimidet vagy p-toluolszulfonsav-kloridot. Bázisként használhatunk trietilamint, piridint vagy nátrium-hidridet. A szulfonil-csoportot bevihetjük a közbeeső vegyületekbe is.

Az olyan (N) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R_6 jelentése hidrogénatom, és R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti, a következőképpen állítjuk elő.



Egy (P) általános képletű anilint, ahol R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti, egy acetilezőszerrel, mint például ecetsavanhidriddel N-acetilezünk. A kapott acetanilidet 50 °C-tól 100 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen mintegy 75 °C hőmérsékleten Vilsmeier reagenssel reagáltatjuk (melyet foszforil-oxiklorid és N,N-dimetil-formamid reakciójával állítunk elő 0 °C-tól 10 °C-ig terjedő hőmérsékleten), aminek eredményeként a megfelelő 2-klór-3-kinolin-karbaldehidet kapjuk. [Ennek ismertetése megtalálható például az alábbi irodalmi forrásokban: Meth-Cohn et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. 152 (1981), Meth-Cohn et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. 2509 (1981) és Nakasimhan et al., J. Am. Chem. Soc., 112, 4431 (1990)]. Az így kapott intermediert könnyen redukálhatjuk a megfelelő (N) általános képletű kinolil-metanollá, a reakciót standard körülmények között, ismert módon végrehajtva. Így például végrehajthatjuk a reakciót alkoholos oldószerben (például metanolban) nátrium-bór-hidriddel 0 °C-tól 40 °C-ig terjedő hőmérsékleten.

Az (N) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése a fenti, előállíthatjuk a (Q) általános képletű karboxilezett kinolonokból is, melyek képletében R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése a fenti, az alábbi eljárással. A (Q) általános képletű kinolont klórozzuk, és a kapott klór-kinolin karboxilcsoportját redukáljuk. Ekkor (N) általános képletű vegyületet kapunk. A klórozáshoz használhatunk reagensként egy klór-foszfin-oxidot, mint foszforoxikloridot vagy klór-difenil-foszfin-oxidot önmagában vagy egy közömbös protonmentes oldószerben, mint toluol vagy kloroform jelenlétében. A reakciót 50 °C-tól 120 °C-ig terjedő hőmérsékleten hajtjuk végre. A klórozást előnyösen főlegesen vett foszforoxikloriddal végezzük 80 °C-on. A redukciót egy alumínium-hidriddel végezhetjük el egy protonmentes oldószerben, mint dietiléterben, terc-butil-metil-oxidban, tetrahydrofuranban, diklórmétánban, kloroformban, triklóretánban vagy toluolban, 0 °C-tól 50 °C-ig terjedő hőmérsékleten. A redukciót

előnyösen diizobutil-alumínium-hidriddel diklórmétánban végezzük környezeti hőmérsékleten.

Azokat a (Q) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_6 jelentése hidrogénatom, míg R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti, az (R) általános képletű antranilsavakból állíthatjuk elő, melyek képletében R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti. Oly módon járunk el, hogy az (R) általános képletű savat a megfelelő benzilalkohollá redukáljuk. A kapott intermediér alkohol funkciós csoportját szelektíven megvédjük, az aminocsoportot szabadon hagyva. A kapott anilint egy malonsav-származékkal acilezzük. Az alkohol funkciós csoportról eltávolítjuk az előbbiekben felvitt védőcsoportot, azután a megfelelő karbonilcsoporttá oxidáljuk. Az így kapott intermediert intramolekuláris Knoevenagel kondenzációnak alávetve (Q) általános képletű karboxilezett kinolont kapunk, amelyben R_6 jelentése hidrogénatom, R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése pedig a fenti. Azt a redukciót, amellyel a savat alkohollá alakítjuk, végrehajthatjuk egy fémhidriddel egy közömbös protonmentes oldószerben 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen vegyes lítium- és alumínium-hidriddel tetrahidrofuránban környezeti hőmérsékleten. Az intermediér benzilalkoholra valamilyen szokásos ismert módon vihetjük fel a védőcsoportot [Greene T. et al., „Protective groups in Organic Synthesis” 2. kiadás, Wiley, New-York, (1991)], de eljárhatunk úgy is, hogy erre a célra szilil-kloridot használunk egy bázis jelenlétében egy protonmentes oldószerben 0 °C-tól 50 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen pedig terc-butil-difenil-szilil-kloridot imidazol jelenlétében dimetil-formamidban környezeti hőmérsékleten. Az acilezéshez egy malonsav-származékot, mint etil-malonsav-kloridot vagy metil-malonátot használunk egy bázis, mint trietilamin vagy 4-dimetilamino-piridin jelenlétében egy protonmentes oldószerben, mint acetonitrilben, tetrahidrofuránban vagy toluolban 0 °C-tól 110 °C-ig terjedő hőmérsékleten. Az acilezést előnyösen etil-malonil-kloriddal végezzük acetonitrilben környezeti hőmérsékleten, trietilamin jelenlétében. A védőcsoport eltávolítását



aszerint végezzük, hogy a benzilalkohol védelmére milyen védőcsoportot választottunk (Greene, T.). Ha szililezett étert hasítunk, akkor egy fluorid ion-forrást, mint cézium-fluoridot vagy kálium-fluoridot használunk egy fázistranszfer ágens jelenlétében, de használhatunk tetrabutyl-ammónium-fluoridot is egy protonmentes oldószerben, mint tetrahidrofuránban 0 °C-tól 50 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen környezeti hőmérsékleten. Az oxidációt egy piridil-ligandumba kötött króm(VI)-só jelenlétében Swern reagenssel végezhetjük, vagy pedig piridin-kéntrioxid komplexszel dimetil-szulfoxidban trietilamin jelenlétében, előnyösen piridinium-dikromáttal diklórmétánban környezeti hőmérsékleten. Az intramolekuláris Knoevenagel kondenzációt spontán végrehajthatjuk vagy oldatban egy bázis jelenlétében, előnyösen diklórmétánban trietilamin jelenlétében környezeti hőmérsékleten.

A (Q) általános képletű vegyületeket, melyekben R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése a fenti, előállíthatjuk az (S) általános képletű amionoketonokból, ahol R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése a fenti, a következőképpen. Az (S) általános képletű aminoketont egy malonsav-származékkal acilezzük, és a kapott intermediert intramolekuláris Knoevenagel kondenzációnak vetjük alá. Ekkor a (Q) általános képletű karboxilezett kinolonhoz jutunk. Az acilezést egy malonsav-származékkal, mint etil-malonsav-kloriddal vagy metil-malonáttal végezhetjük egy bázis, mint trietilamin vagy 4-dimetilamino-piridin jelenlétében egy protonmentes oldószerben, mint acetonitrilben, tetrahidrofuránban vagy toluolban 0 °C-tól 110 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen etil-malonsav-kloriddal acetonitrilben környezeti hőmérsékleten, trietilamin jelenlétében. Az intramolekuláris Knoevenagel kondenzációt spontán végrehajthatjuk vagy oldatban egy bázis jelenlétében, előnyösen acetonitrilben nátrium-etilát jelenlétében környezeti hőmérsékleten.

Az (S) általános képletű aminoketonokat, ahol R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése a fenti, a (4) általános képletű orto-aminált benzonitrilekből, ahol R_2 , R_3 , R_4 és



R_5 jelentése a fenti, állíthatjuk elő, ez utóbbiakat egy R_6 -MgX általános képletű Grignard reagenssel reagáltatva, ahol X halogénatomot jelent és R_6 jelentése a fenti. Magát a reakciót az ismert módon hajtjuk végre.

Az olyan (S) általános képletű aminoketonokat, ahol R_6 jelentése arilcsoport és R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti, a már ismertetett (R) általános képletű antranilsavakból állíthatjuk elő. Az utóbbi vegyületeket benzoil-kloriddal reagáltatjuk visszafolytatás közben, és a kapott benzoxazont egy R_6 -MgX képletű Grignard reagens jelenlétében, ahol X halogénatomot jelent és R_6 jelentése arilcsoport, a megfelelő orto-aminált benzofenonná alakíthatjuk, amelyet debenzoilezhetünk például hidrogén-bromiddal vizes vagy jégecetes oldatban.

Az (S) általános képletű aminoketonokat, ahol R_2 , R_3 , R_4 R_5 és R_6 jelentése a fenti, előállíthatjuk a (P) általános képletű anilinekből, amelyek képletében R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti, a következő eljárással. A (P) általános képletű anilin nitrogénatomját acilezzük egy olyan ágenssel, amely az aril-metallizálási reakciót az orto-helyzetbe irányítja, és a kapott vegyületet metallizáljuk, majd egy R_6 -CHO általános képletű aldehiddel reagáltatjuk, ahol R_6 jelentése a fenti. Az eljárást az így kapott alkoholos intermedier oxidálásával fejezzük be, azután felszabadítjuk a nitrogéntartalmú funkciós csoportot, amikor is (S) általános képletű aminoketonhoz jutunk. Az eljárás során az orto-helyzetbe való irányítás biztosítására a (P) általános képletű anilint egy „bocant” ágenssel reagáltatjuk, előnyösen di-*trec*-butil-dikarbonáttal egy protonmentes oldószerben, mint tetrahydrofuranban, dioxánban vagy dimetoxietánban a visszafolytatás hőmérsékletén. A metallizálást egy lítiumos reagenssel végezhetjük, mint *terc*-butil-lítiummal, *szek*-butil-lítiummal vagy meztíl-lítiummal, vagy tetrametil-etilén-diamin jelenlétében *n*-butil-lítiummal, előnyösen *n*-butil-lítiummal tetrametil-etilén-diamin jelenlétében, egy protonmentes oldószerben, mint tetrahydrofuranban, dioxánban vagy dimetoxietánban, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten. Az oxidációt piridil ligandumhoz kötött króm(VI)-sók jelenlétében Swern reagenssel végezhetjük

vagy pedig piridin-kén-trioxid komplexszel dimetil-szulfoxidban trietilamin jelenlétében, előnyösen piridinium-dikromáttal diklórmétánban visszafolyatás közben. A nitrogéntartalmú funkciós csoportot savas közegben való reagáltatással alakíthatjuk ki, előnyösen trifluorecetsavval diklórmétánban környezeti hőmérsékleten.

