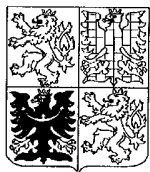


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.12.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9716461**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR98/02751**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/33829**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2340

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/14

A 61 K 31/4412

A 61 P 31/12

A 61 P 33/00

//(C 07 D 471/14, C 07 D 221:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S. C. R. A. S.),
Paris, FR;

(72) Původce:

Bigg Dennis, Gif-sur-Yvette, FR;
Lavergne Olivier, Massy, FR;
Rolland Alain, Palaiseau, FR;
Lanco Christophe, Dourdan, FR;
Ulibarri Gérard, Bures-sur-Yvette, FR;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové tetracyklické analogy kamptothecinů,
způsob jejich přípravy, jejich použití jako léčiva
a farmaceutické kompozice s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových tetracyklických analogů kamptothecinu, způsobu jejich výroby, jejich použití jako léčiv a farmaceutických kompozic s jejich obsahem. Uvedené analogy, které zahrnují obzvláště kyselinu 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanovou, mají silnou biologickou aktivitu inhibice topoisomerázy I a/nebo topoisomerázy II.

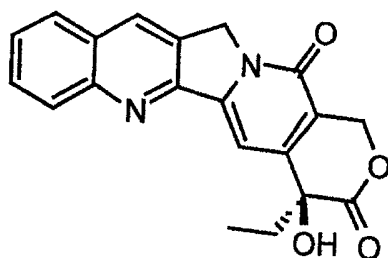
Nové tetracyklické analogy kamptothecinů, způsob jejich přípravy, jejich použití jako léčiv a farmaceutické kompozice s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká nových tetracyklických analogů kamptothecinů, způsobů jejich přípravy, jejich použití jako léčiv a farmaceutických kompozic s jejich obsahem.

Dosavadní stav techniky

Kamptothecin je přírodní sloučenina, která byla poprvé izolována z listů a kůry čínské rostliny, nazývané kamptotheca acuminata (viz Wall a kol., J. Amer. Chem. Soc. 88:3888 (1966)). Kamptothecin je pentacyklická sloučenina, sestávající z indolizino[1,2-b]chinolinového fragmentu, kondenzovaného s α -hydroxylaktonem s šesti vazbami a odpovídající následujícímu obecnému vzorci:



Kamptothecin má antiproliferativní aktivitu u několika nádorových buněčných linií, včetně buněčných linií lidské

rakoviny trakčníku, plic a prsu (Suffness, M. a kol.: The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Bross, A., ed., Sv. 25, str. 73 (Academic Press, 1985)). Bylo zjištěno, že antiproliferativní aktivita kamptothecinu se váže k jeho inhibiční aktivitě na DNA topoisomérázu I.

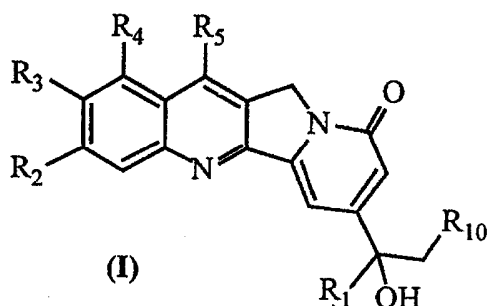
Podstata vynálezu

Vynález se týká nových tetracyklických analogů kamptothecinů, způsobů jejich přípravy, jejich použití jako léčiv a farmaceutických kompozic s jejich obsahem.

Bylo zjištěno, že α -hydroxylakton je absolutně nutný požadavek pro *in vivo* a *in vitro* aktivitu kamptothecinu (Kamptothecins: New Anticancer Agents, Putmesil, M. a kol., ed., str. 27 (CRC Press, 1995); Wall, M. a kol., Cancer Res. 55:753 (1995); Hertzberg a kol., J. Med. Chem. 32:715 (1982) a Crow a kol., J. Med. Chem. 35:4160 (1992)). Přihlašovatelé neočekávaně zjistili, že β -hydroxylaktony se 7 vazbami mají biologickou aktivitu, která je srovnatelná nebo větší než aktivita α -hydroxylaktonů (PCT přihláška č. FR96/00980). Nyní přihlašovatelé neočekávaně zjistili, že jisté kamptothecinové analogy, které neobsahují ani α -hydroxylakton ani β -hydroxylakton také vykazují inhibiční aktivitu na topoisomérázy. Předložený vynález se proto týká nové třídy tetracyklických analogů kamptothecinu, ve kterých není obsažen přirozený α -hydroxylakton kamptothecinu nebo β -hydroxylakton výše uvedených analogů, popsanych přihlašovatelem. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají silnou biologickou aktivitu inhibice topoisomérázy I a/nebo

topoisomerázy II, která je neočekávaná vzhledem k dosavadnímu stavu techniky.

Předmětem předloženého vynálezu jsou proto sloučeniny obecného vzorce (I),



v racemické nebo enantiomerické formě nebo v libovolné kombinaci těchto forem, ve kterém

R_1 představuje nižší alkylový zbytek, nižší alkenylový zbytek, nižší alkinylový zbytek, nižší halogenalkylový zbytek, nižší alkoxyalkylový zbytek nebo nižší alkylthioalkylový zbytek;

R_2 , R_3 a R_4 představují nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxylový zbytek, nižší alkoxy, arylalkoxy, atom halogenu, nižší halogenalkyl, nižší alkyl, nižší alkenyl, kyano, nižší kyanoalkyl, nitro, nižší nitroalkyl, amido, nižší amidoalkyl, $(CH_2)_mNR_6R_7$, $(CH_2)_mOR_6$, $(CH_2)_mSR_6$, $(CH_2)_mCO_2R_6$, $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$, $(CH_2)_mC(O)R_8$, $(CH_2)_mOC(O)R_8$, $O(CH_2)_mNR_6R_7$, $OC(O)NR_6R_7$, $OC(O)(CH_2)_mCO_2R_6$, aryl nebo nižší arylalkyl, které mohou být substituovány (to jest substituovány jednou až čtyřikrát na arylové skupině) nebo nesubstituovány, přičemž substituentem je nižší alkyl, atom halogenu,

- nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl) nebo R_2 a R_3 nebo R_3 a R_4 nebo R_4 a R_5 nezávisle na sobě společně vytvářejí řetězec se 3 nebo 4 vazbami, přičemž prvky řetězce jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího CH, CH₂, O, S, N nebo NR₉;
- R₅ představuje atom vodíku, atom halogenu, nižší halogenalkyl, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkoxyalkyl, nižší alkylthioalkyl, cykloalkyl, nižší cykloalkylalkyl, kyano, kyanoalkyl, nižší alkansulfonylalkyl, nižší hydroxyalkyl, nitro, (CH₂)_mC(O)R₈, (CH₂)_mNR₆C(O)R₈, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_mN(CH₃)(CH₂)_nNR₆R₇, (CH₂)_mOC(O)R₈, (CH₂)_mOC(O)NR₆R₇, aryl nebo nižší arylalkyl, které jsou substituovány (to jest substituovány jednou až čtyřikrát na arylové skupině) nebo nesubstituovány, přičemž substituentem je nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy nebo nižší alkoxyalkyl;
- R₆ a R₇ představují nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkylaminoalkyl, nižší aminoalkyl, cykloalkyl, nižší cykloalkylalkyl, nižší alkenyl, nižší alkoxyalkyl, nižší halogenalkyl, nebo aryl nebo nižší arylalkyl substituovány jednou až čtyřikrát na arylové skupině) nebo nesubstituovány, přičemž substituentem je nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl, nebo, pokud řetězec R₆ a R₇ jsou vázány ke stejnému atomu dusíku, R₆ a R₇ popřípadě spolu vytvářejí aromatický nebo nearomatický heterocyklus,

- například heterocyklus morfolinového, piperazinového nebo piperidinového typu, přičemž uvedený heterocyklus je popřípadě substituován jednou nebo více skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný arylalkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy nebo nižší alkoxyalkyl;
- R₈ představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší hydroxyalkyl, amino, nižší alkylamino, nižší alkylaminoalkyl, nižší aminoalkyl, cykloalkyl, nižší cykloalkylalkyl, nižší alkenyl, nižší alkoxy, nižší alkoxyalkyl, nižší halogenalkyl, nebo aryl nebo nižší arylalkyl, které jsou substituovány (to jest substituovány jednou až čtyřikrát na arylové skupině) nebo nesubstituovány, přičemž substituentem je nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl;
- R₉ představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší halogenalkyl, aryl nebo arylalkyl, přičemž arylová nebo arylalkylová skupina může být popřípadě substituována na aromatickém cyklu jednou nebo více skupinami zvolený ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl;
- R₁₀ představuje zbytek kyano, C(O)OR₁₁, 1H-1,2,3,4-tetrazo-5-yl nebo 1-alkyl-1,2,3,4-tetrazo-5-yl;
- R₁₁ představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl,

alkylkarbonyloxyalkyl, $(CH_2)_pNR_6R_7$, aryl, arylalkyl nebo aryl, přičemž arylová nebo arylalkylová skupina může být popřípadě substituována na aromatickém cyklu jednou nebo více skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl;

m je celé číslo v rozmezí mezi 0 a 6;

n je celé číslo v rozmezí mezi 1 a 4;

p je celé číslo v rozmezí mezi 2 a 6;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Pokud je používán bez dalšího upřesnění, výraz alkyl znamená nižší alkyl zbytek. Tak jak je používán v následujícím textu, výraz nižší s odvoláním na skupiny alkyl, alkylthio a alkoxy označuje nasycenou alifatickou uhlovodíkovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.-butyl, methylthio, ethylthio, methoxy a ethoxy. S odvoláním na alkenylové nebo alkinylové skupiny, výraz nižší označuje skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a jednu nebo více dvojných nebo trojných vazeb, jako je například vinylová, allylová, isopropenylová, pentenylová, hexanylová, propenylová, ethinylová, propinylová a butinylová skupina. Výraz cykloalkyl označuje cyklus 3 až 7 atomů uhlíku, jako je například cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová nebo cyklohexylová skupina. Výraz aryl označuje mono-, di- nebo tricyklickou uhlovodíkovou sloučeninu s alespoň jedním aromatickým cyklem, přičemž každý cyklus obsahuje nejvýše 7 vazeb, jako je například fenyl, naftyl, anthracyl, bifenyl

nebo indenyl. Výraz atom halogenu znamená atom chloru, atom bromu, atom jodu nebo atom fluoru. Zbytky odpovídající výrazům nižší halogenalkyl, nižší kyanoalkyl, nižší nitroalkyl, nižší amidoalkyl, nižší hydrazinoalkyl, nižší azidoalkyl, nižší arylalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxyalkyl, nižší alkylthioalkyl, nižší alkansulfonylalkyl jsou substituovány, jedním až třemi odpovídajícími substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom halogenu, skupiny kyano, nitro, amido, hydrazino, azido, aryl, hydroxy, nižší alkoxy, nižší alkylthio nebo nižší sulfonyl. Nižší alkylaminový zbytek může obsahovat jednu nebo dvě nižší alkylové skupiny a představuje například NHCH_3 , NHCH_2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, nebo $\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obsahují asymetrický uhlík. V důsledku toho mohou sloučeniny podle předloženého vynálezu mít dvě možné enantiomerické formy, to jest konfigurace "R" a "S". Předložený vynález zahrnuje obě enantiomerické formy a všechny kombinace těchto forem, v to počítaje "RS" racemické směsi. Pro jednoduchost, pokud není v uvedeném strukturním vzorci uvedena konfigurace, je třeba jej chápat jako vzorec zahrnující obě enantiomerické formy a jejich směsi.

Výhodně jsou předmětem předloženého vynálezu sloučeniny obecného vzorce (I) definovaného výše, ve kterých R_1 představuje nižší alkylový zbytek, R_2 představuje atom vodíku nebo atom halogenu, R_3 představuje atom vodíku nebo atom halogenu, nižší alkylový nebo nižší alkoxylový zbytek, R_4 představuje atom vodíku, R_5 představuje atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek, R_{10} představuje skupinu kyano,

$C(O)OR_{11}$ nebo 1H-1,2,3,4-tetrazo-5-yl a nakonec R_{11} představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, alkylkarbonyloxyalkyl, $(CH_2)_pNR_6R_7$, aryl, arylalkyl nebo aryl, přičemž arylová nebo arylalkylová skupina může popřípadě být substituována na aromatickém cyklu jednou nebo více skupinami zvolený ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl; nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

V jiném výhodném provedení předloženého vynálezu R_1 představuje ethylovou skupinu, R_2 představuje atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru, R_3 představuje atom vodíku, nižší alkyl, atom halogenu, nebo skupinu OR_6 , ve které R_6 představuje atom vodíku, nižší alkylový nebo nižší arylalkylový zbytek a výhodně představuje atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methyl, methoxy nebo benzyloxy, R_4 představuje atom vodíku, R_5 představuje atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek, R_{10} představuje zbytek kyano, $C(O)OR_{11}$ nebo 1H-1,2,3,4-tetrazo-5-yl nakonec R_{11} představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, alkylkarbonyloxyalkyl, $(CH_2)_pNR_6R_7$, aryl, arylalkyl nebo aryl, přičemž arylová nebo arylalkylová skupina může být popřípadě substituována na aromatickém cyklu jednou nebo více skupinami zvolený ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkylový zbytek.

Konkrétněji je předmětem předloženého vynálezu jeden z

produktů popsaných dále v příkladové části a odpovídající jednomu z následujících obecných vzorců:

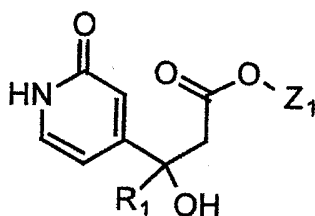
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanoát;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6OC)C=C4
 4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanoát;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanoát;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanitřil;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanoát;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanová kyselina;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 3-(9-benzyloxy-10-fluor-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanová kyselina;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 3-(10-fluor-9-methoxy-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanová kyselina;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 3-hydroxy-3-(7-methyl-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanová kyselina;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 3-(9-benzyloxy-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanová kyselina;
CCCC(=O)C1=CC2=C(C=C1)C(=O)C3=CC4=C(C=C2)C(=O)C5=CC(=C(C=C5)C(=O)C6=CC=CC=C6O)C=C4
 3-(10-chlor-9-methyl-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanová kyselina;

methyl 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanoát;
 terc.-butylkarbonyloxy-methyl 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanoát;
 2-[1-hydroxy-1-(1H-1,2,3,4-tetrazo-5-ylmethyl)propyl]-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-4-on;

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

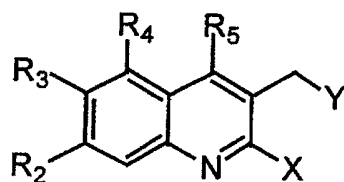
Obzvláště výhodným provedením předloženého vynálezu je 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Předmětem předloženého vynálezu je také způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I) ve kterém se pyridinon obecného vzorce A



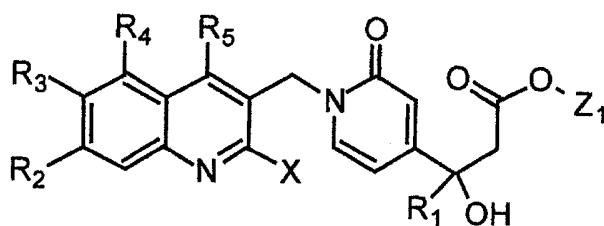
A

ve kterém R_1 má výše uvedený význam a skupina Z_1 představuje nižší alkylový zbytek, N-alkyluje chinolinem obecného vzorce B



B

ve kterém R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají výše uvedený význam, X představuje atom chloru, atom bromu nebo atom jodu a Y představuje buď atom bromu nebo hydroxylový zbytek, pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce C



C

ve které R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X a Z_1 mají výše uvedený význam,

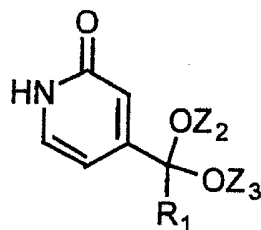
potom se sloučenina obecného vzorce C cykluje pro získání sloučeniny obecného vzorce (I) ve které R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají výše uvedený význam a R_{10} představuje karbalkoxylový zbytek.

Ve výše uvedeném způsobu se vytvoření sloučeniny C ze sloučenin obecných vzorců A a B provádí, pokud Y představuje hydroxylovou funkční skupinu, zpracováním známým odborníkům v oboru jako Mitsunobu reakce (viz Mitsunobu, O. a kol.,

21.08.00

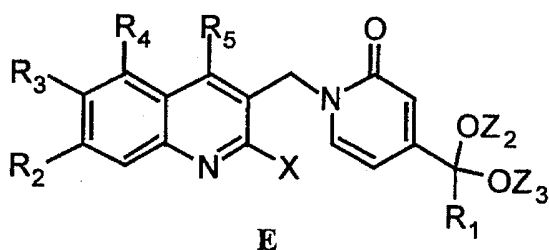
Synthesis, str.1 (1981)). Je nutné, aby hydroxylová funkční skupina sloučeniny B byla nahrazena nukleofilem jako je sloučenina A nebo jejím deprotonovaným derivátem, zpracováním fosfinem, například trifenylyfosfinem a azodikarboxylovaným derivátem, například diethylazodikarboxylátem, v aprotickém rozpouštědle jako je například N,N-dimethylformamid nebo dioxan při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 60 °C jako je například teplota okolí. Vytváření sloučeniny C ze sloučenin obecných vzorců A a B, pokud Y představuje atom bromu, se provádí zpracováním sloučeniny obecného vzorce B deprotonovanou sloučeninou obecného vzorce A v aprotickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran, dioxan nebo N,N-dimethylformamid, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 30 °C. Deprotonace sloučeniny obecného vzorce A se provádí zpracováním alkalickým alkoxidem, alkalickým amidem nebo alkalickým hydridem, jako je například hydrid sodný, v aprotickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 30 °C. Cyklizace sloučeniny C se výhodně provádí v přítomnosti paládiového katalyzátoru (například octanu paladnatého) za bázičských podmínek (dosažených například pomocí alkalického octanu popřípadě kombinovaného s činidlem přenosu fáze jako je například tetrabutylamonium bromid), v rozpouštědle jako je acetonitril nebo amylalkohol, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 50 °C a 120 °C (R. Grigg a kol., Tetrahedron 46, str. 4003 (1990)).

Předmětem předloženého vynálezu je také způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém pyridinon obecného vzorce D



D

ve kterém R_1 má výše uvedený význam a skupiny Z_2 a Z_3 představují nezávisle na sobě nižší alkylový zbytek nebo Z_2 a Z_3 vytvářejí společně nasycený uhlovodíkový řetězec se 2 až 4 atomy uhlíku, se N-alkyluje s chinolinem obecného vzorce B uvedeného výše pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce E

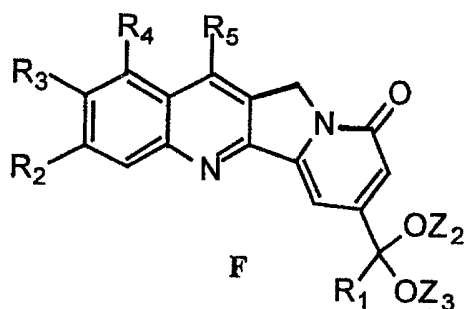


E

ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Z_2 a Z_3 mají výše uvedený význam,

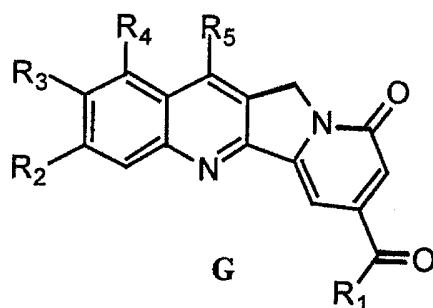
potom se sloučenina obecného vzorce E cyklizuje pro získání sloučeniny obecného vzorce F

21.08.00



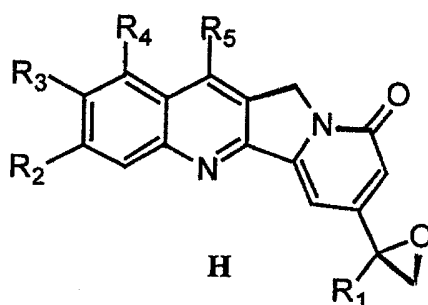
ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z_2 a Z_3 mají výše uvedený význam,

potom se chráněná karbonylová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce F uvolní pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce G



ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají výše uvedený význam,

potom se karbonylová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce G zpracovává epoxidujícím činidlem pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce H



ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají výše uvedený význam,

potom se epoxid sloučeniny obecného vzorce H zpracovává nitrilačním činidlem pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají výše uvedený význam a R_{10} představuje kyanový zbytek.

Ve výše uvedeném způsobu se vytváření sloučeniny E ze sloučenin obecného vzorce B a D provádí, pokud Y představuje hydroxylovou funkční skupinu, zpracováním známým odborníkům v oboru pod jménem Mitsunobu reakce (viz Mitsunobu, O. a kol., Synthesis, str.1 (1981)). Je nutné, aby hydroxylová funkční skupina sloučeniny B byla nahrazena nukleofilem jako je sloučenina D nebo jejím deprotonovaným derivátem, zpracováním fosfinem, například trifenylofosfinem a azodikarboxylátovým derivátem, například diethylazodikarboxylátem, v aprotickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 60 °C, například při teplotě okolí. Vytváření sloučeniny E ze sloučenin obecných vzorců B a D, pokud Y představuje atom bromu, se provádí zpracováním sloučeniny obecného vzorce B deprotonovanou sloučeninou obecného vzorce D v aprotickém rozpouštědle jako je například

tetrahydrofuran, dioxan nebo N,N-dimethylformamid, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 30 °C. Deprotonace sloučeniny obecného vzorce D se provádí zpracováním alkalickým alkoxidem, alkalickým amidem nebo alkalickým hydridem, jako je například hydrid sodný, v aprotickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 30 °C. Cyklizace sloučeniny E se výhodně provádí v přítomnosti paládiového katalyzátoru (například octanu paladnatého) za bázických podmínek (získaných například alkalickým octanem popřípadě kombinovaným s činidlem přenosu fáze jako je například tetrabutylamoniumbromid), v rozpouštědle jako je acetonitril nebo amylalkohol, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 50 °C a 120 °C (R. Grigg a kol., Tetrahedron 46, strana 4003 (1990)). Uvolnění chráněné karbonylové funkční skupiny sloučeniny obecného vzorce F pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce G se provádí zpracováním v kyselých podmínkách jako jsou podmínky získané například použitím trifluoroctové kyseliny. Epoxidace, která dává sloučeninu obecného vzorce H se provádí zpracováním sloučeniny obecného vzorce G ylidem síry, získaným deprotonací trialkylsulfoniové soli jako je například trimethylsulfoniumjodid, alkalickým alkoxidem jako je například terc.-butylát draselný, v aprotickém polárním rozpouštědle jako je například dimethylsulfoxid, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 30 °C. Otevření epoxidové sloučeniny obecného vzorce H pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterém R₁₀ představuje kyanový zbytek se dosáhne zpracováním sloučeniny obecného vzorce H nitrilačním činidlem jako je například trimethylsilylkyanid, v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako je například

diethylaluminiumchlorid, v aprotickém rozpouštědle jako je například dichlormethan, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 30 °C.

Předmětem předloženého vynálezu je také způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém se karbonylová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce G uvedeného výše zpracovává vhodným alkylačním činidlem pro vytvoření odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I). Uvedené alkylační činidlo může být získáno za reakčních podmínek, známým odborníkům v oboru jako Reformatsky reakce. Je nutné zpracovávat halogenoacetový ester jako je například *terc.*-butylbromacetát nebo a halogenacetonitril jako je například chloracetonitril, přechodovým kovem jako je například zinek, v aprotickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 60 °C. Uvedené alkylační činidlo může také být získáno z lithiového enolátu acetátového esteru jako je například *terc.*-butylacetát zpracovaný diisopropylamididem lithným v aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, při teplotě výhodně v rozmezí mezi -78 °C a teplotou okolí.

Předmětem předloženého vynálezu je také způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém se esterová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje karbalkoxylový zbytek, hydrolyzuje pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje karboxylový zbytek. Tato přeměna se obecně dosáhne za alkalických podmínek dosažených pomocí alkalické báze jako je například hydroxid lithný, ve vodném polárním rozpouštědle jako je například vodný methanol nebo také směs

tetrahydrofuran/methanol/voda. Pokud esterová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce (I), která má být zpracována, je odvozena od terciárního alkoholu jako je například terc.-butylalkohol, saponifikace může být dosažena za kyselých podmínek, dosažených například pomocí vodné anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová nebo také pomocí silné organické kyseliny, jako je například trifluoroctová kyselina.