Az (N) általános képletű intermedierek analóg vegyületeit már leírták, és pedig a WO 95/05427 sz. közzétételi iratban.

A (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R_1 rövidszénláncú alkilcsoportot jelent,

R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy $-\text{OSO}_2\text{R}_{10}$ csoport,

R_6 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy rövidszénláncú hidroxialkil-, rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)alkil-, rövidszénláncú cikloalkil-alkil-, vagy $-(\text{CH}_2)_m\text{SiR}_7\text{R}_8\text{R}_9$ csoport, vagy egy az arilcsoporton helyettesített vagy helyettesítetlen rövidszénláncú aralkilcsoport, amelyben az arilcsoporthoz kapcsolódó, azonos vagy eltérő szubsztituensek: rövidszénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, di(rövidszénláncú alkil)aminocsoport, $-\text{CF}_3$ vagy $-\text{OCF}_3$ csoport,

R_7 , R_8 és R_9 egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoportokat jelentenek,

R_{10} jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal vagy szubsztituálva, vagy arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő rövidszénláncú alkilcsoporttal van szubsztituálva,

m értéke egy nullától 6-ig terjedő egész szám,

egy új eljárással is előállíthatjuk, amelynek során egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenti, egy erősen savas közegben

reagáltatunk egy vas(III)-só és egy R_6 szabadgyök prekursor jelenlétében, egy oldattal, amely hidroxid vagy alkoxid csoportokat tartalmaz.

Noha a technika állásából ismeretes hasonló reakció alkalmazása az α -hidroxilaktont tartalmazó kamptotecin analógok átalakítására [Sawada, S. et al., Chem. Pharm. Bull., (1991) 39, 2574; WO 98/35940], ennek a reakciónak a β -hidroxilakton gyűrűt tartalmazó kamptotecin analógok, így a (IV) általános képletű vegyületek esetében való alkalmazhatósága nem volt előre látható. A reakció kivitelezhetősége meglepő, mert erősen savas közegben a tercier benzil-hidroxilcsoport, amely a karboxilcsoporthoz viszonyítva β -helyzetben van, általában eliminálódik a megfelelő olefin képződése közben (Nagasawa et al., Heterocycles 1989, 28, 703; Kimura H. et al., Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 552; Fujita T. et al., J. Appl. Chem. Biotechnol. 1982, 32, 421; Miller R. E. et al., J. Org. Chem. 1950, 15, 89; Fieser L. F. et al., J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 3209).

A fenti eljárásban az erősen savas közeget savakkal, mint vizes vagy nem-vizes trifluorecetsavval vagy kénsavval, előnyösen vizes kénsavval biztosíthatjuk, vas(III)-sóként előnyösen vas(III)-szulfát heptahidrátot használunk, szabadgyök prekursorként pedig egy R_6 -CHO általános képletű aldehidet, ahol R_6 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy rövidszén-láncú hidroxialkil-, rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)alkil-, rövidszénláncú cikloalkil-alkil-, vagy $-(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$ csoport, vagy egy az arilcsoporton egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenssel helyettesített vagy helyettesítetlen rövidszénláncú aralkilcsoport, amelyben az arilcsoportoz kapcsolódó szubsztituensek: rövidszénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, di(rövidszénláncú alkil)aminocsoport, $-CF_3$ vagy $-OCF_3$ csoport. Hidroxid- vagy alkoxid-csoportot tartalmazó oldatként



használhatunk hidrogénperoxidot vagy terc-butil-hidroperoxidot, előnyösen 30 térf. %-os hidrogénperoxidot.

A találmány szerinti vegyületek hasznos gyógyászati hatással rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek topoizomeráz I és/vagy II gátló és tumorgátló hatásúak. A találmány szerinti vegyületek a technika állásával összhangban antiparazita és/vagy antivirális hatást mutatnak. Ily módon a találmány szerinti vegyületeket a terápia különböző területein lehet alkalmazni.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai sajátosságait a kísérleti részben szemléltetjük.

A vegyületek gátolni képesek a topoizomerázt, például annak I és/vagy II típusát, ha a találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag hatásos mennyiségét bejuttatjuk a beteg, például egy emlős, például az ember szervezetébe.

A találmány szerinti vegyületek tumorgátló hatással rendelkeznek. Használhatók daganatok, így például topoizomerázt expresszáló tumorok kezelésére, a betegnek egy találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét beadva. A kezelhető tumorok vagy rákbetegségek például a nyelőcső, a gyomor, a bél, a végbél, a szájüreg, a garat, a gége, a tüdő, a vastagbél, a mell, a méhnyak, a corpus endometrium, a petefészek, a prosztata, a here, a hólyag, a vese, a máj, a hasnyálmirigy, a csont, a kötőszövetek, a bőr rákos megbetegedései, például a melanómák, továbbá a szem, az agy és a központi idegrendszer, valamint a pajzsmirigy rákos megbetegedései, a leukémia, a Hodgkin betegség, a Hodgkin betegséggel nem összefüggő limfómák, a többszörös mielómák és más daganatos betegségek.

A találmány szerinti vegyületek használhatók paraziták fertőzések kezelésére is, mivel gátolják a Hemoflagellata (például Trypanosoma vagy Leishmania) törzseket vagy a Plasmodium törzseket (például malária esetén), de használhatók vírusos fertőzések és betegségek kezelésére is.

Ezek a sajátságok alkalmassá teszik a találmány szerinti vegyületeket arra, hogy gyógyszerek hatóanyagaiként használják őket. Ezért a találmány tárgyát képezik a találmány szerinti vegyületek mint gyógyszerek, különösen az (I), (II_A) és (III) általános képletű vegyületek, amelyekben a szimbólumok jelentése a fenti. A találmány tárgyát képezik továbbá az olyan gyógyászati kompozíciók, amelyek hatóanyagként legalább egy imént definiált gyógyszert tartalmaznak.

Ennek megfelelően a találmány olyan gyógyászati kompozíciókra vonatkozik, amelyek egy találmány szerinti vegyületet tartalmaznak vagy annak egy gyógyászati szempontból elfogadható savval képzett addíciós sóját egy a beadás módjának (például orális, intravénás, intraperitoneális, intramuszkuláris, transzdermális vagy szubkután) megfelelően választott gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal kombinálva. A gyógyászati (például terápiás) kompozíció szilárd, folyékony liposzómás vagy lipid micellás készítmény lehet.

A gyógyászati kompozíció lehet szilárd készítmény, például por, pilula, granulátum, tablettá, liposzóma, zselatin kapszula vagy kúp. A pilula, tablettá vagy zselatinkapszulás készítmény olyan anyaggal lehet bevonva, amely képes a kompozíciót megvédeni a gyomorsav vagy a gyomorban lévő enzimek hatásától, elegendő időt biztosítva a kompozíciónak ahhoz, hogy nem emésztett formában eljusson a beteg vékonybelébe. A vegyületet lokálisan is alkalmazhatjuk, például közvetlenül a daganat helyén. A vegyületeket beadhatjuk nyújtott hatású kezelési eljárásban is (például késleltetett felszabadulású kompozícióként vagy infúziós pumpában). Szilárd vivőanyagként használhatunk például kalcium-foszfátot, magnézium-sztearátot, magnézium-karbonátot, talkumot, cukrot, laktózt, dextrint, keményítőt, zselatint, cellulózt, metilcellulózt, nátrium-karboximetil-cellulózt, polivinil-pirrolidont és viaszt. A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati kompozíciókat elkészíthetjük folyékony alakban is, például oldat, emulzió, szuszpenzió vagy egy késleltetett felszabadulású készítmény alakjában. Folyékony vivőanyagként használhatunk például vizet, szerves oldószereket, mint

glicerint vagy glikolokat, mint polietilén-glikolt, valamint azok vízzel különböző arányban alkotott keverékeit.

A találmány tárgyát képezi emellett a találmány szerinti vegyületek alkalmazása topoizomerázok, különösen az I vagy II típusú topoizomerázok gátlására, daganatok kezelésére, parazita fertőzések kezelésére és vírusos fertőzések vagy betegségek kezelésére használható gyógyszerek előállítására.

A találmány szerinti vegyület dózisa az említett betegségek és rendellenességek kezelésében a beadás módjától, a beteg korától, testtömegétől és állapotától függően változik, és azt végülis a beteget kezelő orvos vagy állatorvos határozza meg. Ezt az orvos vagy állatorvos által meghatározott mennyiséget nevezzük gyógyászatilag hatásos mennyiségnek.

A leírásban előforduló műszaki és tudományos fogalmakat abban az értelemben használjuk, ahogy azokat a találmány szakterületén működő szakemberek általában értik, hacsak kifejezetten más definíciót nem használunk. A leírásban említett összes publikáció, szabadalmi bejelentés, szabadalom és minden más referencia a találmány ismertetésének részét képezi.

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük az oltalmi kör korlátozása nélkül.

Kísérleti rész

1. példa: (5R)-5-etil-11-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

1a) lépés: kinidinium-(3R)-3-(3-benziloximetil-2-metoxi-4-piridil)-3-hidroxi-pentanoát

40 g (100 mmól) terc-butil-3-(3-benziloximetil-2-metoxi-4-piridil)-3-hidroxi-pentanoátot (melyet a WO 97/00876 sz. közzétételi irat szerinti eljárással állítunk elő) összekeverünk 150 ml trifluorecetsavval, és a reakcióelegyet 18 órán át keverjük 20 °C hőmérsékleten, azután vákuumban betöményítjük. A maradékot 200 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldatban oldjuk, kétszer 100 ml

diklórmétánnal mossuk, és a kapott oldatot 6 N sósavoldattal pH=1-ig megsavanyítjuk, majd kétszer 200 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük és magnézium-szulfáton megszáritjuk, azután betöményítjük. Az így kapott 31,1 g (90 mmól) racém savhoz 30 ml izopropanolt adunk, és 30 ml izopropanolban oldott 29,2 g (90 mmól) kinidinnel reagáltatjuk. A kapott keveréket 50 °C-on melegítjük a teljes feloldódásig. A hőmérsékletet 40 °C-ig hagyjuk csökkenni, a keverést leállítjuk, és a reakcióelegyet környezeti hőmérsékletre hagyjuk lehűlni. Keverés nélkül 0 °C-ra hűtjük le, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 16 órán át. Azután a hőmérsékletét 20 °C-ra hagyjuk emelkedni, és keverjük a kristályosodásig. Izopropanollal felhígítjuk és szűrjük. A kivált kristályos anyagot izopropanollal átöblítjük. A jobbraforgató só kiválik, a balraforgató só pedig az izopropanolos oldatban marad. A szűrletet összegyűjtjük és betöményítjük. Ekkor a kívánt terméket kapjuk. A HPLC analízis szerint (CHIRAL-AGP 5 μ (10 cm x 4 mm) oszlopon 30/920/50 arányú izopropilalkohol/víz/foszfátpuffer (pH=6,5) eleggyel 1,2 ml/perc sebességgel eluálva, UV detektálással 280 nm-en) a balraforgató só retenciós ideje 6,4 perc, a jobbraforgató sóé 2,8 perc, a diasztereomer arány 83/17.

1b) lépés: (5R)-5-etil-5-hidroxi-1,3,4,5,8,9-hexahidro-oxepino[3,4-c]piridin-3,9-dion vagy (+)-EHHOPD

Az 1a) lépésben kapott maradékot 16 órán át keverjük 270 ml diklórmétán és 270 ml 1 N sósav keverékében 20 °C-on. Dekantálás után a szerves fázist betöményítjük. A maradékot 87 ml metanolban oldjuk a következő fázisban való felhasználásra. Ezt az oldatot nitrogén atmoszférában 50 %-os nedves szénen lévő 10 % palládiumra (27,7 g; 13 mmól) öntjük. A reakcióelegyet 5 percig keverjük, azután ammónium-formiát (11,5 g, 183 mmól) 135 ml metanollal készített oldatába öntjük. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, miközben hőmérsékletét hagyjuk emelkedni, azután 40 °C-on melegítjük 30 percig. Ezután a reakcióelegyet Clarcel ágyon átszűrjük és betöményítjük. Hozzáadunk 40 ml toluolt, azután

bepároljuk, és ezt a műveletet addig ismételjük, míg a metanol nyomait is elűztük. A maradékot 45 ml tetrahidrofuránban oldjuk, és hozzáadjuk 7,18 g (34,5 mmól) diciklohexil-karbodiimid 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át melegítjük 50 °C-on, azután 20 °C-ra hűtjük le, és a diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. A szűrletet szárazra bepároljuk. A maradékot 46 ml acetonitrilben oldjuk, és 6,0 g (40,5 mmól) nátrium-jodiddal és 5,13 ml (40,5 mmól) trimetil-szilil-kloriddal reagáltatjuk. A reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten keverjük 5 órán át, azután 28 ml acetonitrilt és 5,6 ml vizet adunk hozzá. Az ekkor kivált csapadékot kiszűrjük, 10 ml vizet adunk hozzá, és a kapott keveréket ammónium-hidroxid oldattal semlegesítjük. A csapadékot kiszűrjük, azután 40 ml acetonban oldjuk, és az oldathoz 150 ml vizet adunk. A kivált kristályos anyagot kiszűrjük és megszáritjuk. 3 g (+)-EHHOPD-t kapunk, amelynek enantiomer aránya 99,4/0,6.

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,8 (t, 3H); 1,65 (m, 2H); 3,00-3,55 (q, 2H); 5,3 (q, 2H); 5,7 (s, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,3 (d, 1H); 11,7 (s, 1H).

1c) lépés: 2-amino-6-fluor-fenil-metanol

5 g (32 mmól) 2-amino-6-fluor-benzoésav 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához argonatmoszférában, környezeti hőmérsékleten hozzáadunk 64 ml tetrahidrofurános 1M lítium-alumínium-hidrid oldatot (64 mmól). A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, azután 0 °C-on hidrolizáljuk 100 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal. A kapott keveréket kétszer 70 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, azután magnézium-szulfáton megszáritjuk és betöményítjük. 3,8 g kívánt terméket kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Olvadáspontja: 93 °C.

IR (KBr): 784, 1001, 1471, 1591, 1621 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 4,44 (dd, 2H); 4,93 (t, 1H); 5,27 (s, 2H); 6,27 (t, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,96 (q, 1H).

1d) lépés: etil-2-(3-fluor-2-hidroximetil-fenil-karbamoil)-acetát

Az 1c) lépésben előállított aminobenzilalkohol 3,8 g-ját (27 mmól) és 4,3 g imidazolt (64 mmól) feloldunk 52 ml N,N-dimetil-formamidban. Az oldathoz hozzáadunk 8,37 ml (32 mmól) terc-butil-difenil-szilil-kloridot. A kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, azután 100 ml vizet adunk hozzá, és kétszer 60 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, azután magnézium-szulfáton megszáritjuk és betöményítjük. Az így kapott 10 g szililezett intermediert 52 ml acetonitrilben oldjuk, és 4,5 ml (32,4 mmól) trietilamint adunk az oldathoz. A kapott reakcióelegybe becsepegtetünk 4,15 ml (32,4 mmól) etil-malonil-kloridot. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, azután 100 ml vizet adunk hozzá, majd kétszer 60 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, azután magnézium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. A maradékot (16 g) 50 ml tetrahydrofuranban oldjuk. Az oldatba becsepegtetünk 27 ml tetrahydrofurános 1 M tetrabutyl-ammonium-fluorid oldatot (27 mmól). A kapott keveréket 1 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, azután 100 ml vizet adunk hozzá. Ezután kétszer 60 ml etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük és vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk közepes nyomáson (SiO₂, 95/5 arányú CH₂Cl₂/MeOH). 4,8 g fehér szilárd terméket kapunk, amely 91 °C-on olvad.

IR (KBr): 1472, 1542, 1589, 1657, 3286, 3482 cm⁻¹.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,19 (t, 3H); 3,54 (s, 2H); 4,14 (q, 2H); 4,55 (dd, 2H); 5,21 (t, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,53 (d, 1H).

1e) lépés: etil-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-3-kinolin-karboxilát

4,8 g (19 mmól) malonsav-származék (melyet az 1d) lépésben állítottunk elő) 280 ml diklórmétánnal készített oldatához 8,3 g (22 mmól) piridinium-

dikromátot adunk. A kapott szuszpenziót 4 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, azután 30 ml (220 mmól) trietilamint adunk hozzá. A reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten keverjük 16 órán át, azután vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk közepes nyomáson (SiO_2 , 95/5 arányú $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). 2,1 g sárga szilárd anyagot kapunk, amely 180 °C-on olvad.

IR (KBr): 1441, 1498, 1655, 1747 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 1,31 (t, 3H); 4,28 (q, 2H); 7,06 (t, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,61 (dd, 1H); 8,43 (s, 1H); 12,27 (s, 1H).

1f) lépés: etil-2-klór-5-fluor-3-kinolin-karboxilát

Az 1e) lépésben előállított kinolon 2,1 g-ját 14 ml foszforoxikloridban 80 °C-on melegítjük, míg a reakció végbemegy. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiásan figyeljük (SiO_2 , 95/5 arányú $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). A kapott oldatot vákuumban betöményítjük, a maradékhoz vizet adunk. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel semlegesre mossuk, és vákuumban, foszforpentoxid jelenlétében megszárítjuk. 1,8 g fehér szilárd terméket kapunk, amely 97 °C-on olvad.

IR (KBr): 1268, 1631, 1723 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 1,38 (t, 3H); 4,42 (q, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,97 (dd, 1H); 8,92 (s, 1H).

1g) lépés: 2-klór-5-fluor-3-kinolil-metanol

az 1f) lépésben előállított kinolin-karboxilát 1,8 g-ját (6,7 mmól) 40 ml diklórmétánban oldjuk, és az oldathoz argonatmoszférában hozzácsepegtetünk 20 ml diklórmétános 1 M diizobutil-alumínium-hidrid oldatot (20 mmól) miközben a külső hőmérsékletet 10 °C-on tartjuk egy jéggel hűtött vizes fürdővel. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, azután 200 ml 20 %-os nátrium- és kálium-tartarát oldatba öntjük. A kapott keveréket erőteljesen keverjük 1 órán át, azután celiten szűrjük. A szűrletet kétszer 100 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, azután magnézium-szulfáton megszárítjuk és bepároljuk.

A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk közepes nyomáson (SiO_2 , 98/2 arányú $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). 450 mg fehér szilárd terméket kapunk, amely 176°C -on olvad.
NMR: ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 4,71 (d, 2H); 5,78 (t, 3H); 7,51 (t, 1H); 7,75-7,83 (m, 2H); 8,50 (s, 1H).