Předmětem předloženého vynálezu je také způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém kyselá funkční skupina sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje karboxylový zbytek se esterifikuje pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje karbalkoxylový zbytek. Taková přeměna se dosáhne obzvláště zpracováním výchozí karboxylové kyseliny vhodným alkoholem, jako je například ethanol, v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako je například koncentrovaná kyselina sírová nebo koncentrovaná kyselina chlorovodíková při teplotě výhodně v rozmezí mezi 40 °C a teplotou varu uvažovaného alkoholu. Karboxylová kyselina aktivovaná činidlem jako je například karbonyldiimidazol nebo thionylchlorid nebo dicyklohexylkarbodiimid může být také zpracována alkoholem. Nakonec do tohoto esterifikačního procesu je také zahrnuto zpracování karboxylové skupiny bází jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, v polárním rozpouštědle jako je například dimethylsulfoxid nebo N,N-dimethylformamid, následovaný alkylačním elektrofilem, jako je například methyljodid nebo chlormethylpivaloát.

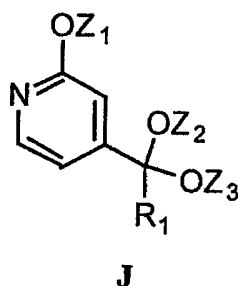
Dalším předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém esterová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje karbalkoxylový zbytek, se transesterifikuje pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje jiný karbalkoxylový zbytek. Transesterifikace může být dosažena zpracováním v alkoholu, ze kterého je požadovaný ester odvozen, v přítomnosti kyselého katalyzátoru, dodaného například koncentrovanou kyselinou sírovou nebo isopropoxidem titaničitým, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 40 °C a teplota zpětného toku uvažovaného alkoholu.

Předmětem předloženého vynálezu je také způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I), ve kterém nitrilová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje kyanový zbytek, podstupuje dipolární adici nitridem pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje zbytek 1,2,3,4-tetrazol-5-yl. Posledně uvedené přeměny se dosáhne zpracováním kyanové sloučeniny nitridem jako je například trimethylsilylnitrid, v přítomnosti katalyzátoru jako je například oxid dibutylcín, v aprotickém rozpouštědle jako je například toluen, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 50 °C a 110 °C, například při teplotě zpětného toku toluenu.

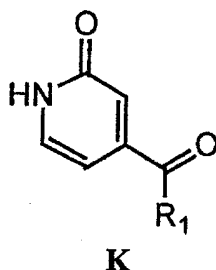
Ve všech způsobech podle předloženého vynálezu popsaných výše, mohou být funkční skupiny nesené skupinami R_2 , R_3 , R_4 a R_5 chráněny a zbaveny ochrany, pokud je to nutné, použitím standard způsobů protekce a deprotektce, známých odborníkům v

oboru (Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Příklad tohoto konceptu ochrany a zbavení ochrany je podán v následujícím Příkladu 1 uvedeném dále: výchozí produkt je anilin obecného vzorce L, ve kterém R_3 je zbytek methoxy a výsledný produkt odpovídá sloučenině obecného vzorce (I), ve kterém R_3 je zbytek benzyloxy.

Pyridinony obecného vzorce A jsou nové sloučeniny. Mohou být získány způsobem, ve kterém 2-alkoxypyridin obecného vzorce J



ve kterém R_1 , Z_1 , Z_2 a Z_3 mají výše uvedený význam, se zbaví ochrany pro vytvoření pyridinonu obecného vzorce K



ve kterém R_1 má výše uvedený význam;

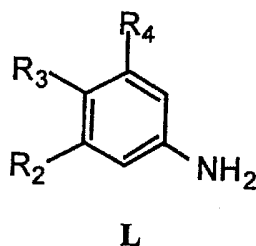
potom se sloučenina obecného vzorce K zpracovává funkcionalizovaným alkylačním činidlem pro získání sloučeniny obecného vzorce A, ve kterém R_1 a Z_1 mají výše uvedený význam.

2-alkoxypyridiny obecného vzorce J mohou být získány například postupem podle způsobu, který byl popsán v přihlášce PCT/FR96/00980. Deprotekce sloučenin obecného vzorce J může být dosažena buď zpracováním zředěnou anorganickou kyselinou jako je například normální kyselina chlorovodíková, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 60 °C a 120 °C jako je například teplota zpětného toku. Deprotekce sloučenin obecného vzorce J může být také prováděna zpracováním dealkylačním činidlem, jako je například bromid boritý nebo trimethylsilyljodid (popřípadě generované *in situ*), v aprotickém rozpouštědle jako je například dichlormethan nebo acetonitril, při teplotě výhodně zvolené v rozmezí mezi 40 °C a 90 °C nebo například při teplotě zpětného toku rozpouštědla. Zpracování sloučeniny obecného vzorce K funkcionalizovaným alkylačním činidlem může být prováděna za reakčních podmínek, známým odborníkům v oboru jako Reformatsky reakce. Je nutné zpracovávat halogenacetátový ester jako je například *terc.*-butylbromacetát nebo halogenacetonitril jako je například chloracetonitril, přechodovým kovem jako je například zinek, v aprotickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran, při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 60 °C. Vhodné alkylační činidlo může také být představováno lithným enolátem acetátového esteru, jako je například *terc.*-

butylacetát, zpracovaným diisopropylamididem lithným v aprotickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran, při teplotě výhodně v rozmezí mezi -78°C a teplotou okolí.

Pyridinony obecného vzorce D jsou nové sloučeniny. Mohou být získány postupem podle způsobu, ve kterém ketonová funkční skupina se chrání ve sloučenině obecného vzorce K pro získání sloučeniny obecného vzorce D, ve kterém R_1 , Z_2 a Z_3 mají výše uvedený význam. Taková ochrana může být dosažena za standardních reakčních podmínek, známých odborníkům v oboru jako acetalizace (Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)).

Chinoliny obecného vzorce B mohou být získány z anilinů obecného vzorce L



ve kterém R_2 , R_3 a R_4 mají význam, uvedený v obecném vzorci sloučenin (I), nebo také jako prekursorů posledně jmenovaných sloučenin v kontextu použití technik protekce a deprotekce. Takto mohou ve způsobech uvedených výše, skupiny R_2 , R_3 a R_4 být chráněny, je-li to nutné, standardními způsoby ochrany (Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Ilustrací tohoto konceptu protekce a deprotekce je Příklad 1 uvedený níže:

výchozí produkt je anilin obecného vzorce L, ve kterém R_3 je zbytek methoxy a konečný produkt odpovídá sloučenině obecného vzorce (I), ve kterém R_3 je zbytek benzyloxy.

Chinoliny obecného vzorce B mohou být získány postupem následujícím způsobem: aniliny obecného vzorce L uvedeného výše se N-acetylují zpracováním acetylačním činidlem jako je například acetanhydrid. Acetanilidy získané tímto způsobem se zpracovávají při teplotě výhodně v rozmezí mezi 50 °C a 100 °C, výhodněji při teplotě 75 °C, reagentem známým odborníkům v oboru jako Vilsmeyerův reagent (získaný působením fosforyloxychloridu na N,N-dimethylformamid při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 10 °C) pro vytvoření odpovídajícího 2-chlor-3-chinolinkarbaldehydu (viz například Meth-Cohn a kol., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I str. 1520 (1981); Meth-Cohn a kol. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 str. 2509 (1981); a Nakasimhan a kol., J. Am. Chem. Soc., 112, str. 4431 (1990)). Atom chloru v poloze 2 2-chlor-3-chinolinkarbaldehydů může být substituován atomem jodu nebo atomem bromu zahříváním produktu v inertním rozpouštědle jako je například acetonitril v přítomnosti soli jodu nebo bromu (například jodidu sodného nebo tetrabutylamoniumbromidu). Mohou být nutné stopy kyseliny jako je koncentrovaná kyselina chlorovodíková pro katalýzu této přeměny. 2-halogen-3-chinolinkarbaldehydy se snadno redukují na odpovídající 2-halogen-3-chinolinmethanoly obecného vzorce B, ve kterém Y představuje hydroxylovou funkční skupinu, za standardních podmínek, známým odborníkům v oboru jako je zpracování v alkoholovém rozpouštědle (například methanolu) pomocí borhydridu sodného při teplotě výhodně v rozmezí mezi 0 °C a 40 °C. 2-halogen-3-

chinolinmethanoly obecného vzorce B, ve kterém Y představuje hydroxylovou funkční skupinu, mohou být přeměněny na 3-brommethyl-2-halogenchinoliny obecného vzorce B, ve kterém Y představuje atom bromu, zpracováním tetrabrommethanem v přítomnosti fosfinu jako je například trifenylfosfin, v chlorovaném aprotickém rozpouštědle, jako je například dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan, při teplotě okolí.

Chinoliny obecného vzorce B mohou být také získány následujícím způsobem: aniliny obecného vzorce L uvedeného výše se acylují reakcí s nitrilem (jako je chloracetonitril nebo propionitril) v přítomnosti chloridu boritého a jiné Lewisovy kyseliny jako je chlorid hlinitý, chlorid titaničitý nebo diethylaluminiumchlorid v aprotickém rozpouštědle nebo ve směsi aprotických rozpouštědel, následované hydrolýzou (viz Sugawara, T. a kol., J. Am. Chem. Soc. 100, str. 4842 (1978)). Meziprodukt, získaný tímto způsobem, se potom zpracovává ethylmalonylchloridem v aprotickém rozpouštědle jako je acetonitril v přítomnosti báze jako je triethylamin, potom se zpracovává alkalickým alkoholátem, například ethylátem sodným v ethanolu, pro vytvoření ethyl-2-hydroxy-3-chinolinkarboxylátu, substituovaného v poloze 4. Posledně jmenovaná sloučenina se přemění na ethyl-2-chlor-3-chinolinkarboxylát zpracováním fosforyloxychloridem. Pokud poloha 4 chinolinu nese chlormethylovou skupinu, nukleofilní substituce může být prováděna zpracováním sekundárním aminem jako je například dimethylamin, N-methylpiperazin, morfolin nebo piperidin. Ethyl-2-chlor-3-chinolinkarboxylát se potom redukuje použitím diisobutylaluminiumhydridu v aprotickém rozpouštědle jako je dichlormethan pro vytvoření 2-chlor-3-

chinolinmethanolu obecného vzorce B. Analogy meziproduktových chinolinů B byly popsány v literatuře a obzvláště v PCT přihlášce č. 95/05427.

Předmětem předloženého vynálezu je také jako nové průmyslové produkty a obzvláště jako nové průmyslové produkty zaměřené na přípravu produktů obecného vzorce (I), produkty obecných vzorců A, D a K, které byly popsány výše.

Jisté sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny ve formě farmaceuticky přijatelných solí použitím obvyklých způsobů. Přijatelné soli zahrnují jako neomezuující příklad adiční soli anorganických kyselin jako jsou hydrochlorid, síran, fosforečnan, hydrogenfosforečnan, hydrobromid a dusičnan nebo soli organických kyselin jako je octan, maleinan, fumaran, vínan, jantaran, citronan, mléčnan, methansulfonát, p-toluensulfonát, palmitan, salicylát, šťavelan a stearan. Soli vytvořené z bází jako je hydroxid sodný nebo draselný také spadají do oblastí použití předloženého vynálezu, pokud jsou použitelné. Jako další příklady farmaceuticky přijatelných solí, je možno využít jako referenci "Pharmaceutical Salts", F.M. Berge, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají výhodné farmakologické vlastnosti. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají inhibiční aktivitu na topoisomerasu I a/nebo inhibiční aktivitu na topoisomerasu II. V souladu se stavem techniky sloučeniny podle předloženého vynálezu mají protinádorovou aktivitu, antiparazitální aktivitu a antivirální aktivitu. Sloučeniny podle předloženého vynálezu

mohou být tímto způsobem používány v různých terapeutických aplikacích.

V následující experimentální části je podána ilustrace farmakologických vlastností sloučenin podle předloženého vynálezu.

Sloučeniny mohou inhibovat topoisomerázy typu I a/nebo typu II, u pacienta, například savce jako je člověk, podáváním terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) takovému pacientovi.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají také protinádorovou aktivitu. Mohou být použity pro léčení nádorů, například nádorů exprimujících topoisomerázu, podáváním terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) takovému pacientovi. Příklady nádorů nebo rakovin zahrnují rakoviny nosohrtanu, žaludku, střeva, konečníku, ústní dutiny, hltanu, hrtanu, plic, trakčníku, prsu, děložního čípku, endometriálních tělísek, vaječníků, prostaty, varlat, močového měchýře, ledvin, slinivky břišní, kostí, spojovací tkáně, kůže, očí, mozku a centrálního nervového systému, stejně tak jako rakovinu štítné žlázy, leukemii, Hodgkinovu nemoc, lymfomy jiné než Hodgkinovy, mnohočetné myelomy a další.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou také být použity při léčení parazitálních infekcí inhibicí hemoflagelátů (například při trypanosomiáze nebo infekcích leishmaniálního typu) nebo inhibicí plasmodií (jako například při malárii), ale také pro léčení virálních

infekcí nebo onemocnění.