1h) lépés: (5R)-5-etil-11-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

8 ml N,N-dimetil-formamidban feloldunk 422 mg (2 mmól) kinolil-metanolt, melyet az 1g) lépésben állítottunk elő, 446 mg (2 mmól) (+)-EHHOPD-t, melyet az 1b) lépésben állítottunk elő, valamint 592 mg (2,2 mmól) trifenil-foszfint, és az oldathoz hozzácepegtetünk 0,43 ml (2,2 mmól) izopropil-azodikarboxilátot. A reakcióelegyet 16 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, azután 100 ml vizet aduk hozzá, majd kétszer 100 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, azután magnézium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk közepes nyomáson (SiO_2 , 30/70 arányú AcOEt/heptán). Az így kapott intermedier 325 mg-ját (0,78 mmól) összekeverjük 42 mg (0,156 mmól) trifenil-foszfinnal, 114 mg (1,17 mmól) kálium-acetáttal, 276 mg (0,86 mmól) tetrabutil-ammónium-bromiddal és 0,078 mmól palládium-acetáttal, és a keveréket vízmentes acetonitrilben argonatmoszférában 16 órán át melegítjük visszafolyatás közben. Azután a reakcióelegyet környezeti hőmérsékletre hűtjük le, és vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk közepes nyomáson (SiO_2 5/95 arányú $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). 80 mg kívánt szilárd terméket kapunk. (Olvadáspontja $>250^\circ\text{C}$).

IR (KBr): 1659, 1734, 3386 cm^{-1} .

NMR: ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0,86 (t, 3H); 1,85 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,28 (s, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,85 (q, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,82 (s, 1H).

2. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A vegyületet 2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva az 1. példa 1c) - 1h) lépéseiben leírt műveletekkel állítjuk elő. Szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja >250 °C.

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,86 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,04 (d, 1H); 3,47 (d, 1H); 5,24 (s, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,65 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,22 (dd, 1H); 8,71 (s, 1H).

3. példa: (5R)-5-etil-8-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A vegyületet 2-amino-3-fluor-benzoesavból kiindulva az 1. példa 1c) – 1h) lépéseiben leírt műveletekkel állítjuk elő. A 2-amino-3-fluor-benzoesavat a szakirodalomban ismertetett módon állítjuk elő (Muchowski et al., J. Org. Chem., 45, 4798). Szilárd terméket kapunk. Olvadáspontja >250 °C.

IR (KBr): 1659, 1731, 3344 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,88 (t, 3H); 1,85 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,47 (d, 1H); 5,29 (s, 2H); 5,40 (d, 1H); 5,53 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,96 (m, 1H); 8,75 (s, 1H).

4. példa: (5R)-12-benzil-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

4a) lépés: 1-(2-amino-fenil)-2-fenil-1-etanon

4,25 g (36 mmól) 2-amino-benzonitril 40 ml vízmentes dietiléterrel készített oldatához 0 °C-on argonatmoszférában hozzáadunk 50 ml 2 M tetrahidrofurános benzil-magnézium-klorid oldatot (100 mmól). A reakcióelegyet 1 órán át környezeti hőmérsékleten tartjuk, azután 0 °C-on 10 %-os sósavoldat hozzáadásával hidrolizáljuk. 1 órás keverés után nátrium-hidroxiddal semlegesítjük, és a kapott keveréket etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, azután magnézium-szulfáton megszáritjuk

és bepároljuk. 3,5 g kívánt terméket kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Olvadáspontja 100-101 °C.

IR (KBr): 1469, 1612, 1725 cm⁻¹.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 4,25 (s, 2H); 6,53 (t, 1H); 6,74 (d, 1H); 7,2-7,35 (m, 8H); 7,90 (d, 1H).

4b) lépés: etil-4-benzil-2-oxo-1,2-dihidro-3-kinolin-karboxilát

A 4a) lépésben kapott aminoketon 13,5 g-ját (16 mmól) összekeverjük 3,9 ml (28 mmól) trietilaminnal és feloldjuk 66 ml acetonitrilben. Az oldathoz 10 °C-on hozzácepegetünk 3,64 ml (28 mmól) etil-malonil-kloridot. A reakcióelegyet 16 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, azután hozzáadjuk nátrium-etoxid etanolos oldatát, amelyet 0,4 g (17 mmól) nátrium 25 ml etanolban való oldásával kaptunk. A reakcióelegyet 16 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, azután 200 ml vizet adunk hozzá és kétszer 100 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és betöményítjük. A maradékhoz etilétert adunk, és a kivált csapadékot kiszűrjük és 50 °C-on vákuumban megszáritjuk. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 230 °C-on olvad. NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,19 (t, 3H); 4,17 (s, 2H); 4,27 (q, 2H); 7,13 (t, 1H); 7,15-7,20 (m, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H); 7,49 (t, 1H); 7,69 (d, 1H); 12,15 (s, 1H).

4c) lépés: (5R)-12-benzil-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4b) lépésben kapott kinolonból kiindulva végrehajtjuk az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteket. Szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja >250 °C.

IR (KBr): 1578, 1655, 1751 cm⁻¹.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,87 (t, 3H); 1,87 (q, 2H); 3,05 (d, 1H); 3,49 (d, 1H); 4,65 (d, 1H); 4,70 (d, 1H); 5,20 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H);



6,06 (s, 1H); 7,15-7,30 (m, 5H); 7,41 (s, 1H); 7,67 (t, 2H); 7,83 (t, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,28 (d, 1H).

5. példa: (5R)-12-butyl-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4a) lépésében leírtak szerint 2-amino-benzonitrilt reagáltatunk n-butyl-magnézium-bromiddal, és a kapott aminoketont a 4b) lépés szerint reagáltatjuk tovább. A kapott kinolonból kiindulva végrehajtjuk az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteket. Szilárd terméket kapunk, amely 220-221 °C-on olvad.

IR (KBr): 1611, 1655, 1725 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,87 (t, 3H); 0,96 (t, 3H); 1,49 (q, 2H); 1,67 (q, 2H); 1,86 (q, 2H); 3,05 (d, 1H); 3,19 (t, 2H); 3,49 (d, 1H); 5,28 (s, 2H); 5,40 (d, 1H); 5,54 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,85 (t, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,26 (d, 1H).

6. példa: (5R)-5,12-dietil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4a) lépésében leírtakhoz hasonló módon 2-amino-benzonitrilt reagáltatunk etil-magnézium-bromiddal, és a kapott aminoketont a 4b) lépésben leírtak szerint reagáltatjuk. A kapott kinolonból kiindulva végrehajtjuk az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteket. Szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja >280 °C.

IR (KBr): 1652, 1758, 3329 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,85 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 1,87 (q, 2H); 3,04 (d, 1H); 3,24 (q, 2H); 3,54 (d, 1H); 5,25 (s, 2H); 5,36 (d, 1H); 5,53 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,85 (t, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,26 (d, 1H).



7. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4b) lépéséhez hasonló módon eljárva 2-amino-fenil-metanont reagáltatunk. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteknek vetjük alá. Szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja >250 °C.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,86 (t, 3H); 1,85 (q, 2H); 3,05 (d, 1H); 3,49 (d, 1H); 5,09 (s, 2H); 5,38 (d, 1H); 5,50 (d, 1H); 6,07 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,60-7,75 (m, 6H); 7,82 (d, 1H); 7,90 (t, 1H); 8,25 (d, 1H).

8. példa: (5R)-12-ciklohexil-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4a) lépéséhez hasonló módon 2-amino-benzonitrilt reagáltatunk ciklohexil-magnézium-kloriddal, és a kapott aminoketont a 4b) lépésben leírtak szerint reagáltatjuk. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteknek vetjük alá. Szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja >250 °C.

IR (KBr): 1655, 1728, 3500 cm⁻¹.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,86 (t, 3H); 1,42 (t, 1H); 1,59 (t, 2H); 1,84 (m, 9H); 3,04 (d, 1H); 3,48 (d, 1H); 3,69 (m, 1H); 5,39 (d, 2H); 5,40 (s, 2H); 5,53 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,83 (t, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,37 (s, 1H).

9. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(4-metil-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4b) lépéséhez hasonló módon 2-amino-fenil-4-metil-fenil-metanont reagáltatunk. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteknek vetjük alá. Szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja >280 °C.

IR (KBr): 1655, 1754, 3407 cm⁻¹.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,87 (t, 3H); 1,87 (q, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,07 (d, 1H); 3,48 (d, 1H); 5,07 (d, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,49 (d, 1H); 6,04 (s, 1H); 7,45 (s, 1H);

7,48 (m, 2H); 7,54 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,85 (m, 2H); 8,22 (d, 1H).

10. példa: (5R)-10-klór-5-etil-12-(2-fluor-fenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Hasonló módon járunk el, mint a 4. példa 4b) lépésében, 2-amino-5-klór-fenil-2-fluor-fenil-metanonból kiindulva. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteknek vetjük alá. Szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja >250 °C.

IR (KBr): 1656, 1744, 3397 cm⁻¹.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,86 (t, 3H); 1,85 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,47 (d, 1H); 4,93 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 5,37 (d, 1H); 5,49 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,50-7,65 (m, 3H); 7,65-7,80 (m, 2H); 7,91 (d, 1H); 8,27 (d, 1H).

11. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

11a) lépés: 6,7-difluor-2-fenil-4H-benzo[d][3,1]oxazin-4-on

3,46 g (20 mmól) 2-amino-4,5-difluor-benzoésav és 56 ml (480 mmól) benzoil-klorid keverékét 16 órán át melegítjük visszafolyatás közben, azután 200 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldatba öntjük, majd 2 órán át keverjük 80 °C-on. A kapott keveréket kétszer 100 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékhoz étert adunk, és a kivált csapadékot kiszűrjük, etiléterrel mossuk és vákuumban megszárítjuk. 3,2 g fehér szilárd terméket kapunk, amely 154 °C-on olvad.

IR (KBr): 1613, 1657, 3467 cm⁻¹.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 7,5-7,8 (m, 3H); 7,8-7,9 (m, 1H); 8,1-8,3 (m, 1H).

11b) lépés: 2 benzoil-4,5-difluor-1-fenil-karboxamido-benzol

A 11a) lépésben előállított benzoxazin 6,78 g-ját (26 mmól) 260 ml diklórmétánban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz -78 °C-on argonatmoszférában hozzácsepegtetünk 22 ml etiléteres 3 M fenil-magnézium-bromidot



(66 mmól). A reakcióelegyet $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 1 órán át keverjük, azután 200 ml telített vizes ammónium-klorid oldat hozzáadásával hidrolizáljuk, majd kétszer 100 ml diklometánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, azután magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékhoz izopropilétert adunk, a kivált fehér kristályokat kiszűrjük és megszáritjuk. 7,3 g terméket kapunk, amely $58\text{--}59\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

IR (KBr): 1423, 1537, 1599, 1682 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 7,4-7,6 (m, 9H); 7,69 (d, 2H); 7,88 dd, 1H).

11c) lépés: 2-amino-4,5-difluor-fenil-fenil-metanon

A 11b) lépésben előállított N-benzoilezett aminoketon 7,3 g-ját (21,7 mmól) feloldjuk 300 ml jégcetben, és az oldatot összekeverjük 150 ml 48 %-os hidrogénbromiddal. A reakcióelegyet 10 órán át melegítjük visszafolytatás közben. Lehűtjük környezeti hőmérsékletre, azután vákuumban betöményítjük, hozzáadunk 200 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldatot, és kétszer 100 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékhoz pentánt adunk, és az ekkor kivált csapadékot kiszűrjük. 4 g világossárga szilárd terméket kapunk, amely $100\text{--}101\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

IR (KBr): 1514, 1563, 1645, 3372, 3482 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 6,83 (dd, 1H); 7,1-7,4 (m, 3H); 7,5-7,7 (m, 5H).

11d) lépés: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 11c) lépésben előállított aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonlóan alakítjuk át. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteknek vetjük alá. Szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 1659, 1734, 3386 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,85 (t, 3H); 1,80 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,45 (d, 1H); 5,00 (d, 1H); 5,35 (d, 1H); 5,48 (d, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,55-7,75 (m, 6H); 8,24 (dd, 1H).

12. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 11. példa 11a)-11c) lépéseirehasonló módon járunk el 2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva, majd a kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépéséhez hasonló módon alakítjuk át. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteknek vetjük alá. Szilárd terméket kapunk, amelynek olvadáspontja $>250\text{ }^\circ\text{C}$.

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,86 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,00 (d, 1H); 5,08 (d, 1H); 5,37 (d, 1H); 5,49 (d, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,50-7,80 (m, 6H); 7,85 (t, 1H); 7,96 (d, 1H).

13. példa: (5R)-12-butyl-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

13a) lépés: N-(3,4-difluor-fenil)-acetamid

50 ml (500 mmól) 3,4-difluor-anilint és 70 ml (500 mmól) trietilamint összekeverünk 1,5 liter diklometánnal, és a keveréket jeges fürdőben lehűtjük. Hozzácsepegtetünk 71,5 ml (750 mmól) ecetsavanhidridet, és a reakcióelegyet 1 óráig környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezt követően vízzel, azután 10 %-os nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, azután telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot pentánban szuszpendáljuk, szűrjük és vákuumban megszárítjuk. A kívánt anilidet kapjuk drapp színű szilárd anyag alakjában. Olvadáspontja $126\text{--}127,5\text{ }^\circ\text{C}$.
NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 2,15 (s, 3H); 7,10-7,65 (m, 2H); 7,65-8,10 (m, 1H); 10,30 (széles csúcs, 1H).

13b) lépés: 2-klór-6,7-difluor-3-kinolin-karbaldehid

A 13a) lépésben előállított acetanilid 32 g-ját (220 mmól) Vilsmeier reagenshez adjuk. A Vilsmeier reagenst 34 ml (440 mmól) vízmentes N,N-dimetilformamidból állítjuk elő oly módon, hogy jeges fürdőn lehűtjük és argonatmoszférában 103 ml (1,1 mól) foszforoxikloridot csepegtetünk hozzá, azután 0,5 órán át keverjük, mielőtt engednénk környezeti hőmérsékletre felmelegedni. A kapott keveréket 16 órán át keverjük 70 °C-on, azután környezeti hőmérsékletre hűtjük le. A reakcióelegyet csepegtetve hozzáadjuk 400 ml jeges vízhez, és a kapott keveréket 2 órán át keverjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, és vízzel semlegesre mossuk, majd vákuumban foszforpentoxidon megszáritjuk. Sárga szilárd terméket kapunk, amely 226-229 °C-on olvad.

IR (KBr): 888, 1061, 1262, 1507, 1691 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 8,17 (dd, 1H); 8,39 (dd, 1H); 8,97 (d, 1H); 10,34 (d, 1H).

13c) lépés: 2-klór-6,7-difluor-3-kinolil-metanol

A 13b) lépésben kapott kinolin-karbaldehid 9 g-ját (39 mmól) 400 ml metanolban szuszpendálva 2 g (53 mmól) nátrium-bór-hidriddel reagáltatjuk környezeti hőmérsékleten 0,5 órán át. A nátrium-bór-hidrid fölöslegét 2 ml ecetsavval elbontjuk, és a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük. A maradékhoz 500 ml etilacetátot adunk, és vízzel, azután 10 %-os nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd újra vízzel, végül telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 1,2-diklóretánból átkristályosítjuk. A kívánt kinolil-metanolt kapjuk drapp színű szilárd anyag alakjában. Olvadáspontja 166,5-167 °C.

IR (KBr): 871, 1038, 1253, 1513 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 4,67 (d, 2H); 5,80 (t, 1H); 8,01 (dd, 1H); 8,22 (dd, 1H); 8,48 (s, 1H).

13d) lépés: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13c) lépésben kapott kinolil-metanolt (+)-EHHOPD-val reagáltatjuk az 1. példa 1h) lépésében ismertetett módon. Fehér szilárd terméket kapunk.

IR (KBr): 871, 1261, 1512, 1579, 1654, 1746 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,87 (t, 3H); 1,85 (m, 2H); 3,08 (d, 1H); 3,44 (d, 1H); 5,26 (s, 2H); 5,39 (d, 2H); 5,52 (d, 1H); 5,99 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 8,15 (dd, 1H); 8,23 (dd, 1H); 8,68 (s, 1H).

13e) lépés: (5R)-12-butyl-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13d) lépésben előállított termék 100 mg-ját (0,25 mmól) feloldjuk 1,33 ml víz és 1 ml 95 %-os kénsav elegyében. Az oldathoz hozzáadunk 28 mg (0,10 mmól) vas(II)-szulfát heptahidrátot és 0,17 ml (1,60 mmól) valeraldehidet, és a kapott oldatot jeges fürdőn lehűtjük. Ezután a reakcióelegybe 0,38 ml (1 mmól) 30 %-os hidrogénperoxidot csepegtetünk, majd 5 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten. Ezután 50 ml vízzel felhígítjuk, és négyszer 50 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, azután magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk közepes nyomáson (SiO_2 , 5/95 arányú MeOH/ CH_2Cl_2). A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában, melynek olvadáspontja $>275^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 1656, 1748, 3385 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,85 (t, 3H); 0,94 (t, 3H); 1,47 (q, 2H); 1,64 (m, 2H); 1,83 (q, 2H); 3,05 (d, 1H); 3,16 (m, 2H); 3,47 (d, 1H); 5,27 (s, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 8,13 (m, 1H); 8,32 (m, 1H).

14. példa: (5R)-12-benzil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket fenilacetaldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírtakhoz hasonló módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 275 °C-on olvad bomlás közben.

IR (KBr): 1656, 1707, 1749 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,86 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,05 (d, 1H); 3,48 (d, 1H); 4,64 (s, 2H); 5,19 (d, 2H); 5,38 (d, 1H); 5,51 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,26 (m, 4H); 7,37 (s, 1H); 8,15 (t, 1H); 8,31 (t, 1H).

15. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket butiraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírtakhoz hasonló módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában, amely 250 °C-on olvad.

IR (KBr): 1656, 4325 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,86 (t, 3H); 1,04 (t, 3H); 1,70 (q, 2H); 1,84 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,15 (t, 2H); 3,46 (d, 1H); 5,25 (s, 1H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 8,12 (m, 1H); 8,34 (m, 1H).

16. példa: (5R)-5,12-dietil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében kapott terméket propionaldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírtakhoz hasonló módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd alakban. Olvadáspontja >275 °C.

IR (KBr): 1656, 1725, 3308 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,85 (t, 3H); 1,28 (t, 3H); 1,83 (q, 2H); 3,05 (d, 1H); 3,19 (q, 2H); 3,47 (d, 1H); 5,29 (s, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,35 (m, 1H).

17. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2-trimetilszilil-etil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket 3-trimetilszilil-propanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírtakhoz hasonló módon. A reagenst a szakirodalomban ismertetett módon állítjuk elő [Sarkar, T. K. et al., Tetrahedron (1990) 46, 1885]. A kívánt terméket szilárd anyag alakjában kapjuk, mely 276 °C-on olvad.

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,14 (s, 9H); 0,86 (m, 5H); 1,83 (q, 2H); 3,07 (m, 3H); 3,46 (d, 1H); 5,26 (s, 2H); 5,40 (d, 1H); 5,51 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,34 (s, 1H); 8,15 (m, 2H).

18. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

3,5-difluor-anilinból kiindulva végrehajtjuk a 13. példa 13a) – 13c) lépéseiben ismertetett műveleteket, és a kapott kinolil-metanolt (+)-EHHOPD-val reagáltatjuk az 1. példa 1h) lépésében leírtak szerint. Fehér szilárd terméket kapunk, amely 227 °C-on olvad bomlás közben.

IR (KBr): 1638, 1748, 3310 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,87 (t, 3H); 1,85 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,26 (s, 2H); 5,40 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,82 (s, 1H).

19. példa: (5R)-12-butyl-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példában előállított terméket valeraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd alakban. Olvadáspontja 190 °C.

IR (KBr): 1657, 1751, 3385 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,86 (t, 3H); 0,96 (t, 3H); 1,49 (q, 2H); 1,66 (q, 2H); 1,84 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 5,40 (d, 1H); 5,53 (d, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,67 (t, 1H); 7,78 (d, 1H).

20. példa: (5R)-5,12-dietil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példában előállított terméket propionaldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében ismertetett módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd alakban. Olvadáspontja 255 °C.

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,86 (t, 3H); 1,33 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,29 (m, 2H); 3,57 (d, 1H); 5,28 (s, 2H); 5,35 (d, 1H); 5,53 (d, 1H); 6,04 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,80 (m, 1H).

21. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A WO 97/00876 sz. közzétételi iratban leírt módon előállított (5R)-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-diont butiraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében ismertetett módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd alakban, mely 265 °C-on olvad bomlás közben.

IR (KBr): 1590, 1653, 3287 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,87 (t, 3H); 1,06 (t, 3H); 1,73 (q, 2H); 1,86 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,19 (t, 2H); 3,48 (d, 1H); 5,24 (s, 2H); 5,31 (d, 1H); 5,54 (d, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,85 (t, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,28 (d, 1H).

22. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2-trimetilszilil-etil) -4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

(5R)-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-diont, melyet a WO 97/00876 sz. közzétételi irat szerinti eljárással állítunk elő, a 13. példa 13e) lépésében ismertetett módon reagáltatunk 3-trimetilszilil-propanallal, melyet a szakirodalomból [Sarkar, T. K. et al.,

Tetrahedron, 1990, 46, 1885] ismert módon állítunk elő. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában. Olvadáspontja >250 °C.

IR (KBr): 1655, 1753, 3420 cm⁻¹.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,11 (s, 9H); 0,88 (t, 3H); 0,91 (m, 2H); 1,89 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,12 (m, 2H); 3,47 (d, 1H); 5,25 (s, 2H); 5,33 (d, 1H); 5,41 (d, 1H); 5,54 (d, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,82 (t, 1H); 8,15 (s, 1H).

23. példa: (5R)-12-butil-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példában előállított terméket valeraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírtakhoz hasonló módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd alakban. Olvadáspontja 235-236 °C.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,86 (t, 3H); 0,95 (t, 3H); 1,48 (q, 2H); 1,67 (m, 2H); 1,85 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,20 (t, 3H); 3,46 (d, 1H); 5,27 (s, 2H); 5,40 (d, 1H); 5,53 (d, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,64 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,36 (dd, 1H).

24. példa: (5R)-5,12-dietil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példában előállított terméket propionaldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírtakhoz hasonló módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd alakban.

NMR: ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,86 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 1,85 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,22 (q, 2H); 3,47 (d, 1H); 5,24 (s, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,53 (d, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,64 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,37 (dd, 1H).

25. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4a) lépésében leírtakhoz hasonlóan 2-amino-benzonitrilt reagáltatunk izopentil-magnézium-bromiddal, és a kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépése szerint reagáltatjuk tovább. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lé-

péseiben leírt műveleteknek vetjük alá. Szilárd terméket kapunk, amely 263 °C-on olvad.

IR (KBr): 1655, 1743, 3344 cm^{-1} .

NMR: ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,85 (t, 3H); 1,00 (d, 6H); 1,54 (m, 2H); 1,79 (m, 1H); 1,82 (m, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,14 (m, 2H); 3,45 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 5,38 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 5,99 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,82 (t, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,19 (d, 1H).

26. példa: (5R)-5-etil-12-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4a) lépésében ismertetett módon 2-amino-benzonitrilt reagáltatunk 4-fluor-fenil-magnézium-bromiddal, és a kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteknek vetjük alá.

27. példa: (5R)-12-(2,6-difluor-fenil)-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

2-aminobenzonitrilt reagáltatunk 2,6-difluor-fenil-magnézium-bromiddal a 4. példa 4a) lépéséhez hasonló módon, majd a kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtak szerint alakítjuk át. A kapott kinolont az 1. példa 1f) - 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

28. példa: (5R)-12-(3,5-difluor-fenil)-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4a) lépésében ismertetett módon 2-amino-benzonitrilt és 3,5-difluor-fenil-magnézium-bromidot reagáltatunk, és a kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépéséhez hasonló módon alakítjuk át. A kapott kinolonból kiindulva megismételjük az 1. példa 1f) –1h) lépéseiben leírt műveleteket.



29. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahid-ro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4a) lépésében leírtak szerint 2-amino-benzonitrilt reagáltatunk 3,4,5-trifluor-fenil-magnézium-bromiddal, és a kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonlóan alakítjuk át. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

30. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahid-ro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

2-amino-benzonitrilt reagáltatunk 2,4,6-trifluor-fenil-magnézium-bromiddal a 4. példa 4a) lépésében leírtakhoz hasonlóan. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírt módon reagáltatjuk tovább. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett eljárásnak vetjük alá.

31. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 4. példa 4a) lépésében leírtakhoz hasonló módon 2-amino-benzonitrilt reagáltatunk 2,3,5,6-tetrafluor-fenil-magnézium-bromiddal, és a kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépése szerinti módon reagáltatjuk tovább. A kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt eljárásnak vetjük alá.

32. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

2-amino-benzonitrilt reagáltatunk 2,3,4,5,6-pentafluor-fenil-magnézium-bromiddal a 4. példa 4a) lépésében leírtakhoz hasonlóan. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépése szerinti módon alakítjuk át. Az így kapott kinolonból kiindulva megismételjük az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt eljárást.

33. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-12-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépéseiben leírt eljárást, a 11b) lépésben reagensként 4-fluor-fenil-



magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonlóan alakítjuk át. Az így kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteknek vetjük alá.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,83 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,06 (dd, 2H); 5,37 (d, 1H); 5,49 (d, 1H); 6,04 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,52 (t, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,73 (m, 2H); 7,83 (t, 1H); 7,97 (d, 1H).

34. példa: (5R)-12-(2,6-difluor-fenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva, reagensként a 11b) lépésben 2,6-difluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben leírt műveleteknek vetjük alá.

35. példa: (5R)-12-(3,5-difluor-fenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 3,5-difluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,47 (d, 1H); 5,15 (dd, 2H); 5,37 (d, 1H); 5,50 (d, 1H); 6,04 (s, 1H); 7,43 (s, 3H); 7,55 (t, 2H); 7,63 (t, 1H); 7,87 (t, 1H); 7,98 (d, 1H).

36. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 3,4,5-trifluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz



hasznaló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetetett műveleteknek vetjük alá.

37. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4-fluor-benzoe-savból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,4,6-trifluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetetett műveleteknek vetjük alá.

38. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4-fluor-benzoe-savból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,3,5,6-tetrafluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetetett műveleteknek vetjük alá.

39. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4-fluor-benzoe-savból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,3,4,5,6-pentafluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetetett műveleteknek vetjük alá.



40. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-12-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,5-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 4-fluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

41. példa: (5R)-12-(2,6-difluor-fenil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,5-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,6-difluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

42. példa: (5R)-12-(3,5-difluor-fenil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,5-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 3,5-difluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

43. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,5-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 3,4,5-trifluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz



hasznaló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetetett műveleteknek vetjük alá.

44. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,5-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,4,6-trifluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetetett műveleteknek vetjük alá.

45. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,5-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,3,5,6-tetrafluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetetett műveleteknek vetjük alá.

46. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,5-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,3,4,5,6-pentafluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetetett műveleteknek vetjük alá.



47. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-12-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,6-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 4-fluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

48. példa: (5R)-12-(2,6-difluor-fenil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,6-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,6-difluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

49. példa: (5R)-12-(3,5-difluor-fenil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,6-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 3,5-difluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

50. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(3,4,5-trifluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,6-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 3,4,5-trifluor-fenil-magnézium-

bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

51. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(2,4,6-trifluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,6-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,4,6-trifluor-fenilmagnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

52. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,5,6-tetrafluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,6-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,3,5,6-tetrafluor-fenilmagnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

53. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Megismételjük a 11. példa 11a) – 11c) lépését 2-amino-4,6-difluor-benzoesavból kiindulva, a 11b) lépésben reagensként 2,3,4,5,6-pentafluor-fenilmagnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

54. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példa termékét butiraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépése szerinti módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

55. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(3,3,3-trifluor-propil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példa termékét 4,4,4-trifluor-butiraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépése szerinti módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

56. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példa termékét 4-metil-pentanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépése szerinti módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

57. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-pentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példa termékét hexanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépése szerinti módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

58. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példa termékét 3-fenil-propanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépése szerinti módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

NMR: ¹H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,02 (m, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,44 (d, 1H); 3,51 (m, 2H); 5,01 (dd, 2H); 5,38 (d, 1H); 5,51 (d, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,22 (m, 5H); 7,37 (s, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,89 (dd, 1H); 8,40 (m, 1H).