Tyto vlastnosti způsobují, že produkty obecného vzorce (I) jsou vhodné pro farmaceutické použití. Předmětem předloženého vynálezu jsou proto také sloučeniny obecného vzorce (I) uvedeného výše a jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami jako léčiva, stejně tak jako farmaceutické kompozice, obsahující alespoň jednu sloučeninu uvedenou výše jako účinnou složku.

Předložený vynález se proto týká farmaceutických kompozic, obsahujících sloučeninu obecného vzorce (I), tak jak byla definována výše, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem, zvolené v souladu se způsobem podávání (například podávání orální, intravenózní, intraperitoneální, intramuskulární, transdermální nebo subkutánní). Farmaceutické kompozice (například terapeutické) mohou být v pevné nebo kapalné formě nebo ve formě liposomů nebo lipidových micel.

Farmaceutické kompozice mohou být v pevné formě jako jsou například prášky, pilulky, granule, tablety, liposomy, kapsle nebo čípky. Pilulky, tablety nebo kapsle mohou být potahovány látkou, schopnou chránit kompozice před působením žaludečních kyselin nebo enzymů v žaludku subjektu po dostatečně dlouhou dobu, aby umožnily průchod kompozic v nenatráveném stavu do tenkého střeva subjektu. Sloučeniny také mohou být podávány lokálně, například přímo do místa, ve kterém se nachází nádor. Sloučeniny mohou být podávány způsobem, který zajišťuje zpožděné uvolňování (například

kompozice se zpožděným uvolňováním nebo infúzní pumpa). Jako vhodné pevné nosiče mohou být použity například fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, uhličitan hořečnatý, talek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza, sodná karboxymethylcelulóza, polyvinylpyrrolidin a vosk. Farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu mohou proto presentovány v kapalně formě jako je například roztoky, emulze, suspenze nebo přípravky se zpožděným uvolňováním. Vhodnými kapalnými nosiči mohou být například voda, organická rozpouštědla jako je glycerol nebo glykoly jako je polyethylenglykol, stejně tak jako jejich směsi v různých poměrech ve vodě.

Předmětem předloženého vynálezu je také použití produktů obecného vzorce (I) uvedeného výše, pro výrobu léčiv pro inhibici topoisoméráza a obzvláště pro inhibici topoisoméráz typu I nebo topoisoméráz typu II nebo současně obou typů topoisoméráza, pro přípravu léčiv pro léčbu nádorů, pro přípravu léčiv pro léčení parazitálních infekcí, stejně tak jako pro přípravu léčiv pro léčení virálních infekcí nebo onemocnění.

Dávkování sloučenin podle předloženého vynálezu, které umožňuje léčení sloučenin nebo poruch uvedených výše, se mění v závislosti na způsobu podávání, věku a tělesné hmotnosti subjektu, který má být léčen stejně tak jako na stavu léčeného subjektu a bude definitivně určeno ošetřujícím lékařem nebo veterinářem. Takové množství, určené ošetřujícím lékařem nebo veterinářem, je zde nazýváno „účinné terapeutické množství“.

Pokud není uvedeno jinak, všechny technické a vědecké výrazy jsou zde používány ve stejném významu, ve kterém jsou normálně chápány obvyklým odborníkem v oboru do kterého předložený vynález spadá. Podobně všechny publikace, patentové přihlášky, patenty a jakékoliv další citace, které jsou zde uvedeny, jsou zahrnuty jako reference.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 : *terc.-butyl-3-(9-benzyloxy-10-fluor-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanoát*

1.a. N-(3-fluor-4-methoxyfenyl)acetamid:

Směs 3-fluor-4-methoxyanilinu (56,4 g; 400 mmol) a triethylaminu (56 ml; 400 mmol) v dichlormethan (400 ml) byla ochlazená použitím ledové lázně. Acetanhydrid (57 ml; 600 mmol) byl přidán po kapkách a reakční směs byla míchána po 3 hodiny při teplotě okolí. Reakční médium potom bylo promýváno postupně vodou, vodným roztokem 10 % hydrogenuhličitanu sodného a potom vodným roztokem nasyceným chloridem sodným. Organická frakce byla sušena na síranu sodném a koncentrována za sníženého tlaku. Reziduum bylo rekrystalizováno ze směsi ethylacetát/pentan pro vytvoření 66,5 g (91 %) bílé pevné látky, teplota tání 120 °C.

NMR ¹H (CDCl₃): 2,15 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,92 (dd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,55 (br, 1H).

1.b. 2-chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolinkarbaldehyd:

N-(3-fluor-4-methoxyfenyl)acetamid (získaný v části 1.a, 30 g, 164 mmol) byl přidán k Vilsmeyerovu reagentu (který byl získán, pod argonovou atmosférou, přidáním fosforyloxychloridu (75 ml, 800 mmol) po kapkách do bezvodého N,N-dimethylformamidu (25 ml, 320 mmol) ochlazeného ledovou lázní, potom míchán po 0,5 hodiny) a výsledná směs byla zahřívána na teplotu 75 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí, bylo reakční médium přidáno po kapkách do směsi ledu a vody (500 ml). Získaná žlutá suspenze byla udržována za míchání po dobu 1 hodiny. Získaný precipitát byl potom filtrován, promýván vodou na neutrální pH, potom sušen za sníženého tlaku v přítomnosti oxidu fosforečného pro vytvoření 13,6 g (35 %) béžové pevné látky, teplota tání 180 °C.

NMR ^1H (DMSO): 4,05 (s, 3H); 7,30 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 10,52 (s, 1H).

1.c. 2-chlor-7-fluor-6-hydroxy-3-chinolinkarbaldehyd:

2-chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolinkarbaldehyd (získaný v části 1.b, 27,2 g, 113 mmol) v suspenzi v bezvodém dichlormethanu (980 ml) byl zpracován po kapkách bromidem boritým (molární roztok v dichlormethanu, 340 ml, 340 mmol) a výsledná směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 24 hodin a potom ochlazená na teplotu 0 °C. Reakční médium bylo přidáno po kapkách do směsi voda/led (500 ml) za míchání, vytvořená pevná látka byla filtrována a potom sušena za sníženého tlaku pro vytvoření žluté pevné látky (13,5 g, 53 %), teplota tání 270 °C.

NMR ^1H (DMSO): 7,64 (d, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,84 (s, 1H);

10,33 (s, 1H); 11,15 (s, 1H).

1.d. 6-benzyloxy-2-chlor-7-fluor-3-chinolinkarbaldehyd: Uhličitan draselný (9,29, 66 mmol) byl přidán do roztoku 2-chlor-7-fluor-6-hydroxy-3-chinolinkarbaldehydu (získaný v části 1.c, 13 g, 58 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (120 ml) a směs, umístěná pod argonovou atmosférou, byla ochlazená na teplotu 0 °C. Byl po kapkách přidán benzylbromid (7,9 ml, 66 mmol) a reakční médium bylo udržováno za míchání při teplotě okolí po dobu 16 hodin. Reakční médium bylo potom vlito do ledově studené vody (200 ml) a výsledná žlutá pevná látka byla filtrována, potom vyjmuta v ethanolu (200 ml) a koncentrována za sníženého tlaku. Reziduum bylo vyjmuta v ethyletheru (200 ml) a výsledná žlutá pevná látka byla filtrována a potom sušena za sníženého tlaku pro vytvoření 15 g (82 %) žluté pevné látky, teplota tání 228 °C.

NMR ¹H (CDCl₃): 5,29 (s, 2H); 7,2-7,6 (m, 6H); 7,72 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 10,52 (s, 1H).

1.e. 6-benzyloxy-7-fluor-2-jod-3-chinolinkarbaldehyd:

Suspenze 6-benzyloxy-2-chlor-7-fluor-3-chinolinkarbaldehydu (získaný v části 1.d, 15 g, 47 mmol) a jodidu sodného (18 g, 120 mmol) v bezvodém acetonitrilu (500 ml) byla zpracována katalytickým množstvím koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1,2 ml), potom přivedena na teplotu zpětného toku pod atmosférou argonu po dobu 8 hodin. Reakční směs byla potom koncentrována na 20 % původního objemu, potom zpracována 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na neutrální pH, potom filtrována a promývána postupně vodou, ethanolem a

ethyletherem pro vytvoření 13 g (68 %) žluté pevné látky, teplota tání 210 °C.

NMR ^1H (CDCl_3): 5,28 (s, 2H); 7,43 (d, 1H); 7,43 (m, 5H); 7,74 (d, 1H); 8,39 (s, 1H); 10,21 (s, 1H).

1.f. 6-benzyloxy-7-fluor-2-jod-3-chinolylmethanol:

Suspenze 6-benzyloxy-7-fluor-2-jod-3-chinolinkarbaldehydu (získaný v části 1.e, 13 g, 32 mmol) v methanolu (100 ml) byla zpracována borohydridem sodným (1,85 g, 48 mmol). Po uplynutí 1 hodiny reakce bylo reakční médium koncentrováno za sníženého tlaku a potom vyjmuto vodou, filtrováno, promýváno vodou a ethanolem pro vytvoření, po sušení za sníženého tlaku, 10 g (76 %) bílé pevné látky, teplota tání 188 °C.

NMR ^1H (CDCl_3): 4,61 (d, 2H); 5,19 (s, 2H); 5,32 (t, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 8,09 (s, 1H).

1,9. 1-(2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)-1-propanon:

Směs 4-(2-ethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-methoxypyridinu (přípraven způsobem popsáním v patentové přihlášce PCT/FR96/00980, 57 g, 255 mmol) a jodidu sodného (88 g, 580 mmol) v acetonitrilu (1 l) byla zpracována trimethylsilanchloridem (74 ml, 586 mmol), udržována na teplotě zpětného toku po dobu 3 hodin, potom míchána při teplotě okolí po dobu 16 hodin. Reakční médium bylo potom zpracováno vodou (100 ml) a koncentrováno do sucha po odstranění nerozpustných látek filtrací. Reziduum bylo vyjmuto v ethylacetátu a promýváno postupně vodou a vodným roztokem nasyceným v chloridu sodném. Organická fáze byla

21.08.00

sušena, koncentrována za sníženého tlaku a reziduum bylo vyjmuto v diethyletheru pro vytvoření, po filtraci a sušení, 30 g (88 %) bílé pevné látky, teplota tání 168 °C.

NMR ^1H (CDCl_3): 1,22 (t, 3H); 2,96 (q, 2H); 6,88 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,49 (d, 1H); 13,2 (br, 1H).

1.h. *terc.-butyl-3-hydroxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)pentanoát:*

Roztok diisopropylaminu (35 ml, 250 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (275 ml) byl zpracován po kapkách za teploty 0 °C, pod argonovou atmosférou, n-butyllithiem (2,5 M v hexanu, 100 ml, 250 mmol). Výsledná směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 15 minut, potom ochlazena na teplotu -78 °C a zpracována *terc.-butylacetátem* (33,8 ml, 250 mmol). Po míchání při teplotě -78 °C po dobu 15 minut byl výsledný lithiovaný reagent přidán po kapkách, v průběhu 1 hodiny, použitím přenosové kanyly, do roztoku 1-(2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)-1-propanonu (získaný v části 1,9, 15,2 g, 100 mmol) při teplotě -78 °C v bezvodém tetrahydrofuranu (330 ml) a výsledná směs byla udržována při teplotě -78 °C po dobu 15 minut, potom ponechána zahřát se zpět na teplotu 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční médium bylo hydrolyzováno přidáním vody (60 ml) a potom byly těkavé látky odpařeny za sníženého tlaku. Reziduum bylo vyjmuto v ethylacetátu a výsledný roztok byl promýván vodou, sušen a koncentrován. Reziduum bylo suspendováno v diethyletheru a filtrováno pro vytvoření, po sušení, 21,5 g (80 %) bílé pevné látky, teplota tání 167 °C.

NMR ^1H (DMSO): 0,67 (t, 3H); 1,25 (s, 9H); 1,70 (q, 2H);

2,59 (dd, 2H); 4,97 (s, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,32 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 11,3 (br, 1H).

1.i. *terc.-butyl-3-[1-(6-benzyloxy-7-fluor-2-jod-3-chinolylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl]-3-hydroxypentanoát:*

Směs, pod argonovou atmosférou, 6-benzyloxy-7-fluor-2-jod-3-chinolylmethanol (získaný v části 1.f, 2,05 g, 5 mmol), *terc.-butyl-3-hydroxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)pentanoátu* (získaný v části 1.h, 1,47 g, 5,5 mmol) a tributylfosfinu (1,36 ml, 5,5 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) byla zpracována po kapkách diethylazodikarboxylátem (1,3 ml, 7,5 mmol). Reakční směs byla potom míchána při teplotě okolí po dobu 6 hodin, potom koncentrována za sníženého tlaku. Výsledné olejovité reziduum bylo vyjmuto v dichlormethanu (100 ml) a promýváno nasyceným vodným chloridem amonným a potom nasyceným vodným chloridem sodným. Organická fáze byla sušena na síranu sodném a potom koncentrována na 5 ml a byl přidán acetonitril pro získání bílého precipitátu, který byl uchováván při teplotě 4 °C po dobu 16 hodin. Precipitát byl shromážděn filtrací a potom promýván isopropyletherem pro vytvoření 1,8 g (55 %) bílé pevné látky, teplota tání 174 °C.

NMR ¹H (DMSO): 0,73 (t, 3H); 1,27 (s, 9H); 1,78 (m, 2H); 2,67 (dd, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,26 (s, 2H); 6,40 (d, 1H); 6,52 (s, 1H); 7,3-7,6 (m, 7H); 7,72 (m, 1H); 7,86 (m, 1H).

1.j. *terc.-butyl-3-(9-benzyloxy-10-fluor-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-3-*

21.09.00

hydroxypentanoát: Směs *terc.*-butyl-3-[1-(6-benzyloxy-7-fluor-2-jod-3-chinolylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl]-3-hydroxypentanoátu (získaný v části 1.i, 1,6 g, 2,4 mmol), tetrabutylamoniumbromidu (0,77 g, 2,4 mmol), octanu draselného (0,24 ml, 2,4 mmol) a octanu paladnatého (0,55 g, 2,4 mmol) v bezvodém amylalkoholu (30 ml) byla zahřívána na teplotu 80 °C pod argonovou atmosférou po dobu 3 hodin, potom koncentrována za sníženého tlaku. Reziduum bylo vyjmuto v methanolu (50 ml) a dichlormethanu (100 ml), filtrováno přes celit (křemelinu) a potom koncentrováno za sníženého tlaku pro vytvoření růžové pevné látky, která byla vyjmut v methanolu, potom zpracována horkým aktivním uhlím. Kapalina získaná filtrací byla koncentrována na objem 5 ml, potom uchovávána při teplotě 4 °C po dobu 16 hodin. Výsledný precipitát byl shromážděn filtrací a promýván diethyletherem pro vytvoření, po sušení, 370 mg (29 %) bílé pevné látky, teplota tání > 275 °C.

NMR ¹H (DMSO): 0,73 ((t, 3H); 1,22 (s, 9H); 1,83 (m, 2H); 2,77 (dd, 2H); 5,21 (s, 2H); 5,25 (s, 1H); 5,37 (s, 2H); 6,59 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,4-7,5 (m, 3H); 7,57 (d, 2H); 7,88 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,56 (s, 1H).

Příklad 2: *terc.*-butyl-3-(10-fluor-9-methoxy-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanoát:

Byly použity procedury 1.e, 1.f, 1.i a 1.j, vycházejíce z 2-chlor-7-fluor-6-methoxy-3-chinolinkarbaldehydu (získaný v části 1.b) namísto z 6-benzyloxy-2-chlor-7-fluor-3-chinolin-karbaldehydu. Byla získána bílá pevná látka; teplota tání 247 °C.

NMR ^1H (DMSO): 0,72 (t, 3H); 1,22 (s, 9H); 1,85 (m, 2H); 2,77 (dd, 2H); 4,02 (s, 3H); 5,20 (s, 2H); 5,27 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).

Příklad 3: *terc.*-butyl-3-hydroxy-3-(7-methyl-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*] chinolin-2-yl)pentanoát:

3.a. Ethyl-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylát:
Roztok ethylmalonylchloridu (12,9 ml, 100 mmol) v bezvodém acetonitrilu (30 ml) byl přidán po kapkách do roztoku 2-aminoacetofenonu (10,5 g, 78 mmol) a triethylaminu (13,9 ml, 100 mmol) v bezvodém acetonitrilu (110 ml), pod argonovou atmosférou a při teplotě 0 °C. Reakční médium bylo zahříván až na teplotu okolí a potom zpracováno po kapkách a pod argonovou atmosférou roztokem ethylátu sodného (získán z 1,8 g, 78 mmol, sodíku v 80 ml ethanolu), potom bylo ponecháno za míchání po dobu 12 hodin při teplotě okolí. Reakční směs byla potom vlita do ledově studené vody (100 ml) a míchána po dobu dvou hodin, potom filtrována. Takto shromážděný precipitát byl promýván vodou, ethanolem a etherem pro vytvoření 15,2 g (84 %) bílé pevné látky.

NMR ^1H (DMSO): 1,30 (t, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,31 (q, 2H); 7,24 (t, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,4 (br, 1H); 7,58 (t, 1H); 7,81 (d, 1H).

3.b. Ethyl-2-chlor-4-methyl-3-chinolinkarboxylát:

Suspenze ethyl-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylátu (získaný v části 3.a, 15,2 g, 0,066 mol)

v fosforylchloridu (243 ml) byl držen na teplotě zpětného toku po dobu 6 hodin. Fosforylchlorid byl odpařen za sníženého tlaku, aniž by směs byla zcela vysušena a viskózní reziduum bylo vlito do ledově studené vody (300 ml). Takto získaný precipitát byl filtrován, promýván vodou na neutrální pH, potom promýván ethanolem a diethyletherem pro vytvoření, po sušení, 8,8 g (53 %) bílé pevné látky, teplota tání 110 °C.

NMR ^1H (CDCl_3): 1,45 (t, 3H); 2,67 (s, 3H); 4,51 (q, 2H); 7,61 (t, 1H); 7,76 (t, 1H); 8,00 (m, 2H).

3.c. 2-chlor-4-methyl-3-chinolinmethanol:

Roztok ethyl-2-chlor-4-methyl-3-chinolinkarboxylátu pod argonovou atmosférou (získaný v části 3.b, 8,75 g, 35 mmol) v bezvodém dichlormethanu (200 ml) byl zpracován po kapkách, při teplotě okolí, diisobutylaluminiumhydridem (1M v dichlormethanu, 65 ml, 65 mmol), potom zahříván na teplotu 40 °C po dobu 4 hodin. Reakční médium bylo potom ochlazeno na teplotu 0 °C, potom opatrně zpracováno 20% vodným roztokem Rochelovy soli (105 ml) a dichlormethanem (200 ml) a udržováno za míchání po dobu 1 hodiny. Organická fáze byla potom dekantována, promývána třikrát vodou, potom sušena nad síranem hořečnatým a koncentrována za sníženého tlaku. Reziduum bylo čištěno sloupcovou chromatografií (SiO_2 , ethylacetát/heptan: 5/95 až 50/50) pro vytvoření 6 g (82 %) bílé pevné látky.

NMR ^1H (CDCl_3): 2,24 (br, 1H); 2,81 (s, 3H); 5,04 (d, 2H); 7,58 (t, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,99 (m, 2H).

3.d. *Terc.-butyl-3-[1-(2-chlor-4-methyl-3-chinolylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl]-3-hydroxypentanoát:*

Směs, pod argonovou atmosférou, 2-chlor-4-methyl-3-chinolinmethanolu (získaný v části 3.c, 2,08 g, 10 mmol), *terc.-butyl-3-hydroxy-3-(2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)pentanoátu* (získaný v části 1.h, 2 g, 11 mmol) a tributylfosfinu (2,75 ml, 11 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) byla zpracována po kapkách diethylazodikarboxylátem (2,6 ml, 15 mmol). Reakční směs byla potom míchána při teplotě okolí po dobu 6 hodin, potom koncentrována za sníženého tlaku. Výsledné olejovité reziduum bylo vyjmuto v dichlormethanu (200 ml) a promýváno nasyceným vodným chloridem amonným a potom nasyceným vodným chloridem sodným. Organická fáze byla sušena na síranu sodném a potom koncentrována na objem 5 ml a byl přidán acetonitril pro získání bílého precipitátu, který byl uchováván při teplotě 4 °C po dobu 16 hodin. Precipitát byl shromážděn filtrací a potom promýván isopropyletherem pro vytvoření 1,8 g (39 %) bílé pevné látky.

NMR ¹H (DMSO): 0,73 (t, 3H); 1,28 (s, 9H); 1,75 (q, 2H); 2,66 (dd, 2H); 2,80 (s, 3H); 5,11 (s, 1H); 5,44 (dd, 2H); 6,29 (d, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,80 (t, 1H); 7,96 (t, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,32 (d, 1H).

3.e. *Terc.-butyl-3-hydroxy-3-(7-methyl-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanoát:*

Směs *terc.-butyl-3-[1-(2-chlor-4-methyl-3-chinolylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl]-3-hydroxypentanoátu* (získaný v části 3.d, 1,29 g, 2,8 mmol), tetrabutylamoniumbromidu (0,99 g, 3,1 mmol), octanu draselného (0,41 g, 4,2 mmol) a octanu

paladnatého (0,69 g, 3,1 mmol) v bezvodém amylalkoholu (30 ml) byla zahřívána na teplotu 80 °C pod argonovou atmosférou po dobu 2 hodin, potom filtrována za horka a koncentrována za sníženého tlaku. Reziduum bylo čištěno sloupcovou chromatografií (SiO₂, methanol/dichlormethan: 5/95) pro vytvoření 370 mg (31 %) bílé pevné látky, teplota tání > 275 °C.

NMR ¹H (DMSO): 0,73 (t, 3H); 1,21 (s, 9H); 1,86 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,77 (dd, 2H); 5,23 (s, 2H); 5,26 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,84 (t, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,24 (d, 1H).

Příklad 4: 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanitřil:

4.a. 2-chlor-3-chinolylmethanol:

Suspenze 2-chlor-3-chinolinkarbaldehydu (19,2 g, 100 mmol) v methanolu (400 ml) byla zpracována borohydridem sodným (5,7 g, 150 mmol). Po míchání po dobu 2 hodin při teplotě okolí bylo reakční médium koncentrováno za sníženého tlaku a potom vyjmuto ve vodě, filtrováno, promýváno vodou a ethanolem pro vytvoření, po sušení za sníženého tlaku, 15,8 g (81 %) bílé pevné látky, teplota tání 166 °C.

NMR ¹H (DMSO): 4,70 (s, 2H); 5,96 (br, 1H); 7,5-8,2 (m, 4H); 8,48 (s, 1H).

4.b. 3-brommethyl-2-chlorchinolin:

Roztok pod argonovou atmosférou 2-chlor-3-chinolylmethanolu (získaný v části 4.a, 15,5 g 80 mmol) a trifenylyfosfinu (32

g, 120 mmol) byl zpracován malými dávkami tetrabrommethanu (40 g, 120 mmol), udržující teplotu reakčního média pod 30 °C. Po míchání pod argonovou atmosférou po dobu 2 hodin při teplotě okolí bylo reakční médium koncentrováno za sníženého tlaku a reziduum bylo čištěno sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/heptan: 1/1) pro vytvoření 13,5 g (66 %) bílé pevné látky, teplota tání 125 °C.

NMR ¹H (DMSO): 4,74 (s, 2H); 7,5-8,2 (m, 4H); 8,28 (s, 1H).

4.c. 4-(2-ethyl-1,3-dioxan-2-yl)-1,2-dihydro-2-pyridinon: Voda byla azeotropicky destilována po dobu 16 hodin v Dean-Starkově přístroji ze směsi 1-(2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)-1-propanonu (získaný v části 1,9, 30 g, 198 mmol), ethyleneglykolu (60 ml) a p-toluensulfonové kyseliny (750 mg) v toluenu (450 ml). Rozpouštědlo bylo potom odpařeno za sníženého tlaku, reziduum bylo vyjmuto v ethylacetátu (300 ml), promýváno nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným (100 ml) a vodou. Organická fáze byla sušena a koncentrována. Reziduum bylo čištěno sloupcovou chromatografií (SiO₂, methanol/dichlormethan: 5/95 až 7/93) pro vytvoření 28 g (67 %) bílé pevné látky, teplota tání 166 °C.

NMR ¹H (CDCl₃): 0,86 (t, 3H); 1,32 (m, 1H); 1,69 (q, 2H); 2,10 (m, 1H); 3,82 (m, 4H); 6,35 (dd, 1H); 6,64 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 13,4 (br, 1H).