59. példa: (5R)-12-decil-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példa termékét undekanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépése szerinti módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.



60. példa: (5R)-12-(2-ciklohexil-etil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példa termékét 3-ciklohexil-propanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépése szerinti módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

61. példa: (5R)-12-(3,3-dimetil-butyl)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 2. példa termékét 4,4-dimetil-pentanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépése szerinti módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

62. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket butiraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

63. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(3,3,3-trifluor-propil)-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket 4,4,4-trifluor-butiraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

64. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahydro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket 4-metil-pentanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

65. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-pentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket hexanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

66. példa: (5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket 3-fenil-propanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

67. példa: (5R)-12-decil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket undekanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

68. példa: (5R)-12-(2-ciklohexil-etil)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket 3-ciklohexil-propanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

69. példa: (5R)-12-(3,3-dimetil-butyl)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 13. példa 13d) lépésében előállított terméket 4,4-dimetil-pentanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

70. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példa szerinti terméket butiraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

71. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-(3,3,3-trifluor-propil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példa szerinti terméket 4,4,4-trifluor-butiraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

72. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-izopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példa szerinti terméket 4-metil-pentanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

73. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-pentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példa szerinti terméket hexanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

74. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-fenetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példa szerinti terméket 3-fenil-propanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

75. példa: (5R)-12-decil-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példa szerinti terméket undekanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

76. példa: (5R)-12-(2-ciklohexil-etil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példa szerinti terméket 3-ciklohexil-propanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

77. példa: (5R)-12-(3,3-dimetil-butil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A 18. példa szerinti terméket 4,4-dimetil-pentanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon. A kívánt terméket kapjuk szilárd anyag alakjában.

78. példa: (5R)-12-klór-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

Etil-2,4-diklór-3-kinolein-karboxilátot [melyet a J. Heterocyclic Chem. 35, 627 (1998) szakirodalmi közlemény szerinti módon állítunk elő] az 1. példa 1g) - 1h) lépéseiben ismertetett módon alakítjuk át.

NMR: ^1H (DMSO): 0,87 (t, 3H); 1,85 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,27 (s, 2H); 5,40 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,86 (t, 1H); 7,97 (t, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,30 (d, 1H).

79. példa: (5R)-5-etil-5-hidroxi-12-hidroximetil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A cím szerinti vegyület előállítására (5R)-5-etil-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-diont (amelyet a WO 97/00876 sz. közzétételi iratban ismertetett eljárással állítunk elő) metanollal reagáltatunk a 13. példa 13e) lépésében leírtak szerint.

NMR: ^1H (DMSO): 0,87 (t, 3H); 1,85 (q, 2H); 3,08 (d, 1H); 3,44 (d, 1H); 5,19 (d, 2H); 5,38 (m, 3H); 5,52 (d, 1H); 5,80 (m, 1H); 5,98 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,23 (m, 1H).

80. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-izobutil -4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A cím szerinti vegyület előállítására a 2. példában kapott terméket 3-metil-butanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 0,98 (d, 6H); 1,84 (q, 2H); 2,11 (m, 1H); 3,05 (d, 1H); 3,12 (m, 2H); 3,46 (d, 1H); 5,25 (dd, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,87 (dd, 1H); 8,37 (m, 1H).

81. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-neopentil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A cím szerinti vegyület előállítására a 2. példában kapott terméket 3,3-dimetil-butanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,01 (s, 9H); 1,84 (q, 2H); 3,05 (d, 1H); 3,22 (m, 2H); 3,46 (d, 1H); 5,26 (dd, 2H); 5,38 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,01 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,85 (dd, 1H); 8,46 (m, 1H).

82. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-12-(3-fluor-fenil)-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva a 11. példa 11a) – 11c) lépésében leírtak szerint járunk el, a 11b) lépésben reagensként 3-fluor-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,08 (m, 2H); 5,37 (d, 1H); 5,49 (d, 1H); 6,04 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,61 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,83 (m, 1H); 7,97 (m, 1H).

83. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(4-trifluormetil-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva a 11. példa 11a) – 11c) lépésében leírtak szerint járunk el, a 11b) lépésben reagensként 4-trifluormetil-fenilmagnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,83 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,06 (dd, 2H); 5,37 (d, 1H); 5,49 (d, 1H); 6,04 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,52 (t, 2H); 7,60 (t, 1H); 7,73 (m, 2H); 7,83 (t, 1H); 7,97 (d, 1H).

84. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(4-trifluormetoxi-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva a 11. példa 11a) – 11c) lépésében leírtak szerint járunk el, a 11b) lépésben reagensként 4-trifluormetoxi-fenilmagnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,83 (q, 2H); 3,06 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,06 (dd, 2H); 5,37 (d, 1H); 5,49 (d, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 7,97 (dd, 1H).

85. példa: (5R)-12-(4-dimetilamino-fenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva a 11. példa 11a) – 11c) lépésében leírtak szerint járunk el, a 11b) lépésben reagensként 4-dimetilamino-fenilmagnézium-kloridot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében

leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,04 (s, 6H); 3,06 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,10 (dd, 2H); 5,36 (d, 1H); 5,49 (d, 1H); 6,02 (s, 1H); 6,95 (d, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,57 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,01 (t, 1H).

86. példa: (5R)-12-(4-terc-butil-fenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

2-amino-4-fluor-benzoesavból kiindulva a 11. példa 11a) – 11c) lépésében leírtak szerint járunk el, a 11b) lépésben reagensként 4-terc-butil-fenil-magnézium-bromidot használva. A kapott aminoketont a 4. példa 4b) lépésében leírtakhoz hasonló módon alakítjuk át, és a kapott kinolont az 1. példa 1f) – 1h) lépéseiben ismertetett műveleteknek vetjük alá.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,85 (q, 2H); 3,05 (d, 1H); 3,47 (d, 1H); 5,08 (dd, 2H); 5,37 (d, 1H); 5,49 (d, 1H); 6,04 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,60 (m, 3H); 7,69 (d, 2H); 7,89 (m, 1H); 7,96 (m, 1H).

87. példa: (5R)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-propil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A cím szerinti vegyület előállítására a 18. példában kapott terméket butiraldehiddel reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon.

NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,04 (t, 3H); 1,70 (q, 2H); 1,84 (q, 2H); 3,05 (d, 1H); 3,14 (m, 2H); 3,47 (d, 1H); 5,25 (dd, 2H); 5,35 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,07 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,78 (m, 1H).

88. példa: (5R)-12-(2-etoxi-etil)-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A cím szerinti vegyület előállítására a 18. példában kapott terméket 3-etoxi-propanallal reagáltatjuk a 13. példa 13e) lépésében leírt módon.



NMR: ^1H (DMSO): 0,86 (t, 3H); 1,05 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,43 (m, 5H); 3,77 (t, 2H); 5,26 (dd, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,79 (dd, 1H).

89. példa: (5R)-5-etil-9,10,11-trifluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion

A cím szerinti vegyület előállítására a 13. példa 13a) – 13c) lépése szerint járunk el 3,4,5-trifluor-anilinnél kiindulva, és a kapott kinolil-metanolt (+)-EHHOPD-val reagáltatjuk az 1. példa 1h) lépésében leírt módon.

NMR: ^1H (DMSO): 0,87 (t, 3H); 1,83 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,45 (d, 1H); 5,26 (s, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,51 (d, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 8,09 (m, 1H); 8,86 (s, 1H).

90. példa: (5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-3,15-dioxo-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-10-il-trifluormetánszulfonát

28 mg (5R)-5-etil-9-fluor-5,10-dihidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-diont (melyet a WO 98/28304 sz. közzétételi irat 20. példája szerint állítunk elő) feloldunk 5 ml vízmentes DMF-ben, és az oldathoz 0 °C-on 1,1 ekvivalens nátrium-hidridet, azután 1,1 ekvivalens N-fenil-trifluorszulfonimidet adunk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük környezeti hőmérsékleten, azután jeges vízbe öntjük és etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk és bepároljuk. A maradékhoz étert adunk, és a terméket kiszűrjük. A cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR: ^1H (DMSO): 0,87 (t, 3H); 1,86 (q, 2H); 3,07 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,40 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,04 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,66 (d, 1H); 8,82 (s, 1H).

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai vizsgálata

Eljárás

Humán vastagbélből származó adenokarcinóma HT29 sejteket tenyésztetünk monolayer (egy sejtrétegű) kultúrában 37 °C-on, nedvesített atmoszférában,

mely 95 % levegőt és 5 % szén-dioxidot tartalmazott. A sejt-tenyésztéshez 4,5 g/liter koncentrációjú módosított esszenciális Earle közeget használtunk (Gibco, Paisley, Nagy-Britannia), amelyhez kiegészítésül 10 % inaktivált borjú magzat szérumot, 2 mM glutamint és 50 µg/ml gentamicint (Gibco, Paisley, Nagy-Britannia) adtunk.

A fenti tápközegebe mintegy 2000 sejtet vittünk be egy 96 lyukú síkfenekű mikrotiter lemezen, és 24 órán át inkubáltuk. A találmány szerinti vegyületeket N,N-dimetil-acetamidban (DMA) oldottuk, minden példa szerinti vegyületet, és a tápközegeben 0,1 térf. % DMA értéknek megfelelő végkoncentrációig hígítottuk. Ezt a lemezen lévő kultúrákhoz adtuk úgy, hogy a végkoncentrációk az 1×10^{-13} M és az 1×10^{-5} M közötti tartományba essenek, és a sejteket 72 órán át inkubáltuk.

A mikrotiter lemezek minden lyukába WST1 festő reagenst (Boehringer Mannheim, Németország) vittünk be 9 % végkoncentrációnak megfelelő mennyiségben, és a sejteket 2 órán át inkubáltuk 37 °C-on. Ennek hatására az élő sejtekben lévő mitokondriális dehidrogenáz WST1 orange tetrazolium sója crimson formazánná alakul. A kapott oldatokat multi-cuvette scanning spektrofotométeren értékeltük kétsugaras (450 nm és 690 nm) detektálással.

Eredmények

Az 50 %-os gátlási koncentrációkat (IC_{50} , nM-ban kifejezve) a konfidencia intervallumokkal együtt a következő táblázatban mutatjuk be. Kiértékeltek a példákban bemutatott találmány szerinti vegyületek gátlási aktivitását a humán vastagbél eredetű adenokarcinóma HT29 sejtek proliferációjával szemben, és megállapítottuk, hogy az váratlan módon felülmúlja a WO 97/000876 sz. közzétételi iratból ismert referencia vegyület (vagyis az olyan I_A általános képletű vegyület, ahol $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$) aktivitását.

Vegyület	IC ₅₀ (nM)	Konfidencia intervallum
referencia vegyület	30	24-29
2	2,5	1,0-7,2
5	16	11-23
6	12	9-14
7	13	8-19
9	11	8-15
11	12	7-21
13	8,5	4-16
15	11	7-17
16	2,1	1,5-2,7
17	5,0	1,7-16
18	2,2	1,4-3,3
20	8	4,7-15
22	8,6	3-26
23	9,5	5-17
24	3,5	2,3-5,4
33	0,26	0,04-0,65
35	0,25	
58	3,2	1,8-5,3
78	5,5	4,2-7,1
80	12	8,5-17
81	6	
82	2,7	1,5-4,8
83	1,7	0,6-5
84	8,9	5,2-15
85	13	7-23
87	2,3	1,6-3,4
88	0,85	0,38-7,1
89	8,2	5,1-13

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, amelyek vagy az I_A általános képletnek felelnek meg, amelyben

R₁ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy -OSO₂R₁₀ csoport,

R₆ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy rövidszénláncú hidroxialkil-, rövidszénláncú alkoxi-(rövidszénláncú)alkil-, cikloalkil-, rövidszénláncú cikloalkil-alkil-, vagy nitrocsoport, halogénatom, -(CH₂)_mSiR₇R₈R₉ csoport, vagy pedig egy helyettesítetlen vagy helyettesített arilcsoport, vagy egy az arilcsoporton helyettesített vagy helyettesítetlen rövidszénláncú aralkilcsoport, amelyekben az arilcsoporthoz kapcsolódó, azonos vagy eltérő szubsztituensek: rövidszénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, di(rövidszénláncú alkil)aminocsoport, -CF₃ vagy -OCF₃ csoport,

R₇, R₈ és R₉ egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoportokat jelentenek,

R₁₀ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő halogénatommal van helyettesítve, vagy egy arilcsoport, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő rövidszénláncú alkilcsoporttal van helyettesítve,

m értéke egy nulla és 6 közötti egész szám;

azzal a kikötéssel, hogy ahol a „rövid” jelző egy alkilcsoportra vonatkozik, az legfeljebb 6 szénatomos lehet, és ha R₂ jelentése hidrogénatom, akkor

- R₆ jelentése egyenes vagy elágazó 7-12 szénatomos alkilcsoport, -(CH₂)_mSiR₇R₈R₉ csoport, vagy egy arilcsoport, amely egy vagy több azonos

vagy eltérő szubsztituenssel van helyettesítve, mely szubsztituens di(rövid-szénláncú alkil)amino- vagy $-\text{OCF}_3$ csoport lehet, és/vagy

- az R_3 , R_4 és R_5 csoportok közül legalább az egyik $-\text{OSO}_2\text{R}_{10}$ csoport; vagy azok addíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_1 jelentése etil-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti I_A általános képletű vegyületek, amelyek az alábbiak egyikének felelnek meg:

(5R)-5-etil-8-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2-trimetilszilil-etil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2-trimetilszilil-etil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-decil-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-decil-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-decil-5-etil-9,11-difluor-5-hidroxi-12-fenil-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-12-(4-trifluormetoxi-fenil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-12-(4-dimetilamino-fenil)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-9-fluor-5-hidroxi-3,15-dioxo-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-10-il-trifluormetánszulfonát.

4. A 3. igénypont szerinti I_A általános képletű vegyületek, melyek az alábbiak egyikének felelnek meg:



(5R)-5-etil-9,10-difluor-5-hidroxi-12-(2-trimetilszilil-etil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion,

(5R)-5-etil-5-hidroxi-12-(2-trimetilszilil-etil)-4,5,13,15-tetrahidro-1H,3H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]kinolein-3,15-dion.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti I_A általános képletű vegyületek vagy azok gyógyászati szempontból elfogadható sói mint gyógyszerek.

6. Gyógyászati kompozíció, amely hatóanyagként legalább egy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása topoizomerázok, különösen az I típusú vagy a II típusú topoizomeráz gátlására használható gyógyszerek előállítására.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása daganatok kezelésére használható gyógyszerek előállítására.

9. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása vírusos fertőzések vagy betegségek kezelésére használható gyógyszerek előállítására.

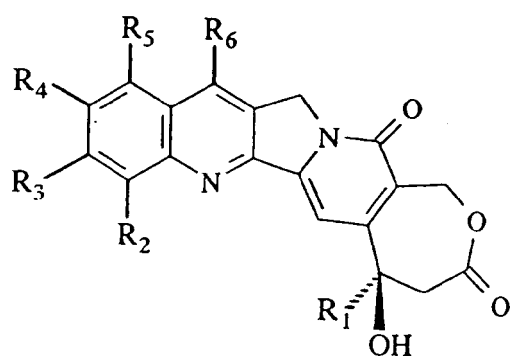
10. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása parazita fertőzések kezelésére használható gyógyszerek előállítására.

2 oldal rajzzal

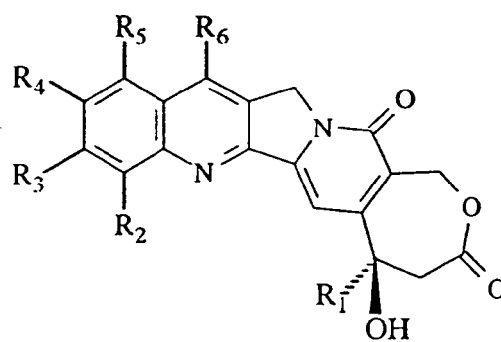
2002. 03. 08. TK

A meghatalmazott:

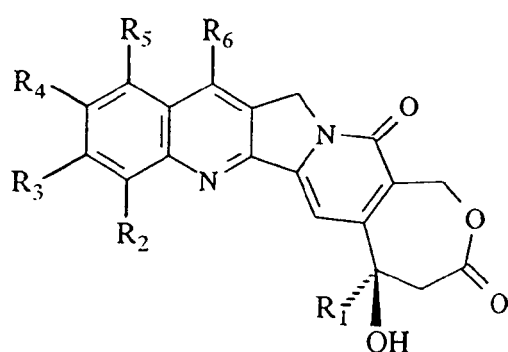
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Gárdonyi Zoltánné
szabadalmi ügyvivő



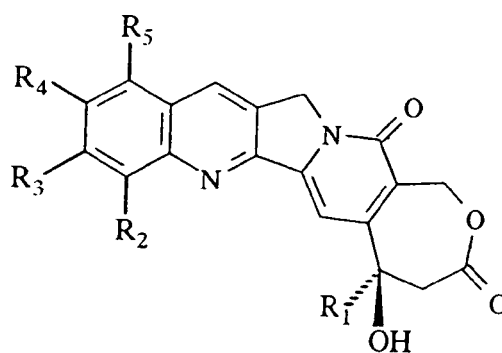
(IA)



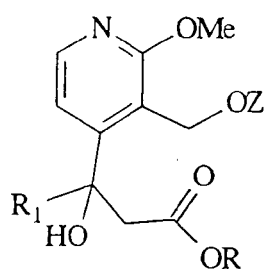
(IIA)



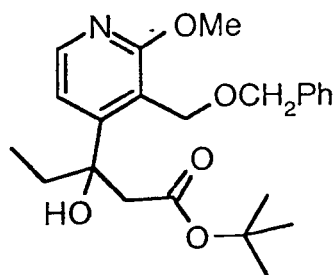
(III)



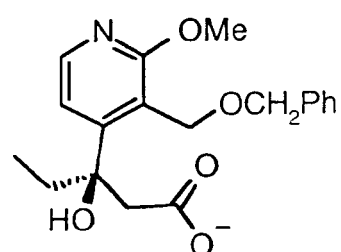
(IV)



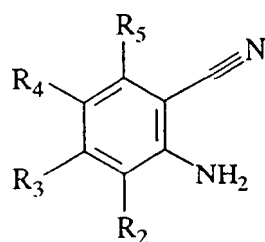
(1)



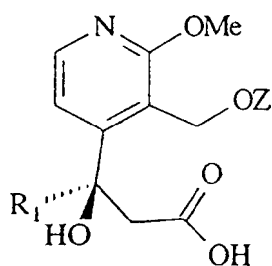
(2)



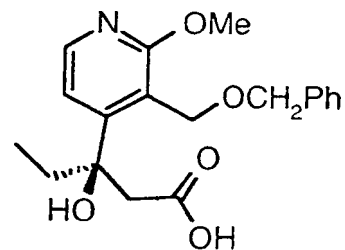
(3)



(4)



(A)



(A')