4.d. 1-(2-chlor-3-chinolylmethyl)-4-(2-ethyl-1,3-dioxan-2-yl)-1,2-dihydro-2-pyridinon:

Roztok pod argonovou atmosférou 4-(2-ethyl-1,3-dioxan-2-yl)-

1,2-dihydro-2-pyridinonu (získaný v části 4.e, 11 g, 52 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (370 ml) byl zpracován při teplotě 0 °C hydridem sodným (80 % v minerálním oleji, 1,68 g, 56 mmol). Výsledná směs byla udržována za míchání při teplotě 0 °C po dobu 15 minut a potom zpracována 3-brommethyl-2-chlorchinolinem (získaný v části 4.b, 13,4 g, 52 mmol) a výsledná směs byla udržována za míchání při teplotě okolí po dobu 24 hodin. Reakční médium bylo potom vlito do vodného roztoku nasyceného chloridem amonným (400 ml), fáze byly odděleny a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem. Sloučené organické fáze byly promývány nasyceným vodným chloridem sodným, sušeny nad síranem hořečnatým a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum, vyjmuto v diethyletheru, vytvořilo precipitát, který byl shromážděn filtrací a sušen pro vytvoření 13,8 g (69 %) bílé pevné látky.

NMR ^1H (CDCl_3): 0,87 (t, 3H); 1,2-1,4 (m, 1H); 1,73 (q, 2H); 1,9-2,2 (m, 1H); 3,6-4,0 (m, 4H); 5,39 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 7,3-8,2 (m, 4H); 8,27 (s, 1H).

4.e. 1-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-1-propanon:

Směs 1-(2-chlor-3-chinolylmethyl)-4-(2-ethyl-1,3-dioxan-2-yl)-1,2-dihydro-2-pyridinonu (získaný v části 4.d, 13,8 g, 36 mmol), tetrabutylamoniumbromidu (23,2 g, 72 mmol), octanu draselného (5,6 g, 72 mmol), trifenylyfosfinu (3,77 g, 14 mmol) a octanu paladnatého (1,57 g, 7 mmol) v bezvodém acetonitrilu (300 ml) byla zahřívána na teplotu 80 °C pod argonovou atmosférou po dobu 16 hodin. Reakční médium bylo

ponecháno ochladit se na teplotu okolí a precipitát byl shromážděn filtrací a promýván postupně acetonem, vodou, acetonitrilem a diethyletherem pro vytvoření, po sušení, bílé pevné látky (6,2 g). Tato látka byla zpracovávána trifluorooctovou kyselinou (60 ml) a vodou (20 ml) při teplotě okolí po dobu 1 hodiny. Kyselina a voda byly vytěsněny azeotropickou destilací s toluenem a reziduum bylo suspendováno v diethyletheru pro vytvoření, po filtraci a sušení, 4,3 g (41 %) bílé pevné látky, teplota tání > 275 °C.

NMR ^1H (CDCl_3): 1,27 (t, 3H); 3,03 (q, 2H); 5,28 (s, 2H); 7,19 (d, 1H); 7,6-8,0 (m, 4H); 8,23 (d, 1H); 8,36 (s, 1H).

4.f. 2-(2-ethyl-2-oxiranyl)-
4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-4-on:

Roztok 1-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-1-propanonu (získaný v části 4.e, 1,74 g, 6 mmol) a dimethylsulfoniumjodidu (2,45 g, 12 mmol) v bezvodém dimethylsulfoxidu (30 ml) při teplotě 13 °C byl umístěn pod argonovou atmosféru a zpracován po kapkách roztokem terc.-butylátu draselného (1,34 g, 12 mmol) v bezvodém dimethylsulfoxidu (8 ml). Výsledný směs byla míchána po dobu 15 minut při teplotě okolí. Reakční médium bylo vlito do 20% vodného roztoku kyseliny octové (50 ml) a extrahováno dichlormethanem (2 x 50 ml). Sloučené organické frakce byly promývány vodou a nasyceným vodným chloridem sodným, sušeny nad síranem hořečnatým, zpracovány aktivním uhlím, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum, vyjmuté v diethyletheru, vytváří precipitát, který byl

shromážděn filtrací a promýván diethyletherem pro vytvoření, po sušení, 1,23 g (67 %) bílé pevné látky, teplota tání 232 °C.

NMR ¹H (DMSO): 0,92 (t, 3H); 1,77 (m, 1H); 2,34 (m, 1H); 2,83 (d, 1H); 3,15 (d, 1H); 5,22 (s, 2H); 6,56 (s, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,85 (t, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,67 (s, 1H).

4,9.

3-hydroxy-3-(4-oxo-

4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanitřil:

Roztok pod argonovou atmosférou diethylaluminiumchloridu (molární roztok v dichlormethanu, 1,35 ml, 1,35 mmol) a trimethylsilylkyanidu (0,36 ml, 2,7 mmol) v bezvodém dichlormethanu (12 ml) byl zpracován při teplotě 7 °C roztokem

2-(2-ethyl-2-oxiranyl)-

4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-4-onu (získaný v části 4.f, 410 mg, 1,35 mmol) v bezvodém dichlormethanu (26 ml) a výsledná směs byla míchána po dobu 48 hodin při teplotě okolí. Reakční médium bylo vlito do vodného roztoku nasyceného chloridem amonným (50 ml) a extrahováno dichlormethanem (2 x 25 ml). Sloučené organické frakce byly promývány vodou a nasyceným vodným chloridem sodným, sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum bylo čištěno sloupcovou chromatografií (SiO₂, methanol/dichlormethan: 6/94) pro vytvoření 122 mg (27 %) bílé pevné látky, teplota tání 282 °C.

NMR ¹H (DMSO): 0,75 (t, 3H); 1,85 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 3,15 (dd, 1H); 5,23 (s, 2H); 5,91 (s, 1H); 6,70 (d, 1H);

7,35 (d, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,86 (t, 1H); 8,14 (m, 2H); 8,67 (s, 1H).

Příklad 5: *Terc.-butyl-3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanoát:*

Roztok diisopropylaminu (0,79 ml, 6 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (12 ml) byl zpracován po kapkách při teplotě 0 °C, pod argonovou atmosférou, *n*-butyllithiem (1,6 M v hexanu, 3,75 ml, 6 mmol). Výsledná směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 15 minut, potom ochlazena na teplotu -78 °C a zpracována *terc.-butylacetátem* (0,81 ml, 6 mmol). Po míchání při teplotě -78 °C po dobu 15 minut byl výsledný lithiovaný reagent zpracován po kapkách roztokem 1-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-1-propanonu (získaný v části 4.e, 870 mg, 3 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) a výsledná směs byla udržována při teplotě -78 °C po dobu 15 minut, potom ponechána zahřát se zpět na teplotu 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční médium bylo hydrolyzováno přidáním vodného roztoku nasyceného chloridem amonným (60 ml) a výsledný směs byla extrahována ethylacetátem. Sloučené organické fáze byly promývány nasyceným vodným chloridem sodným, sušeny nad síranem hořečnatým a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum byl rekrystalizováno z ethylalkoholu pro vytvoření 800 mg (66 %) bílé pevné látky, teplota tání 213 °C.

NMR ¹H (CDCl₃): 0,86 (t, 3H); 1,37 (s, 9H); 1,85 (q, 2H); 2,85 (dd, 2H); 4,64 (s, 1H); 5,26 (s, 2H); 6,82 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,65 (t, 1H); 7,82 (t, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,37 (s, 1H).

Příklad 6: 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanová kyselina:

Terc.-butyl-3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanoát (získaný v části 5, 750 mg, 1,85 mmol) byl zpracováván trifluoroctovou kyselinou (10 ml) po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. Reakční médium bylo koncentrováno za sníženého tlaku, vyjmut toluenem a koncentrováno znovu. Reziduum, vyjmuté v acetonu (10 ml), vytvořilo precipitát, který byl shromážděn filtrací a promýván acetonem pro vytvoření, po sušení, 450 mg (69 %) bílé pevné látky, teplota tání 285 °C.

NMR ¹H (DMSO): 0,76 (t, 3H); 1,88 (m, 2H); 2,84 (dd, 2H); 5,22 (s, 2H); 6,62 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,85 (t, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,66 (s, 1H); 12,1 (br, 1H).

Příklad 7: 3-(9-benzyloxy-10-fluor-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanová kyselina:

Procedura z Příkladu 6 byla opakována s náhradou *terc.*-butyl-3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanoátu *terc.*-butyl-3-(9-benzyloxy-10-fluor-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanoátem (získaný v části 1). Byla získána žlutá pevná látka, teplota tání 268 °C.

NMR ^1H (DMSO): 0,73 (t, 3H); 1,86 (m, 2H); 2,84 (dd, 2H); 5,20 (s, 2H); 5,30 (s, 1H); 5,37 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,3-7,7 (m, 5H); 7,87 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 12,14 (br, 1H).

Příklad 8: 3-(10-fluor-9-methoxy-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanová kyselina:

Procedura z Příkladu 6 byla opakována s náhradou *terc.*-butyl-3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanoát *terc.*-butyl-3-(10-fluor-9-methoxy-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanoátem (získaný v části 2). Byla získána bílá pevná látka; teplota tání > 250 °C.

NMR ^1H (DMSO): 0,74 (t, 3H); 1,86 (m, 2H); 2,84 (dd, 2H); 4,03 (s, 3H); 5,19 (s, 2H); 5,29 (br, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 12,1 (br, 1H).

Příklad 9: 3-hydroxy-3-(7-methyl-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanová kyselina:

Procedura z Příkladu 6 byla opakována s náhradou *terc.*-butyl-3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanoátu *terc.*-butyl-3-hydroxy-3-(7-methyl-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanoátem

(získaný v části 3). Byla získána bílá pevná látka; teplota tání > 250 °C.

NMR ¹H (DMSO): 0,73 (t, 3H); 1,86 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,84 (dd, 2H); 5,22 (s, 2H); 6,61 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,84 (t, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 12,1 (br, 1H).

Příklad 10: 3-(9-benzyloxy-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanová kyselina:

Procedury z Příkladů 1.i, 1.j a 6 byly opakovány s náhradou 6-benzyloxy-7-fluor-2-jod-3-chinolylmethanolu 6-benzyloxy-2-jod-3-chinolylmethanolem (získaný způsobem, který byl popsán v patentové přihlášce PCT/FR96/00980). Byla získána bílá pevná látka; teplota tání 278 °C s fázovým přechodem při teplotě 180 °C.

NMR ¹H (DMSO): 0,74 (t, 3H); 1,87 (m, 2H); 2,84 (dd, 2H); 5,19 (s, 2H); 5,29 (s, 3H); 6,59 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,3-7,7 (m, 7H); 8,07 (d, 1H); 8,51 (s, 1H); 12,13 (br, 1H).

Příklad 11: 3-(10-chlor-9-methyl-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-3-hydroxypentanová kyselina:

Procedury z Příkladů 1.a, 1.b, 1.e, 1.f, 1.i, 1.j a 6 byly opakovány, vycházejíce z 3-chlor-4-methylanilinu namísto z 3-fluor-4-methoxyanilinu. Byla získána světle béžová pevná látka, teplota tání > 250 °C.

NMR ^1H (DMSO): 0,73 (t, 3H); 1,86 (m, 2H); 2,53 (s, 3H); 2,84 (dd, 2H); 5,18 (s, 2H); 5,31 (br, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 12,14 (br, 1H).

Příklad 12: Methyl-3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanoát:

Roztok kyseliny 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-pentanové (získaná postupem podle Příkladu 6, 175 mg, 0,5 mmol) a methyljodidu (0,06 ml, 1 mmol) v dimethylsulfoxidu byl zpracován po kapkách vodnou sodou (1N, 0,5 ml, 0,5 mmol) a výsledná směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. Reakční médium bylo vlito do ledově studené vody (25 ml), extrahováno dichlormethanem (2 x 25 ml), sloučené organické frakce byly promývány nasyceným vodným chloridem sodným, sušeny nad síranem hořečnatým a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum, vyjmuté v diethyletheru, vytvořilo precipitát, který byl shromážděn filtrací a promýván diethyletherem pro vytvoření, po sušení, 100 mg (55 %) bílé pevné látky, teplota tání > 250 °C.

NMR ^1H (DMSO): 0,74 (t, 3H); 1,89 (m, 2H); 2,93 (dd, 2H); 3,50 (s, 3H); 5,23 (s, 2H); 5,36 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,86 (t, 1H); 8,13 (m, 2H); 8,67 (s, 1H).

Příklad 13: Terc.-butylkarbonyloxymethyl-3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanoát:

Roztok pod argonovou atmosférou kyseliny 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanové (získaná v části 6, 175 mg, 0,5 mmol) a uhličitanu draselného (100 mg, 0,75 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) byl zpracován po kapkách chlormethylpivalátem (0,14 ml, 1 mmol) a výsledná směs byla míchána po dobu 24 hodin při teplotě okolí. Reakční médium bylo vlito do vody (25 ml), extrahováno ethylacetátem (3 x 25 ml), sloučené organické frakce byly promývány nasyceným vodným chloridem sodným, sušeny nad síranem hořečnatým a koncentrovány za sníženého tlaku. Reziduum, vyjmuté v diethyletheru, vytvořilo precipitát, který byl shromážděn filtrací a promýván diethyletherem pro vytvoření, po sušení, 110 mg (47 %) bílé pevné látky, teplota tání 192 °C.

NMR ^1H (DMSO): 0,74 (t, 3H); 1,02 (s, 9H); 1,88 (m, 2H); 2,99 (dd, 2H); 5,21 (s, 2H); 5,35 (s, 1H); 5,58 (dd, 2H); 6,62 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,85 (t, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,67 (s, 1H).

Příklad 14: 2-[1-hydroxy-1-(1H-1,2,3,4-tetrazo-5-ylmethyl)propyl]-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-4-on:

Roztok pod argonovou atmosférou 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanitridu (získaný postupem podle Příkladu 4, 70 mg, 0,21 mmol), trimethylsilylnitridu (0,083 ml, 0,63 mmol) a katalytického množství oxidu dibutylcínu (5 mg) v toluenu (5 ml) byl zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Výsledný hmota, připomínající gumu, byla zpracována trimethylsilylnitridem (1 ml) a 1,2-dichlorethanem (2 ml).

Získaný roztok byl míchán po dobu 1 hodiny při teplotě a potom koncentrován za sníženého tlaku. Reziduum, vyjmuté v diethyletheru, vytvořilo precipitát, který byl shromážděn filtrací a čištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , kyselina octová/methanol/dichlormethan: 0,5/10/90) pro vytvoření 30 mg (38 %) bílé pevné látky, teplota tání $> 250^\circ\text{C}$.

NMR ^1H (DMSO): 0,79 (t, 3H); 1,87 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 3,42 (dd, 2H); 5,18 (s, 2H); 5,73 (br, 1H); 6,54 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,85 (t, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 12,5 (br, 1H).

Farmakologická studie produktů podle předloženého vynálezu

1. Test inhibice relaxace nadšroubovicové DNA indukované topoisomerázou I.

Nadšroubovicová plasmidová DNA (pUC 19, Pharmacia Biotech, Orsay, Francie, 300 ng) byla inkubována při teplotě 37°C po dobu 15 minut v přítomnosti topoisomerázy I z telecího brzlíku (Gibco-BRL, Paisley, Velká Británie, 1 jednotka) v 20 μl reakčního pufru (Tris-HCl pH 7,5: 50 mM, KCl: 50 mM, DTT: 0,5 mM, MgCl_2 : 10 mM, EDTA: 0,1 mM, hovězí sérový albumin: 0,030 mg/ml) a potenciálního inhibitoru (připraven v 50 mM okamžité vytvořeného roztoku v dimethylsulfoxidu, potom zředěn destilovanou vodou pro získání konečné koncentrace 500 μM , 200 μM , 100 μM nebo 10 μM , ne výše než 1% dimethylsulfoxidu). Reakce byla zastavena přidáním 3 μl denaturačního roztoku (proteináza K: 500 $\mu\text{g/ml}$, dodecylsulfát sodný: 1 %, EDTA: 20 mM) následovaného inkubací při teplotě 37°C po dobu 30 minut, potom bylo

přidáno 2 μ l loading pufru (bromfenolová modř: 0,3 %, hydrogenfosforečnan sodný: 10 mM, polysacharóza Ficoll[®]-400: 16%) a vzorek byl nanesen na 1,2% agarózový gel (Sea-Kem-GTG, FMC Bioproducts/Tebu, Perray-en-Yvelines, Francie) obsahující 2 μ g/ml chlorchinu. Elektroforézová migrace se prováděla při napětovém spádu 1V/cm po dobu 20 hodin, s recirkulací elektroforézového pufru (Tris-HCl: 36 mM, dihydrogenfosforečnan sodný: 30 mM, EDTA: 1 mM). Gel byl potom označen za míchání 2 μ g/ml ethidiumbromidu, potom fotografován pod ultrafialovým světlem při vlnové délce 312 nm (CCD kamera Vilber-Lourmat, Lyon, Francie). Denzitometrická analýza (obrazový analyzátor BioProfil Vilber-Lourmat, Lyon, Francie) umožňuje určit procento relaxované DNA vzhledem k celkové DNA, při zvolené koncentraci inhibitoru. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce I uvedené níže pro sloučeniny obecného vzorce (I), odpovídající Příkladu 6. Je zřejmé, že při koncentracích vyšších než 10 μ M jsou sloučeniny podle Příkladu 6 lepší inhibitory topoisomeráza I než kamptothecin, známý inhibitor topoisomerázy I.

Procento relaxované DNA				
Sloučenina	Koncentrace (μ M)			
	10	100	200	500
Kamptothecin	95,5 $\pm$ 1,4	64,2 $\pm$ 6,1	60,6 $\pm$ 12,0	55,6 $\pm$ 8,8
Příklad 6	95,2 $\pm$ 2,8	28,5 $\pm$ 3,5	15,5 $\pm$ 3,6	10,3 $\pm$ 2,8

Tabulka I

2. Test inhibice relaxace nadšroubovicové DNA indukované topoisomerázou II.

Nadšroubovicová plasmidová DNA (pUC 19, Pharmacia Biotech, Orsay, Francie, 300 ng) byla inkubována při teplotě 37 °C po dobu 15 minut v přítomnosti topoisomerázy I telecího brzlíku (Gibco-BRL, Paisley, Velká Británie, 7 jednotek) v 20 µl reakčního pufru (Tris-HCl pH 7,9: 10 mM, KCl: 50 mM, NaCl: 50 mM, MgCl₂: 5 mM, ATP: 1 mM, EDTA: 100 mM, hovězí sérový albumin: 15 mg/ml) a potenciálního inhibitoru (připraven v 50 mM okamžitě vytvořeného roztoku v dimethylsulfoxidu, potom zředěn destilovanou vodou pro získání konečné koncentrace 500 µM, 200 µM, 100 µM nebo 10 µM, ne výše než 1% dimethylsulfoxidu). Reakce byla zastavena přidáním 3 µl denaturačního roztoku (proteináza K: 500 µg/ml, dodecylsulfát sodný: 1 %, EDTA: 20 mM) následovaného inkubací při teplotě 37 °C po dobu 30 minut, potom bylo přidáno 2 µl loading pufru (bromfenolová modř: 0,3 %, hydrogenfosforečnan sodný: 10 mM, polysacharóza Ficoll[®]-400: 16%) a vzorek byl nanesen na 1,2% agarózový gel (Sea-Kem-GTG, FMC Bioproducts/Tebu, Perray-en-Yvelines, Francie) obsahující 2 µg/ml chlorchinu. Elektroforézová migrace se prováděla při napěťovém spádu 1V/cm po dobu 20 hodin, s recirkulací elektroforézového pufru (Tris-HCl: 36 mM, dihydrogenfosforečnan sodný: 30 mM, EDTA: 1 mM). Gel byl potom označen za míchání 2 µg/ml ethidiumbromidu, potom fotografován pod ultrafialovým světlem při vlnové délce 312 nm (CCD kamera Vilber-Lourmat, Lyon, Francie). Denzitometrická analýza (obrazový analyzátor BioProfil

Vilber-Lourmat, Lyon, Francie) umožňuje určit procento relaxované DNA vzhledem k celkové DNA, při zvolené koncentraci inhibitoru. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce II uvedené níže pro sloučeniny obecného vzorce (I), odpovídající Příkladu 6. Je zřejmé, že při koncentracích vyšších než 10 μM jsou sloučeniny podle Příkladu 6 lepší inhibitory topoisomerázy II než etoposid, známý inhibitor topoisomerázy II.

Procento relaxované DNA				
Sloučenina	Koncentrace (μM)			
	10	100	200	500
Etoposid	92,6 $\pm$ 2,5	28,5 $\pm$ 2,2	18,6 $\pm$ 1,4	12,0 $\pm$ 0,8
Příklad 6	98,8 $\pm$ 0,4	9,9 $\pm$ 0,7	11,5 $\pm$ 1,9	6,5 $\pm$ 1,0

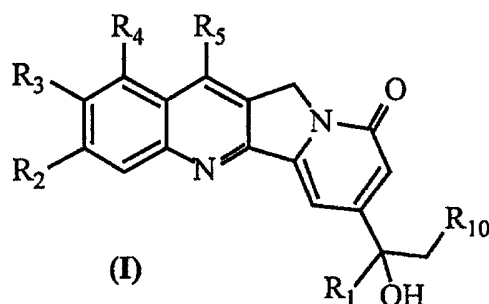
Tabulka II

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I),



v racemické nebo enantiomerické formě nebo v libovolné kombinaci těchto forem, kde

R₁ představuje nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkinyl, nižší halogenalkyl, nižší alkoxyalkyl nebo nižší alkylthioalkyl;

R₂, R₃ a R₄ představují nezávisle na sobě atom vodíku, skupinu hydroxy, nižší alkoxy, arylalkoxy, atom halogenu, skupinu nižší halogenalkyl, nižší alkyl, nižší alkenyl, kyano, nižší kyanoalkyl, nitro, nižší nitroalkyl, amido, nižší amidoalkyl, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_mOR₆, (CH₂)_mSR₆, (CH₂)_mCO₂R₆, (CH₂)_mNR₆C(O)R₈, (CH₂)_mC(O)R₈, (CH₂)_mOC(O)R₈, O(CH₂)_mNR₆R₇, OC(O)NR₆R₇, OC(O)(CH₂)_mCO₂R₆, aryl nebo nižší arylalkyl, které jsou substituovány (to jest substituovány jednou až čtyřikrát na arylové skupině) nebo nesubstituovány, přičemž substituentem je nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy nebo nižší

alkoxyalkyl) nebo R_2 a R_3 nebo R_3 a R_4 nebo R_4 a R_5 nezávisle na sobě společně vytvářejí řetězec se 3 nebo 4 vazbami, přičemž prvky řetězce jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího CH, CH₂, O, S, N nebo NR₉;

R_5 představuje atom vodíku, atom halogenu, nižší halogenalkyl, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkoxyalkyl, nižší alkylthioalkyl, cykloalkyl, nižší cykloalkylalkyl, kyano, kyanoalkyl, nižší alkansulfonylalkyl, nižší hydroxyalkyl, nitro, (CH₂)_mC(O)R₈, (CH₂)_mNR₆C(O)R₈, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_mN(CH₃)(CH₂)_nNR₆R₇, (CH₂)_mOC(O)R₈, (CH₂)_mOC(O)NR₆R₇, aryl nebo nižší arylalkyl, které jsou substituovány (to jest jednou až čtyřikrát na arylové skupině) nebo nesubstituovány, přičemž substituentem je nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy nebo nižší alkoxyalkyl;

R_6 a R_7 představují nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkylaminoalkyl, nižší aminoalkyl, cykloalkyl, nižší cykloalkylalkyl, nižší alkenyl, nižší alkoxyalkyl, nižší halogenalkyl, nebo aryl nebo nižší arylalkyl, které jsou substituovány (to jest substituovány jednou až čtyřikrát na arylové skupině) nebo nesubstituovány, přičemž substituentem je nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl, nebo, pokud řetězec R_6 a R_7 jsou vázány ke stejnému atomu dusíku, R_6 a R_7 popřípadě spolu vytvářejí aromatický nebo nearomatický heterocyklus, například heterocyklus morfolinového, piperazinového

nebo piperidinového typu, přičemž uvedený heterocyklus je popřípadě substituován jednou nebo více skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný arylalkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy nebo nižší alkoxyalkyl;

R₈ představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší hydroxyalkyl, amino, nižší alkylamino, nižší alkylaminoalkyl, nižší aminoalkyl, cykloalkyl, nižší cykloalkylalkyl, nižší alkenyl, nižší alkoxy, nižší alkoxyalkyl, nižší halogenalkyl, nebo aryl nebo nižší arylalkyl, které jsou substituovány (to jest substituovány jednou až čtyřikrát na arylové skupině) nebo nesubstituovány, přičemž substituentem je nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl;

R₉ představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší halogenalkyl, aryl nebo arylalkyl, přičemž skupina aryl nebo arylalkyl může být popřípadě substituována na aromatickém cyklu jednou nebo více skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl;

R₁₀ představuje skupiny kyano, C(O)OR₁₁, 1H-1,2,3,4-tetrazo-5-yl nebo 1-alkyl-1,2,3,4-tetrazo-5-yl;

R₁₁ představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, alkylkarbonyloxyalkyl, (CH₂)_pNR₆R₇, aryl, arylalkyl nebo

aryl, přičemž skupina aryl nebo arylalkyl může být popřípadě substituována na aromatickém cyklu jednou nebo více skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl;

m je celé číslo v rozmezí mezi 0 a 6;

n je celé číslo v rozmezí mezi 1 a 4;

p je celé číslo v rozmezí mezi 2 a 6;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které

R₁ představuje nižší alkylový zbytek;

R₂ představuje atom vodíku nebo atom halogenu;

R₃ představuje atom vodíku nebo atom halogenu, nebo nižší alkyl nebo OR₆, kde R₆ představuje atom vodíku, nižší alkyl nebo nižší arylalkyl;

R₄ představuje atom vodíku;

R₅ představuje atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek;

R₁₀ představuje zbytek kyano, C(O)OR₁₁ nebo 1H-1,2,3,4-tetrazo-5-yl;

R₁₁ představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, alkylkarbonyloxyalkyl, (CH₂)_pNR₆R₇, aryl, arylalkyl nebo aryl, přičemž skupina aryl nebo arylalkyl může být popřípadě substituována na aromatickém cyklu jednou nebo více skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl,

nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Sloučenina podle nároku 2, ve které

- R₁ představuje ethylovou skupinu;
- R₂ představuje atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru;
- R₃ představuje atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru nebo zbytek methyl, methoxy nebo benzyloxy;
- R₄ představuje atom vodíku;
- R₅ představuje atom vodíku nebo nižší alkylový zbytek;
- R₁₀ představuje zbytek kyano, C(O)OR₁₁ nebo 1H-1,2,3,4-tetrazo-5-yl;
- R₁₁ představuje atom vodíku, nižší alkyl, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, alkylkarbonyloxyalkyl, (CH₂)_pNR₆R₇, aryl, arylalkyl nebo aryl, přičemž skupina aryl nebo arylalkyl může být popřípadě substituována na aromatickém cyklu jednou nebo více skupinami zvolenými ze souboru, zahrnujícího nižší alkyl, atom halogenu, nitro, amino, nižší alkylamino, nižší halogenalkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxy, nebo nižší alkoxyalkyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Sloučenina podle jednoho z nároků 1 až 3, která je zvolena ze souboru sloučenin následujících vzorců:

terc.-butyl-3-(9-benzyloxy-10-fluor-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)-3-

hydroxypentanoát;
terc.-butyl-3-(10-fluor-9-methoxy-4-oxo-
4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-
hydroxypentanoát;
terc.-butyl-3-hydroxy-3-(7-methyl-4-oxo-
4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanoát;
3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-
yl)pentanitřil;
terc.-butyl-3-hydroxy-3-(4-oxo-
4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanoát;
3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-
yl)pentanová kyselina;
3-(9-benzyloxy-10-fluor-4-oxo-
4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-
hydroxypentanová kyselina;
3-(10-fluor-9-methoxy-4-oxo-
4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-
hydroxypentanová kyselina;
3-hydroxy-3-(7-methyl-4-oxo-
4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanová
kyselina;
3-(9-benzyloxy-4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-
yl)-3-hydroxypentanová kyselina;
3-(10-chlor-9-methyl-4-oxo-
4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)-3-
hydroxypentanová kyselina;
methyl-3-hydroxy-3-(4-oxo-
4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanoát;
terc.-butylkarbonyloxy-methyl 3-hydroxy-3-(4-oxo-
4,6-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-2-yl)pentanoát;
2-[1-hydroxy-1-(1*H*-1,2,3,4-tetrazo-5-ylmethyl)propyl]-

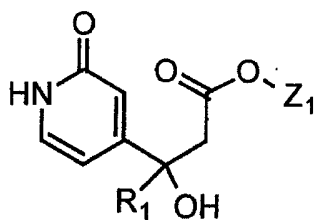
4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-4-on;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Sloučenina podle jednoho z nároků 1 až 4, kterou je 3-hydroxy-3-(4-oxo-4,6-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-2-yl)pentanová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

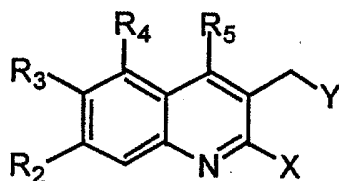
6. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (I) podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že

- pyridinon obecného vzorce A



A

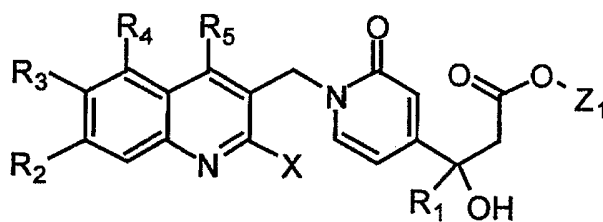
ve kterém R₁ má význam uvedený v nároku 1 a skupina Z₁ představuje nižší alkylový zbytek, se N-alkyluje chinolinem obecného vzorce B



B

ve kterém R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený v nároku 1, X představuje atom chloru, atom bromu nebo atom jodu a Y představuje buď atom bromu, nebo hydroxylovou funkční skupinu,

pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce C



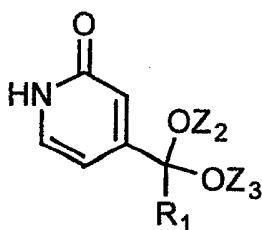
C

ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X a Z_1 mají význam uvedený v nároku 1,

- potom se sloučenina obecného vzorce C cyklizuje pro získání sloučeniny obecného vzorce (I), jak byla definována v nároku 1, kde R_{10} představuje zbytek karbalkoxy.

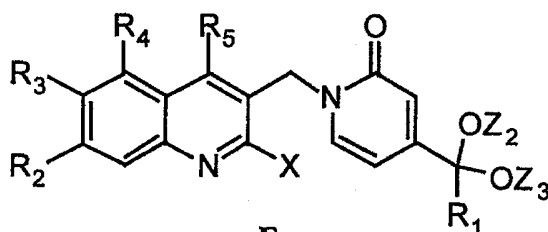
7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I),
vyznačující se tím, že

- pyridinon obecného vzorce D



D

ve kterém R_1 má význam uvedený v nároku 1 a skupiny Z_2 a Z_3 představují nezávisle na sobě nižší alkyl nebo Z_2 a Z_3 vytvářejí společně nasycený uhlovodíkový řetězec se 2 až 4 atomy uhlíku, se N-alkyluje chinolinem obecného vzorce B, jak byl definován v nároku 6, pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce E

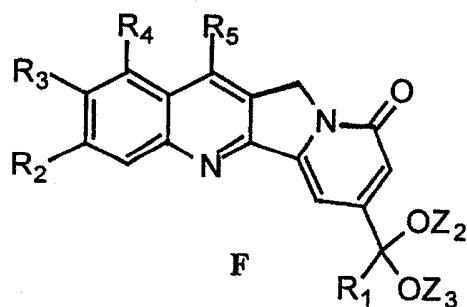


E

ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Z_2 a Z_3 mají význam uvedený v nároku 1,

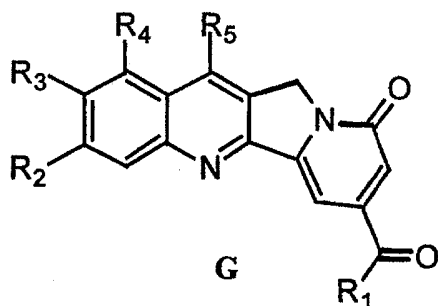
- potom se sloučenina obecného vzorce E cyklizuje pro získání sloučeniny

obecného vzorce F



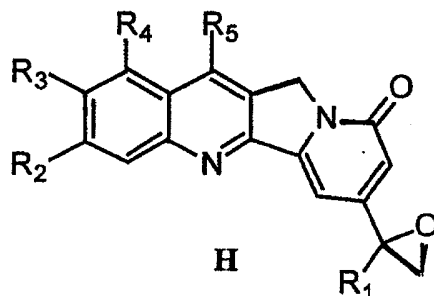
ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z_2 a Z_3 mají význam uvedený v nároku 1,

- potom se chráněná karbonylová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce F uvolní pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce G



ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený v nároku 1,

- potom se karbonylová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce G zpracovává epoxidačním činidlem pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce H



ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají význam uvedený v nároku 1,

potom se epoxidová část sloučeniny obecného vzorce H zpracovává nitrilačním činidlem pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), jak byla definována v nároku 1, ve kterém R_{10} představuje zbytek kyano.

8. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) podle jednoho z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že karbonylová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce G, jak byl definován v nároku 7, se zpracovává vhodným alkylačním činidlem pro vytvoření odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I).

9. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) podle jednoho z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se esterová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje zbytek karbalkoxy, saponifikuje pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje karboxylový zbytek.

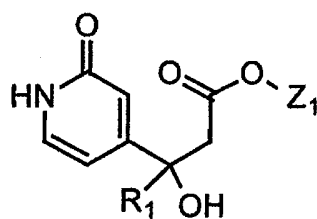
10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) podle

jednoho z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se kyselá funkční skupina sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje karboxylový zbytek, esterifikuje pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje karbalkoxylový zbytek.

11. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) podle jednoho z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se esterová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje zbytek karbalkoxy, transesterifikuje pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje jiný zbytek karbalkoxy.

12. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (I), **vyznačující se tím**, že nitrilová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje zbytek kyano, podstupuje dipolární adici nitridem pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R_{10} představuje zbytek 1,2,3,4-tetrazol-5-yl.

13. Sloučeniny obecného vzorce A



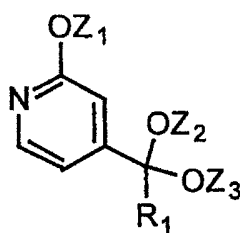
A

ve kterém R_1 představuje nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší

alkynyl, nižší halogenalkyl, nižší alkoxyalkyl nebo nižší alkylthioalkyl a skupina Z_1 představuje nižší alkylový zbytek,

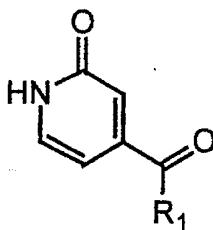
jako nové průmyslové produkty.

14. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce A podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že 2-alkoxypyridin obecného vzorce J



J

ve kterém R_1 představuje nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, nižší halogenalkyl, nižší alkoxyalkyl nebo nižší alkylthioalkylový zbytek, skupina Z_1 představuje nižší alkylový zbytek a skupiny Z_2 a Z_3 představují nezávisle na sobě nižší alkylový zbytek nebo Z_2 a Z_3 vytvářejí společně nasycený uhlovodíkový řetězec se 2 až 4 atomy uhlíku, se zbaví ochrany pro vytvoření pyridinonu obecného vzorce K

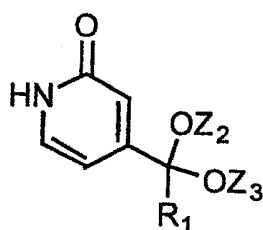


K

ve kterém R_1 má význam uvedený v nároku 1;

potom se sloučenina obecného vzorce K zpracovává funkcionalizovaným alkylačním činidlem pro získání sloučeniny obecného vzorce A, ve kterém R_1 a Z_1 mají význam uvedený v nároku 13.

15. Sloučeniny obecného vzorce D



D

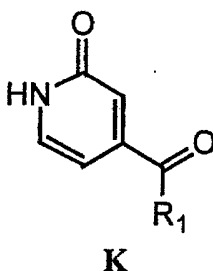
ve kterém R_1 představuje nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkinyl, nižší halogenalkyl, nižší alkoxyalkyl nebo nižší alkylthioalkyl a skupiny Z_2 a Z_3 představují nezávisle na sobě nižší alkylový zbytek nebo Z_2 a Z_3 vytvářejí společně nasycený uhlovodíkový řetězec obsahující 2 až 4 atomy uhlíku,

jako nové průmyslové produkty.

16. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce D podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že ketonová funkční skupina sloučeniny obecného vzorce K, jak byl definován v nároku 14,

se chrání pro získání sloučeniny obecného vzorce D, ve kterém R_1 , Z_2 a Z_3 mají význam uvedený v nároku 15.

17. Sloučeniny obecného vzorce K



ve kterém R_1 představuje nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, nižší halogenalkyl, nižší alkoxyalkyl nebo nižší alkylthioalkyl, jako nové průmyslové produkty.

18. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl jako léčivo.

19. Farmaceutická kompozice obsahující jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 5.

20. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva pro inhibici topoisomerázy typu I nebo topoisomerázy typu II nebo současně obou typů topoisomeráz.

21.08.00

21. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro přípravu protinádorových léčiv.

22. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro přípravu antivirálních léčiv.

23. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 pro přípravu antiparazitálních léčiv.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík