

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192631** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2022.03.22

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.05.13

---

(54) **ПРОТИВОРАКОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА ЯДЕРНЫЕ  
ГОРМОНАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ**

---

(31) 62/847,854; 62/935,069; 62/938,218

(32) 2019.05.14; 2019.11.13; 2019.11.20

(33) US

(86) PCT/US2020/032672

(87) WO 2020/232119 2020.11.19

(71) Заявитель:  
НУВЕЙШН БИО ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Ханг Дэвид, Фам Сон Мин,  
Чакраварти Сарваджит, Чэнь  
Циюнь, Канканала Джаяконт,  
Петтигрю Джереми Д., Барде Ануп,  
Наяк Анджан Кумар (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

---

(57) Данное описание относится к противораковым соединениям, полученным из связывающих ядерный стероидный рецептор соединений, к содержащим их продуктам, а также к способам их применения и получения.

**202192631**  
**A1**

**202192631**

**A1**

## ПРОТИВОРАКОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА ЯДЕРНЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5            Данная заявка испрашивает приоритет согласно 35 USC §119(e) на основании предварительной заявки на патент США № 62/847854, поданной 14 мая 2019 г., 62/935069, поданной 13 ноября 2019 г., и 62/938218, поданной 20 ноября 2019 г., каждая из которых включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10           Данное описание относится к противораковым соединениям, полученным из связывающих ядерный стероидный рецептор соединений, к содержащим их продуктам, а также к способам их применения и получения.

             Ингибиторы PARP представляют собой фармакологические агенты, которые предотвращают репарацию ДНК, ведущую к гибели клеток и, следовательно, ингибированию роста опухоли. Данный механизм предотвращения роста клеток приводит к значительной противоопухолевой активности в 15 опухолях с мутациями BRCA1, BRCA2 и PALB2, так как эти белки важны для репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинантной репарации (HRR). Нормальные клетки, которые делятся не так быстро, как опухоли, и не несут мутировавшие BRCA1 или BRCA2, все еще имеют неповрежденный путь HRR, что позволяет им лучше выживать в условиях 20 ингибирования PARP. В дополнение к каталитическому ингибированию PARP исследователи из Национального института рака (National Cancer Institute) в 2012 году обнаружили дополнительный механизм, который стимулирует токсический эффект ингибиторов PARP в опухолевых клетках. Их наблюдение о том, что помимо блокады ферментативной активности PARP, некоторые ингибиторы PARP обладают способностью локализовать белки PARP в местах повреждения ДНК, коррелирует с 25 цитотоксичностью данных ингибиторов. Этот способ действия, называемый «улавливание PARP», является дополнительным механизмом, с помощью которого данный класс фармакологических агентов работает в предотвращении роста и выживания опухоли (Murai, et al. Cancer Research (2012) 72(21): 5588–99). Ингибиторы ферментов PARP (такие как олапариб, рупапариб, нирапариб и талазопариб) одобрены для лечения рака груди у пациентов с мутациями BRCA и рака яичников.

30           Существует несколько других (например, велипариб), которые проходят клинические испытания на рак груди, простаты и яичников. Использование ингибиторов PARP не лишено побочных эффектов, и одним из основных препятствий на пути к долгосрочному применению ингибиторов PARP является быстрое и дозозависимое развитие нейтропении. Это требует перерывов в дозировании и/или

снижения доз в клинической практике, что ставит под угрозу возможность достижения максимальной эффективности.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предложены соединения, содержащие ядерную полезную нагрузку и эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор. Описанные в данном документе соединения предназначены для связывания ядерных рецепторов внутри клетки и позволяют соединению с его ядерной полезной нагрузкой накапливаться в ядре. Не желая быть связанными какой-либо одной теорией, один из потенциальных способов повышения эффективности заключается в том, что этот подход может обеспечить соединения, имеющие селективность по отношению к клеточному типу, а не просто повышенную эффективность, работающую в направлении более высокого терапевтического индекса. Может быть, однако, что соединения могут быть активными посредством других механизмов, таких как, но не ограничиваясь ими, пассивная локализация в ядре.

Кроме того, описанные в данном документе соединения предлагают целенаправленную доставку ядерной полезной нагрузки. Соединения как нацелены, так и локализуются в опухолевой ткани. Не желая быть связанными теорией, транспорт соединения, которое содержит один эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, такой как эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, ковалентно присоединенный к одной ядерной полезной нагрузке, к ядру, позволяет накапливать ядерную полезную нагрузку в ядре, усиливать гибель опухолевых клеток. При этом соединения, описанные в данном описании, могут проявлять превосходную эффективность. Кроме того, соединения, описанные в данном описании могут, за счет накопления преимущественно в ядрах клеток, положительных по ядерным рецепторам, таких как клетки, положительные по ядерным стероидным рецепторам, создавать резервные клетки, которые не экспрессируют специфический ядерный стероидный рецептор, и, следовательно, уменьшать побочные эффекты.

В определенных вариантах реализации предложено соединение, содержащее по меньшей мере одну ядерную полезную нагрузку и по меньшей мере один эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, при этом ядерная полезная нагрузка и эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, являются такими, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации, когда соединение включает одну ядерную полезную нагрузку и один эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, не является пептидом, белком, наночастицей или антителом. В некоторых вариантах реализации, когда соединение содержит одну ядерную полезную нагрузку и один эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, где эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, представляет собой эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, или эпитоп, нацеливающий на эстрогеновый рецептор, причем ядерная полезная нагрузка не является

доксорубицином или его аналогом. В некоторых вариантах реализации, когда соединение содержит одну ядерную полезную нагрузку и один эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, где эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, представляет собой эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, или эпитоп, нацеливающий на эстрогеновый рецептор, причем ядерная полезная нагрузка не является гидроксамовой кислотой, которая связывает гистондеацетилазу (HDAC). В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка не является ингибитором гистондеацетилазы (HDACi).

Также предложено соединение из Таблицы 1A или Таблицы 1B или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.

Также предложена композиция, содержащая соединение, как описано в данном документе, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Также предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, индивидууму, нуждающемуся в этом. Рак может представлять собой рак крови, рак легких, рак груди, рак маточной трубы, рак мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, рак простаты или рак кожи, такой как, но не ограничиваясь ими, рак печени, меланома, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, множественная миелома, нейробластома, карцинома груди, карцинома яичников, карцинома легких, опухоль Вильмса, карцинома шейки матки, карцинома яичка, саркома мягких тканей, хронический лимфоцитарный лейкоз, первичная макроглобулинемия, карцинома мочевого пузыря, хронический гранулоцитарный лейкоз, первичная карцинома головного мозга, злокачественная меланома, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома желудка, карцинома толстой кишки, злокачественная карцинома поджелудочной железы, злокачественная инсулинома поджелудочной железы, злокачественная меланома, хориокарцинома, грибовидный микоз, карцинома шеи, остеогенная саркома, карцинома поджелудочной железы, острый гранулоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рабдомиосаркома, саркома Капоши, мочеполовая карцинома, карцинома щитовидной железы, карцинома пищевода, злокачественная гиперкальциемия, гиперплазия шейки матки, почечно-клеточная карцинома, карцинома эндометрия, истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, карцинома коры надпочечников, рак кожи или карцинома простаты.

Также предложен способ лечения или профилактики рака мочевого пузыря, рака груди, рака маточной трубы, рака яичников, рака простаты, рака брюшины, рака яичек, рака эндометрия или рака

матки, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата индивидууму, нуждающемуся в этом.

5 Также предложен способ лечения или профилактики рака с экспрессией андрогенового рецептора (также известного как положительный по андрогеновому рецептору рак или AR+ рак), включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации положительный по андрогеновому рецептору рак представляет собой рак, сверхэкспрессирующий андрогеновый рецептор, или опухоль, сверхэкспрессирующую андрогеновый рецептор.

10 Также предложен способ лечения или профилактики рака с экспрессией андрогенового рецептора, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, содержащего ядерную полезную нагрузку и эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, индивидууму, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах реализации рак представляет собой рак простаты, груди, трижды негативный рак груди, мочевого пузыря или рак  
15 печени. В определенных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, включает агонист андрогенового рецептора, селективный модулятор андрогенового рецептора (SARM), антагонист андрогенового рецептора, селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM), антагонист эстрогенового рецептора, прогестин или эстроген. В определенных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, включает энобосарм, бикалутамид,  
20 флутамид, нилутамид, энзалутамид, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрола ацетат, эстрамустин, кетоконазол, абиратерон, даролутамид или их аналог. В определенных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, включает энобосарм, бикалутамид, флутамид, нилутамид, энзалутамид, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант,  
25 реализации ядерная полезная нагрузка включает ингибитор PARP.

В некоторых вариантах реализации AR-экспрессирующая опухоль представляет собой AR-сверхэкспрессирующую опухоль.

30 Также предложен способ лечения или профилактики рака с экспрессией эстрогенового рецептора (также известного как положительный по эстрогеновому рецептору рак или ER+ рак), включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации положительный по эстрогеновому рецептору рак представляет собой рак, сверхэкспрессирующий эстрогеновый рецептор, или опухоль, сверхэкспрессирующую эстрогеновый рецептор.

Также предложен способ лечения или профилактики рака с экспрессией прогестеронового рецептора (также известного как положительный по прогестероновому рецептору рак или PR+ рак), включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации положительный по прогестероновому рецептору рак представляет собой рак, сверхэкспрессирующий прогестероновый рецептор, или опухоль, сверхэкспрессирующую прогестероновый рецептор.

Также предложен способ лечения или профилактики рака со сверхэкспрессией эстрогенового и/или прогестеронового рецептора, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, содержащих ядерную полезную нагрузку и эпитоп, нацеливающий на эстрогеновый и/или прогестероновый рецептор, индивидууму, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак груди, матки, яичников. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка включает ингибитор PARP.

Также предложен способ лечения или профилактики рака с экспрессией глюкокортикоидного рецептора (также известного как положительный по глюкокортикоидному рецептору рак или GR+ рак), включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации положительный по глюкокортикоидному рецептору рак представляет собой рак, сверхэкспрессирующий глюкокортикоидный рецептор, или опухоль, сверхэкспрессирующую глюкокортикоидный рецептор.

Также предложен способ лечения или профилактики рака со сверхэкспрессией глюкокортикоидного рецептора, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, содержащего ядерную полезную нагрузку и эпитоп, нацеливающий на глюкокортикоидный рецептор, индивидууму, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах реализации рак представляет собой рак простаты, груди, матки или яичников. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка включает ингибитор PARP.

Также предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в сочетании с дополнительным химиотерапевтическим агентом индивидууму, нуждающемуся в этом.

Также предложен способ лечения или профилактики патологического состояния, которое может быть улучшено путем ингибирования PARP у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующее описание представляет иллюстративные варианты реализации настоящей технологии. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема настоящего раскрытия, а вместо этого предложено как описание иллюстративных вариантов реализации.

### 1. Определения

При использовании в настоящем описании следующие слова, фразы и символы обычно имеют значения, изложенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает на иное.

Термин «около» относится к отклонению на  $\pm 1\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 5\%$  или  $\pm 10\%$  от указанного значения. Например, «около 50» может в некоторых вариантах реализации включает диапазон от 45 до 55. Для целочисленных диапазонов термин «около» может включать одно или два целых числа больше и/или меньше указанного целого числа на каждом конце диапазона. Если здесь не указано иное, термин «около» предназначен для включения значений, например массовых процентов, близких к указанному диапазону, которые эквивалентны с точки зрения функциональности отдельного ингредиента, композиции или варианта реализации. Кроме того, формы единственного числа включают множественные ссылки, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на одно или более соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

«Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В данном контексте алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е.  $C_{1-20}$  алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е.  $C_{1-12}$  алкил), от 1 до 10 атомов углерода (т. е.  $C_{1-10}$  алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е.  $C_{1-8}$  алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е.  $C_{1-6}$  алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т. е.  $C_{1-4}$  алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий определенное число атомов углерода, назван химическим названием или идентифицирован молекулярной формулой, могут быть охвачены все позиционные

изомеры, имеющие такое число атомов углерода; таким образом, например, «бутил» включает н-бутил (т. е.  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), втор-бутил (т. е.  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), изобутил (т. е.  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) и трет-бутил (т. е.  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); и «пропил» включает н-пропил (т. е.  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ) и изопропил (т. е.  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

5 «Галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, как определено выше, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном. Например, если остаток замещен более чем одним галогеном, на него можно сослаться, используя префикс, соответствующий количеству присоединенных галогеновых фрагментов. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогеновыми группами, которые могут быть, но не обязательно, одним и тем же галогеном. Примеры  
10 галогеналкила включают дифторметил ( $-\text{CHF}_2$ ) и трифторметил ( $-\text{CF}_3$ ).

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо замещены одинаковой или другой гетероатомной группой. Термин «гетероалкил» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую углерод и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут  
15 быть независимо заменены одинаковой или другой гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими,  $-\text{NH}$ -,  $-\text{O}$ -,  $-\text{S}$ -,  $-\text{S}(\text{O})$ -,  $-\text{S}(\text{O})_2$ - и т. п. В данном контексте гетероалкил включает от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

«Алкокси» относится к группе «-О-алкил».

20 «Алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-20}$  алкенил), от 2 до 12 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-12}$  алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-8}$  алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-6}$  алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-4}$  алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутаденил (включая 1,2-бутаденил и 1,3-  
25 бутаденил).

«Алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-20}$  алкинил), от 2 до 12 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-12}$  алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-8}$  алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-6}$  алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е.  $\text{C}_{2-4}$  алкинил). Термин «алкинил»  
30 также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

«Алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

«Алкоксиалкил» относится к группе «алкил-О-алкил».

5 «Амино» относится к группе  $-NR^yR^z$ , где  $R^y$  и  $R^z$  независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в данном документе.

10 «Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическое) или несколько колец (например, бициклическое или трициклическое), включая конденсированные системы. В данном контексте арил имеет от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{6-20}$  арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{6-12}$  арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{6-10}$  арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Арил, однако, никоим образом не охватывает и не перекрывается с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклилом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероциклил.

20 «Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т. е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере один  $sp^3$  атом углерода (т. е. по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В данном контексте циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{3-20}$  циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{3-12}$  циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{3-10}$  циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{3-8}$  циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{3-6}$  циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Кроме того, термин циклоалкил предназначен для охвата любого неароматического кольца, которое может быть конденсировано с арильным кольцом, независимо от присоединения к остатку молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает «спироциклоалкил», когда имеется два положения для замещения у одного и того же атома углерода.

«Гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В данном контексте гетероарил включает от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>1-20</sub> гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3-12</sub> гетероарил) или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3-8</sub> гетероарил) и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В определенных случаях гетероарил включает 5-10-членные кольцевые системы, 5-7-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо имеет от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или несколько конденсированных колец, содержащие по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остатку молекулы (т. е. через любое одно из конденсированных колец). Гетероарил не охватывает арил, как определено выше, и не перекрывается с ним.

«Гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т. е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, связанными мостиком или спиро, и может содержать один или более (например, от 1 до 3) оксо (=O) или N-оксидный (-O<sup>+</sup>) фрагменты. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от присоединения (т. е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин «гетероциклил» предназначен для охвата любого неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, причем кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остатку молекулы. В данном контексте гетероциклил имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>2-20</sub> гетероциклил), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>2-12</sub> гетероциклил), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>2-10</sub> гетероциклил), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>2-8</sub> гетероциклил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3-12</sub> гетероциклил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3-8</sub> гетероциклил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3-6</sub> гетероциклил); имеющий от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, серы или кислорода. Термин «гетероциклил»

также включает «спирогетероциклил», когда имеется два положения для замещения у одного и того же атома углерода.

«Алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе, как определено выше. В данном контексте алкилен имеет от 1 до 20 атомов углерода (*т. е.* C<sub>1-20</sub> алкилен), от 1 до 12 атомов углерода (5 *т. е.* C<sub>1-12</sub> алкилен), от 1 до 10 атомов углерода (*т. е.* C<sub>1-10</sub> алкилен), от 1 до 8 атомов углерода (*т. е.* C<sub>1-8</sub> алкилен), от 1 до 6 атомов углерода (*т. е.* C<sub>1-6</sub> алкилен) или от 1 до 4 атомов углерода (*т. е.* C<sub>1-4</sub> алкилен).

«Гетероалкилен» относится к алкиленовой группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо замещены одной и той же или другой 10 гетероатомной группой. Термин «гетероалкилен» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую углерод и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковой или другой гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- и т. п. В данном контексте гетероалкилен содержит от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 15 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

«Алкенилен» относится к алкиленовой группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C<sub>2-20</sub> алкенилен), от 2 до 12 атомов углерода (т.е. C<sub>2-12</sub> алкенилен), от 2 до 8 атомов углерода (*т.е.* C<sub>2-8</sub> алкенилен), от 2 до 6 атомов углерода (*т.е.* C<sub>2-6</sub> алкенилен) или от 2 до 4 атомов углерода (*т.е.* C<sub>2-4</sub> алкенилен).

«Гетероалкенилен» относится к гетероалкиленовой группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющую от 2 до 8 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом. Термин «гетероалкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную 20 связь.

«Алкинилен» относится к алкиленовой группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C<sub>2-20</sub> алкинилен), от 2 до 12 атомов углерода (т. е. C<sub>2-12</sub> алкинилен), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C<sub>2-8</sub> алкинилен), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>2-6</sub> алкинилен) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C<sub>2-4</sub> алкинилен). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь. 25

«Гетероалкинилен» относится к гетероалкиленовой группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющую от 2 до 8 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 30

гетероатом. Термин «гетероалкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

«Циклоалкилен» относится к двухвалентной насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкилен» включает циклоалкениленовые группы (т. е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). В данном контексте циклоалкенилен имеет от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3-10</sub> циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3-8</sub> циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C<sub>3-6</sub> циклоалкил).

«Гетероциклоалкилен» относится к циклоалкиленовой группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода), каждый независимо, замещены одной и той же или другой гетероатомной группой. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковой или другой гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- и т. п. В данном контексте гетероциклоалкилен содержит от 1 до 9 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

«Оксо» относится к =O.

«Галоген» или «галогено» включает фтор, хлор, бром и иод.

Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти, а может и не произойти. Термин «необязательно замещенный» относится к любому одному или более атомам водорода на указанном атоме или группе, которые могут быть или не могут быть заменены фрагментом, отличным от водорода.

«Замещенный» в данном контексте означает, что один или более атомов водорода группы заменены атомом-заместителем или группой, обычно используемой в фармацевтической химии. Каждый заместитель может быть одинаковым или разным. Примеры подходящих заместителей включают, но не ограничиваются ими, гидразид, галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, -OR<sup>56</sup>, -C(O)OR<sup>56</sup>, -C(O)R<sup>56</sup>, -O-алкил-OR<sup>56</sup>, -алкил-OR<sup>56</sup>, галогеналкил, галогеналкокси, SR<sup>56</sup>, S(O)R<sup>56</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>, NR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>, -C(O)NR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>, NR<sup>56</sup>C(O)R<sup>57</sup>, включая их селено и тио производные, где каждый R<sup>56</sup> и R<sup>57</sup> независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, циклоалкил-алкил-, гетероциклил, гетероциклил-алкил-, арил, арил-алкил-, гетероарил или гетероарил-алкил-, и где каждый из заместителей может быть дополнительно замещен.

Полимеры или подобные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, добавленными *ad infinitum* (*например*, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам по себе замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т. д.), не предназначены для включения в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное количество последовательных замен в соединениях, описанных в данном документе, составляет три. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены следующим: ((замещенный арил)замещенный арил)замещенный арил. Аналогичным образом, приведенные выше определения не предназначены для включения недопустимых моделей замещения (*например*, метил, замещенный 5 фторами или гетероарильными группами, имеющими два соседних атома кислорода в кольце). Такие недопустимые модели замещения хорошо известны квалифицированному специалисту. При использовании для модификации химической группы термин «замещенный» может описывать другие химические группы, определенные в данном документе.

Предложены также стереоизомеры, смеси стереоизомеров, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопно-обогащенные аналоги и фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений.

Соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли включают асимметричный центр и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены терминами абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или могут быть разделены с использованием традиционных методов, например хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают *E*- и *Z*- геометрические изомеры.

«Сtereoизомер» относится к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, связанных одинаковыми связями, но имеющим разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. В настоящем описании рассмотрены разнообразные стереоизомеры и их смеси и

включены «энантимеры», что относится к двум стереоизомерам, молекулы которых не являются совмещаемыми зеркальными отображениями друг друга, и «диастереомеры», которые относятся к стереоизомерам, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Таким образом, все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) соединений по настоящему изобретению (включая соли, сольваты и гидраты соединений), такие как те, которые могут существовать из-за асимметричных атомов углерода на разнообразных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы.

Смеси диастереомеров можно разделить на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий методами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь реакцией с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Также некоторые из соединений формулы (1) могут быть атропоизомерами и рассматриваются как часть данного описания. Стереоизомеры также можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ.

Некоторые соединения существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидовой кислоты. Независимо от того, какой таутомер изображен, и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалист в данной области техники понимает, что соединения включают таутомеры как амида, так и имидовой кислоты. Таким образом, подразумевается, что соединения, содержащие амид, включают соответствующие таутомеры имидовой кислоты. Аналогично, подразумевается, что соединения, содержащие имидовую кислоту, включают соответствующие амидные таутомеры.

Термин «гидрат» относится к комплексу, образованному объединением соединения, описанного в данном документе, и воды.

«Сольват» относится к ассоциации или комплексу одной или более молекул растворителя и соединения по данному изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают, но не ограничиваются ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

Также подразумевается, что любое соединение или структура, приведенные в данном документе, представляют немеченые формы, а также меченые изотопами формы соединений. Эти формы соединений также могут называться «изотопно-обогащенными аналогами». Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные в данном документе, за исключением того, что 5 один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , соответственно. Включены разнообразные изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, например те, в которые включены радиоактивные 10 изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ . Такие меченые изотопами соединения могут быть пригодны в исследованиях метаболизма, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ), включая анализы распределения лекарственных средств или субстратов в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов. Такие соединения проявляют 15 повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, пригодны для увеличения периода полувыведения любого соединения при введении млекопитающему, например человеку. Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных веществ, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, содержат одну или более 20 ионизируемых групп (групп, из которых можно удалить протон (например,  $-\text{COOH}$ ) или добавить (например, амины) или которые могут быть кватернизованы (например, амины)). Предполагается, что все возможные ионные формы таких молекул и их солей индивидуально включены в данное описание. Что касается солей соединений, описанных в данном документе, средний специалист в данной области может выбрать из широкого ряда доступных противоионов, которые являются подходящими. 25 В конкретных применениях выбор данного аниона или катиона для получения соли может привести к повышенной или пониженной растворимости данной соли.

В данном контексте термин «небиоразлагаемый связывающий фрагмент» предназначен для обозначения связывающего фрагмента, который легко не гидролизует в физиологических условиях. В данном контексте термин «биоразлагаемый связывающий фрагмент» предназначен для обозначения 30 связывающего фрагмента, который легко гидролизует в физиологических условиях. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один связывающий фрагмент гидролизует в внутриклеточных условиях (например, при низком pH).

В данном контексте термин «рак» относится к классу болезней млекопитающих, характеризующихся неконтролируемым клеточным ростом. Термин «рак» используется взаимозаменяемо с терминами «опухоль», «солидная опухоль», «злокачественное новообразование», «гиперпролиферация» и «новообразование». Рак включает все типы гиперпролиферативного роста, гиперплазического роста, неопластического роста, злокачественного роста или онкогенных процессов, метастатических тканей или злокачественно трансформированных клеток, тканей или органов, независимо от гистопатологического типа или стадии инвазивности. Иллюстративные примеры включают рак легких, простаты, головы и шеи, груди и колоректальный рак, меланому и глиому (такую как глиома высокой степени злокачественности, включая мультиформную глиобластому (GBM), наиболее распространенную и смертельную из злокачественных первичных опухолей головного мозга у взрослых людей). Типы рака включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли (например, опухоли мочевого пузыря, кишечника, мозга, груди, эндометрия, сердца, почек, легких, лимфатической ткани (лимфомы), яичников, поджелудочной железы или других эндокринных органов (щитовидной железы)), простаты, кожи (меланома) или гематологических опухолей (например, лейкозов).

Фраза «солидная опухоль» включает, например, рак легких, рак головы и шеи, рак мозга, рак полости рта, колоректальный рак, рак груди, рак простаты, рак поджелудочной железы и рак печени. Другие типы солидных опухолей названы в честь конкретных клеток, которые их образуют, например, саркомы, образованные из клеток соединительной ткани (например, костного хряща, жира), карциномы, образованные из клеток эпителиальной ткани (например, груди, толстой кишки, поджелудочной железы), и лимфомы, образованные из клеток лимфатической ткани (например, лимфатических узлов, селезенки, тимуса). Лечение всех типов солидных опухолей независимо от соглашения об именовании входит в объем данного описания.

«Химиотерапевтический агент» относится к любому веществу, способному уменьшать или предотвращать рост, пролиферацию или распространение раковой клетки, популяции раковых клеток, опухоли или другой злокачественной ткани. Термин предназначен также для охвата лучевой терапии или любого противоопухолевого или противоракового агента.

В данном контексте термины «лечение» или «лечащий» представляют собой подход к получению благоприятного или желаемого результата, например, клинического результата. Для целей данного описания благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптома и/или уменьшение степени симптома, и/или

- предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или патологическим состоянием. В одном варианте благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптома и/или уменьшение степени симптома, и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с когнитивным расстройством, психотическим расстройством, нейротрансмиттер-опосредованным расстройством и/или нейрональным расстройством. Предпочтительно, лечение заболевания или патологического состояния соединением по данному описанию или его фармацевтически приемлемой солью сопровождается отсутствием или меньшим количеством побочных эффектов, чем связано с доступными в настоящее время способами лечения заболевания или патологического состояния, и/или улучшает качество жизни индивидуума.
- 10            Термины «ингибировать», «ингибирующий» и «ингибирование» относятся к замедлению, остановке или обращению вспять роста или прогрессирования заболевания, инфекции, патологического состояния или группы клеток. Ингибирование может быть больше, чем около 20%, 40%, 60%, 80%, 90%, 95% или 99%, например, по сравнению с ростом или прогрессированием, происходящим в отсутствие лечения или контакта.
- 15            В данном контексте термин «комбинированная терапия» означает терапию, которая включает два или более различных соединения. Таким образом, в одном аспекте предложена комбинированная терапия, включающая соединение, подробно описанное в данном документе, и другое соединение. В некоторых вариантах комбинированная терапия необязательно включает один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов, нефармацевтически активных соединений и/или инертных веществ. В разнообразных вариантах реализации лечение комбинированной терапией может приводить к дополнительному или даже синергическому (например, большему, чем аддитивному) результату по сравнению с введением одного соединения по данному описанию отдельно. В некоторых вариантах реализации в рамках комбинированной терапии применяют меньшее количество каждого соединения по сравнению с количеством, обычно применяемым для индивидуальной терапии. Предпочтительно такой же или больший терапевтический эффект достигается при применении комбинированной терапии, чем при применении любого индивидуального соединения в отдельности. В некоторых вариантах реализации такой же или больший терапевтический эффект достигается при применении меньшего количества (например, более низкой дозы или менее частого режима дозирования) соединения в комбинированной терапии, чем количество, обычно применяемое для индивидуального соединения или терапии. Предпочтительно применение небольшого количества соединения приводит к уменьшению количества, тяжести, частоты и/или продолжительности одного или более побочных эффектов, связанных с соединением.

В данном контексте термин «эффективное количество» означает такое количество соединения по данному описанию, которое в сочетании с его параметрами эффективности и токсичности, а также на основании знаний практикующего специалиста должно быть эффективным в данной терапевтической форме. Как понятно в данной области, эффективное количество может быть в одной или более дозах, т. е. для достижения желаемой конечного состояния лечения может потребоваться разовая доза или несколько доз. Эффективное количество можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических агентов, и можно считать, что один агент вводят в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими агентами может быть или достигается желаемый или благоприятный результат. Подходящие дозы любого из совместно вводимых соединений необязательно могут быть снижены из-за комбинированного действия (например, аддитивных или синергетических эффектов) соединений.

В данном контексте термин «агонист» относится к соединению, присутствие которого приводит к биологической активности белка, которая является такой же, как биологическая активность, возникающая в результате присутствия встречающегося в природе лиганда для белка, такого как, например, PARP.

В данном контексте термин «частичный агонист» относится к соединению, присутствие которого приводит к биологической активности белка того же типа, что и активность, возникающая в результате присутствия встречающегося в природе лиганда для белка, но меньшая по величине.

В данном контексте термин «антагонист» или «ингибитор» относится к соединению, присутствие которого приводит к снижению величины биологической активности белка. В некоторых вариантах реализации присутствие антагониста или ингибитора приводит к полному ингибированию биологической активности белка, такого как, например, фермент поли(АДФ-рибоза)полимераза (PARP). В некоторых вариантах реализации термин «ингибитор» относится к соединению, присутствие которого приводит к снижению величины биологической активности фермента, такого как, например, фермент поли(АДФ-рибоза)полимераза (PARP). В некоторых вариантах реализации термин «антагонист» относится к соединению, присутствие которого приводит к снижению величины биологической активности фермента, такого как, например, фермент поли(АДФ-рибоза)полимераза (PARP).

В данном контексте термин  $IC_{50}$  относится к количеству, концентрации или дозе конкретного испытуемого соединения, при которой достигается 50%-ное ингибирование максимального ответа, такого как модуляция PARP, в анализе, который измеряет такой ответ.

В данном контексте термин  $EC_{50}$  относится к дозе, концентрации или количеству конкретного испытуемого соединения, которое вызывает дозозависимый ответ при 50% максимальной экспрессии конкретного ответа, который индуцируется, провоцируется или усиливается конкретным испытуемым соединением.

5           Используемый в данном документе термин «носитель» относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или агентам, которые облегчают включение соединения в клетки или ткани.

10           В данном контексте термин «стандартная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве стандартных доз, каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Стандартные лекарственные формы могут содержать единичную или комбинированную терапию.

15           В данном контексте термин «контролируемое высвобождение» относится к содержащей лекарственное средство составу или его части, в которой высвобождение лекарства не является немедленным, т. е. с составом «контролируемого высвобождения» введение не приводит к немедленному высвобождению лекарства в депо абсорбции. Термин включает составы депо, разработанные для постепенного высвобождения лекарственного соединения в течение продолжительного периода времени. Составы с контролируемым высвобождением могут включать широкий спектр систем доставки лекарств, обычно включающих смешивание лекарственного соединения с носителями, полимерами или другими соединениями, имеющими желаемые характеристики высвобождения (например, pH-зависимую или не зависящую от pH растворимости, разных степеней растворимости в воде и т. п.) и составление смеси в соответствии с желаемым путем доставки (например, капсулы с покрытием, имплантируемые резервуары, растворы для инъекций, содержащие биоразлагаемые капсулы, и т. п.).

25           В данном контексте термин «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически приемлемый» означает материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, например, материал может быть включен в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, без каких-либо значительных нежелательных биологических эффектов или взаимодействия вредным образом с любым из других компонентов композиции, в которой он содержится. Фармацевтически приемлемые носители или эксципиенты предпочтительно соответствуют требуемым стандартам токсикологических и производственных испытаний и/или включены в Справочник по неактивным компонентам, подготовленные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США.

«Фармацевтически приемлемые соли» представляют собой те соли, которые сохраняют, по меньшей мере, некоторую биологическую активность свободного (несолевого) соединения и которые можно вводить индивидууму в виде лекарств или фармацевтических препаратов. Такие соли, например, включают: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, шавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и тому подобное; (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла, либо ионом алюминия; или координируется с органическим основанием. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтиламин, триэтиламин и тому подобное. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т. п. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, перечисленные в Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* январь 1977; 66(1):1-19. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены *in situ* в процессе производства или путем отдельной реакции очищенного соединения по данному описанию в форме свободной кислоты или основания с подходящим органическим или неорганическим основанием или кислотой, соответственно, и выделения соли, образованной таким образом, во время последующей очистки. Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы присоединения растворителя или их кристаллические формы, в частности сольваты или полиморфы. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и часто образуются в процессе кристаллизации. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Полиморфы включают в себя различные кристаллические упаковки одного и того же элементного состава соединения. Полиморфы обычно имеют разные картины дифракции рентгеновских лучей, инфракрасные спектры, точки плавления, плотность, твердость, форму кристаллов, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Различные факторы, такие как растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации и температура хранения, могут привести к преобладанию монокристаллической формы.

Термин «эксципиент», используемый в данном документе, означает инертное или неактивное вещество, которое может применяться при производстве лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение по данному описанию в качестве активного ингредиента. Термин эксципиент может охватывать различные вещества,

включая, без ограничения, любое вещество, используемое в качестве связующего, разрыхлителя, покрытия, средства для сжатия/инкапсуляции, крема или лосьона, лубриканта, растворов для парентерального введения, материалов для жевательных таблеток, подсластителя или ароматизатора, суспендирующего вещества/желирующего агента или агента влажной грануляции. Связующие вещества включают, например, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т. д.; покрытия включают, например, фталат ацетата целлюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, энтеросолюбильные покрытия и т. д.; вспомогательные средства для сжатия/инкапсулирования включают, например, карбонат кальция, декстрозу, фруктозу dc (dc = «прямое прессование»), мед прям. пресс., лактозу (ангидрат или моногидрат; необязательно в комбинации с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), крахмалом прям. пресс., сахарозой и т. д.; разрыхлители включают, например, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, натрийгликолят крахмала и т. д.; кремы или лосьоны включают, например, мальтодекстрин, каррагинаны и т. д.; смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия и т. д.; материалы для жевательных таблеток включают, например, декстрозу, фруктозу прям. пресс., лактозу (моногидрат, необязательно в комбинации с аспартамом или целлюлозой) и т. д.; суспендирующие/гелеобразующие агенты включают, например, каррагинан, натрийгликолят крахмала, ксантановую камедь и т. д.; подсластители включают, например, аспартам, декстрозу, фруктозу прям. пресс., сорбит, сахарозу прям. пресс. и т. д.; и агенты влажной грануляции включают, например, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т. д.

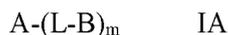
## 20 Соединения

В настоящем документе предложены соединения, содержащие по меньшей мере одну ядерную полезную нагрузку и по меньшей мере один эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор. Описанные в данном документе соединения способны воздействовать на ядро клетки путем распознавания и связывания эпитопа, нацеливающего на ядерный рецептор, с соответствующим сайтом связывания и доставки ядерной полезной нагрузки в ядро клетки. Затем ядерная полезная нагрузка способна связываться с одним или более сайтами-мишенями в ядре и/или нарушать один или более клеточных процессов, снижая скорость пролиферации или даже вызывая гибель клетки. В некоторых вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связана с эпитопом (ами), нацеливающим на ядерный рецептор, через связывающий фрагмент.

30 Описанные в данном документе соединения могут содержать более одного эпитопа, нацеливающего на ядерный рецептор. Эпитопы могут быть одинаковыми или разными, так что соединения нацелены на одну или более клеточных мишеней в дополнение к ядру. В некоторых

вариантах реализации связывающий фрагмент обеспечивает одинарную или моносвязь, что означает, что линкер конъюгирован только с одним атомом каждой полезной нагрузки и эпитопа.

Соответственно, предложено соединение формулы IA или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

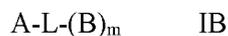
A представляет собой ядерную полезную нагрузку;

m равно 1, 2 или 3;

каждый B независимо представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор; а также

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или связывающий фрагмент.

В конкретных вариантах реализации один или более эпитопов, нацеливающих на ядерный рецептор, связаны с ядерной полезной нагрузкой, через одну связывающую группу. Соответственно, также предложено соединение формулы IB, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

A представляет собой ядерную полезную нагрузку;

m равно 1, 2 или 3;

каждый B независимо представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор; а также

L представляет собой связывающий фрагмент.

В конкретных вариантах реализации предложено соединение, содержащее ядерную полезную нагрузку, связанную с эпитопом, нацеливающим на ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент. Соответственно, предложено соединение формулы IC или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

A представляет собой ядерную полезную нагрузку;

B представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор; и

L представляет собой ковалентную связь или связывающий фрагмент.

- 5 В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы IA, IB или IC, представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный гормональный рецептор. В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы IA, IB или IC, представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор.

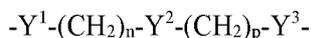
10 Предполагается, что любой связывающий фрагмент можно использовать в соединениях, описанных в данном документе, при условии, что он не оказывает значительного влияния или нарушает желаемое связывание ядерной полезной нагрузки или эпитопа, нацеливающего на ядерный стероидный рецептор. «Связывающий фрагмент» любого описанного в данном документе соединения может быть биоразлагаемым (например, неустойчивым по отношению к кислотам) или небiorазлагаемым. Связывающие группы могут быть линейными, разветвленными, насыщенными, ненасыщенными, полностью состоять из углерода или гетероатомными. Связывающие группы также могут содержать одно или более колец, которые являются конденсированными, насыщенными, ненасыщенными, а также полностью состоять из углерода или гетероатомными.

20 В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент содержит небiorазлагаемый связывающий фрагмент. В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент содержит биоразлагаемый связывающий фрагмент. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связана с одним эпитопом, нацеливающим на ядерный рецептор, посредством небiorазлагаемого связывающего фрагмента и одного или более эпитопа(ов), нацеливающих на ядерный рецептор, через биоразлагаемый связывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации биологически расщепляемый связывающий фрагмент представляет собой неустойчивый по отношению к кислотам связывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент содержит гидразоновую связь.

30 В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент представляет собой алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; где каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, может необязательно содержать арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; и причем дополнительно каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или

гетероциклоалкилен независимо необязательно замещен от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галогеналкила.

В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент имеет формулу:



5 где:

каждый из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, -NR<sup>11</sup>-, -O-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -NR<sup>11</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>-, -CR<sup>12</sup>=N-NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>-N=CR<sup>12</sup>-, -C(O)-, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; причем каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или

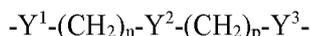
10 гетероциклоалкилен независимо необязательно замещен от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит;

15 каждый R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит; и

n и p каждый независимо равны 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент имеет формулу:



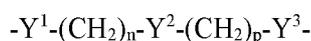
где каждый из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, -NR<sup>11</sup>-, -O-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -NR<sup>11</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>-, -CR<sup>12</sup>=N-NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>-N=CR<sup>12</sup>-, -C(O)-, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; причем каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен независимо необязательно замещен от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит;

каждый R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит; и

n и p каждый независимо равны 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент имеет формулу:



где каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо представляет собой связь,  $-NR^{11}$ -,  $-O$ -,  $-S(O)_{0-2}$ -,  $-NR^{11}C(O)$ -,  $-C(O)NR^{11}$ -,  $-NR^{11}S(O)_2$ -,  $-S(O)_2NR^{11}$ -,  $-CR^{12}=N-NR^{11}$ -,  $-NR^{11}-N=CR^{12}$ -,  $-C(O)$ -, алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен;

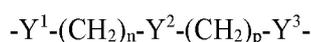
каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит;

каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит; и

$n$  и  $p$  каждый независимо равны 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент не содержит кольца в пределах связывающих атомов. В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент не содержит кольца, которое является конденсированным, насыщенным или ненасыщенным, будь то полностью углеродным или гетероатомным. В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент не содержит бис-линкер или двойной линкер. В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент представляет собой линейный или разветвленный алкилен или линейный или разветвленный гетероалкилен.

В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент имеет формулу:



где каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо представляет собой связь,  $-NR^{11}$ -,  $-O$ -,  $-S(O)_{0-2}$ -,  $-NR^{11}C(O)$ -,  $-C(O)NR^{11}$ -,  $-NR^{11}S(O)_2$ -,  $-S(O)_2NR^{11}$ -,  $-CR^{12}=N-NR^{11}$ -,  $-NR^{11}-N=CR^{12}$ -,  $-C(O)$ -;

каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит;

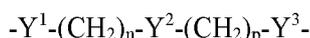
каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит; и

$n$  и  $p$  каждый независимо равны 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из n или p отличается от 0. В определенных вариантах реализации n составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. В определенных вариантах реализации p составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> не является связью. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> не является связью? и по меньшей мере один из n или p отличается от 0.

В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент имеет формулу:



где каждый из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> независимо представляет собой связь, -NR<sup>11</sup>-, -O-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -NR<sup>11</sup>C(O)-,

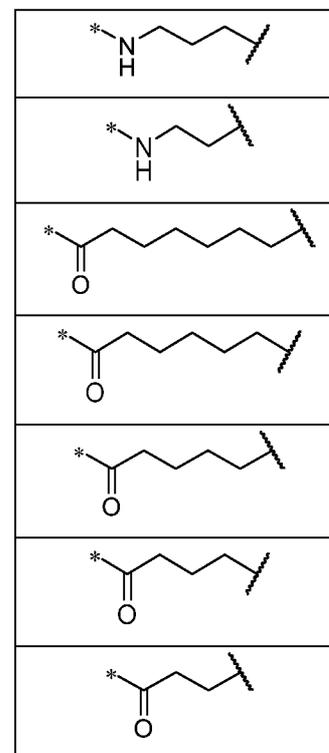
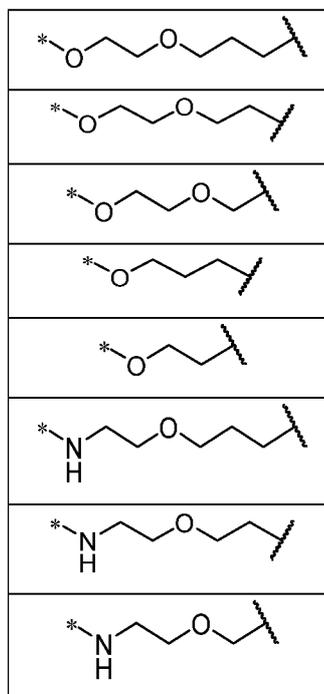
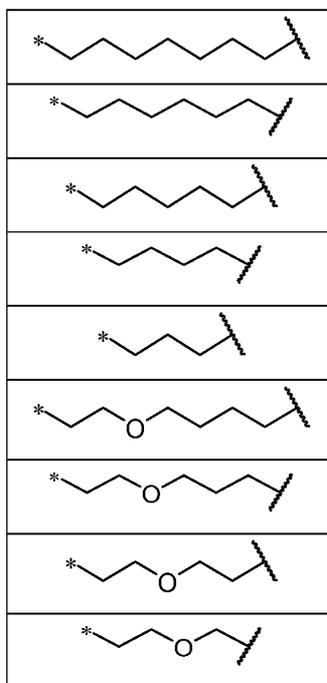
-C(O)NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>-, -CR<sup>12</sup>=N-NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>-N=CR<sup>12</sup>-, -C(O)-;

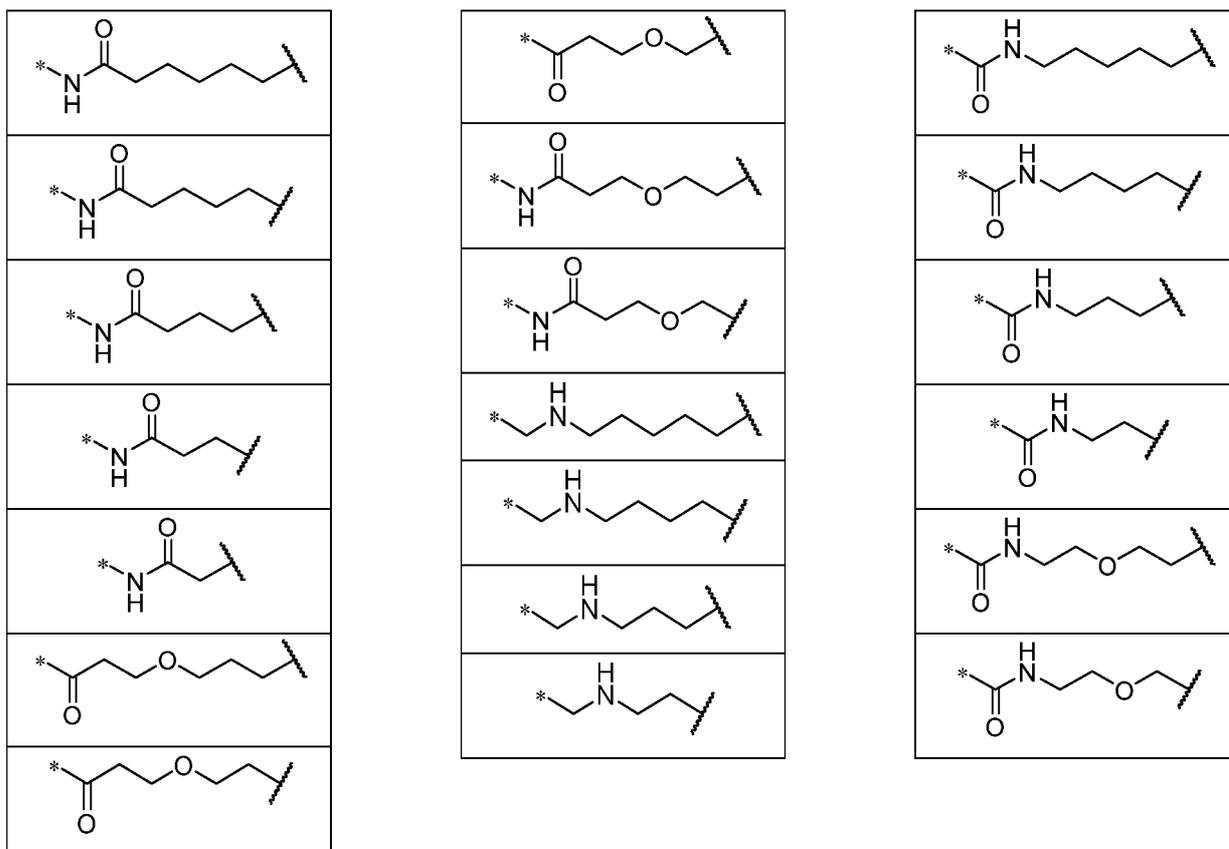
каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub> алкил или C<sub>1-4</sub> галогеналкил;

каждый R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub> алкил или C<sub>1-4</sub> галогеналкил; и

n и p каждый независимо составляют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

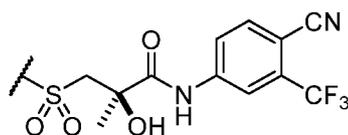
В некоторых вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связана с эпитопом, нацеливающим на ядерный рецептор, через связывающий фрагмент формулы:





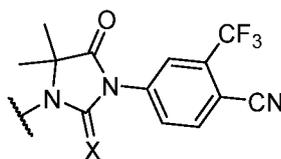
где «\*» представляет собой ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой, а волнистая линия представляет собой ковалентную связь с эпитопом, нацеливающим на ядерный рецептор.

В определенных вариантах реализации формулы IA, IB или IC по меньшей мере один B представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы:



где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой (A), необязательно через связывающий фрагмент.

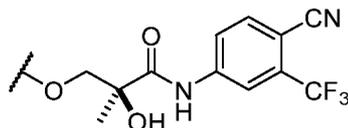
В определенных вариантах реализации формулы IA, IB или IC по меньшей мере один B представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы:



где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой (A), необязательно через связывающий фрагмент.

В определенных вариантах реализации формулы IA, IB или IC по меньшей мере один B представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы:

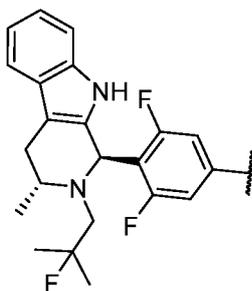
5



где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой (A), необязательно через связывающий фрагмент.

В определенных вариантах реализации формулы IA, IB или IC по меньшей мере один B представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы:

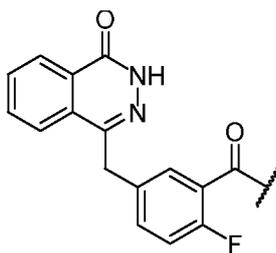
10



где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой (A), необязательно через связывающий фрагмент.

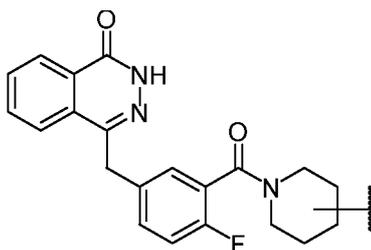
В определенных вариантах реализации формулы IA, IB или IC по меньшей мере один A представляет собой ядерную полезную нагрузку формулы:

15



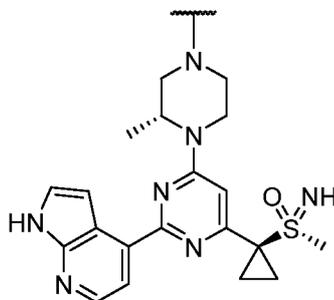
где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом (B), связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент.

В определенных вариантах реализации формулы IA, IB или IC по меньшей мере один A представляет собой ядерную полезную нагрузку формулы:



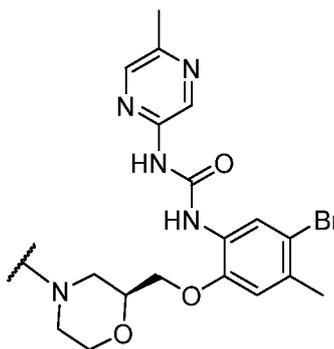
где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом (B), связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент.

В определенных вариантах реализации формулы IA, IB или IC по меньшей мере один A представляет собой ядерную полезную нагрузку формулы:



где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом (B), связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент.

В определенных вариантах реализации формулы IA, IB или IC по меньшей мере один A представляет собой ядерную полезную нагрузку формулы:



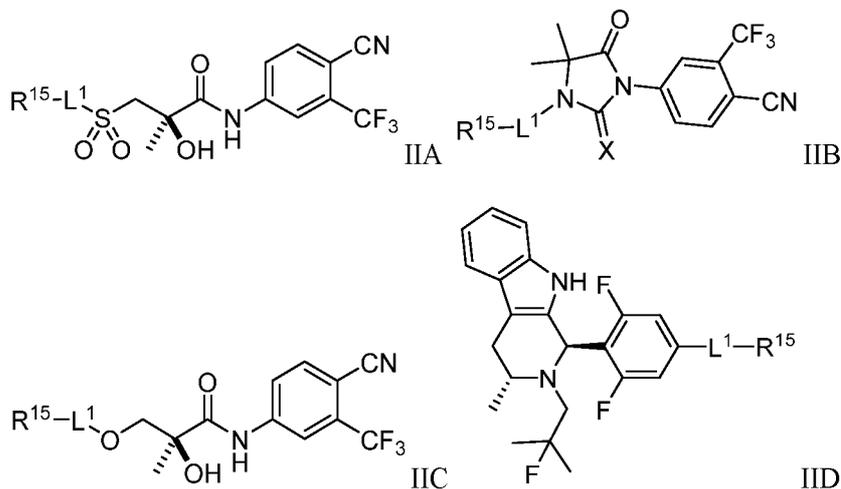
где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом (B), связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент.

В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент не содержит кольца, такого как гетероциклоалкилен или арилен. В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент

представляет собой необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный гетероалкилен. В определенных вариантах реализации связывающий фрагмент представляет собой алкилен или гетероалкилен. В определенных вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь.

5 В определенных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы IA, IB или IC, представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный гормональный рецептор. В определенных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы IA, IB или IC, представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор.

10 Также в данном изобретении предложено соединение формулы IIA, IIB, IIC или IID или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

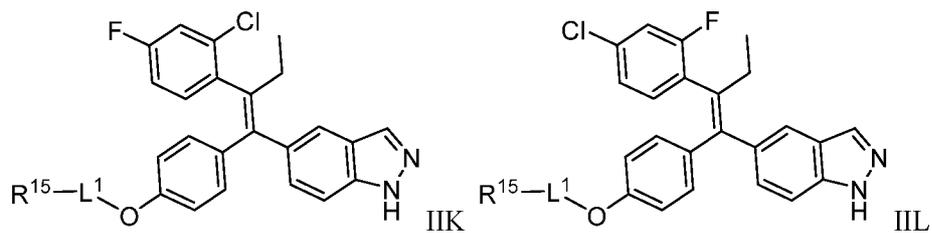
15 X представляет собой O или S;

L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь или связывающий фрагмент; и

R<sup>15</sup> представляет собой ядерную полезную нагрузку.

В определенных вариантах реализации формулы IIA или IIC ядерная полезная нагрузка не является производным куркумина.

20 Также в данном изобретении предложено соединение формулы IIC или IID или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



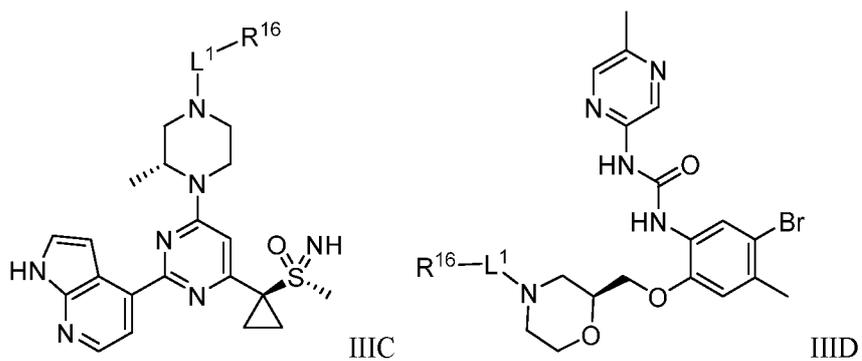
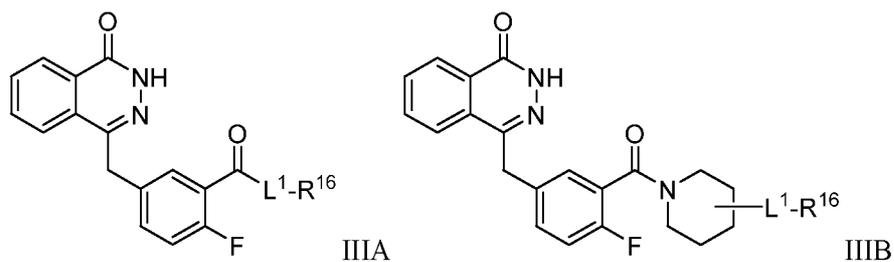
где:

X представляет собой O или S;

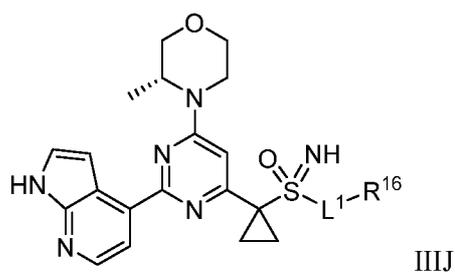
L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь или связывающий фрагмент; и

5 R<sup>15</sup> представляет собой ядерную полезную нагрузку.

Также предложено соединение формулы IIIA, IIIB, IIIC, IIID или IIIJ или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



10



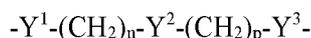
где:

$L^1$  представляет собой ковалентную связь или связывающий фрагмент; и

$R^{16}$  представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор.

5 Также предложено соединение формулы IIIA, IIIB, IIIC, или IIID или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах реализации  $L^1$  имеет формулу:



где каждый  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо представляют собой связь,  $-CR^{11}R^{12}$ -,  $-NR^{11}$ -,  $-O$ -,  $-S(O)_{0-2}$ -,  $-NR^{11}C(O)$ -,  $-C(O)NR^{11}$ -,  $-NR^{11}S(O)_2$ -,  $-S(O)_2NR^{11}$ -,  $-CR^{12}=N-NR^{11}$ -,  $-NR^{11}-N=CR^{12}$ - или  $-C(O)$ -;

каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит;

10 каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклит; и

$n$  и  $p$  каждый независимо равны 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный гетероалкилен.

15 В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой небiorазлагаемый связывающий фрагмент.

В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой неустойчивый по отношению к кислотам связывающий фрагмент.

В определенных вариантах реализации  $L^1$  содержит фрагмент гидразона.

20 В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенный алкилен. В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой ковалентную связь или  $C_1$ - $C_8$ алкилен. В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой ковалентную связь или

25  $C_2$ - $C_8$ алкилен. В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой ковалентную связь или  $C_2$ - $C_6$ алкилен. В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ алкилен.

В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенный гетероалкилен. В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой ковалентную связь или гетероалкилен. В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой гетероалкилен.

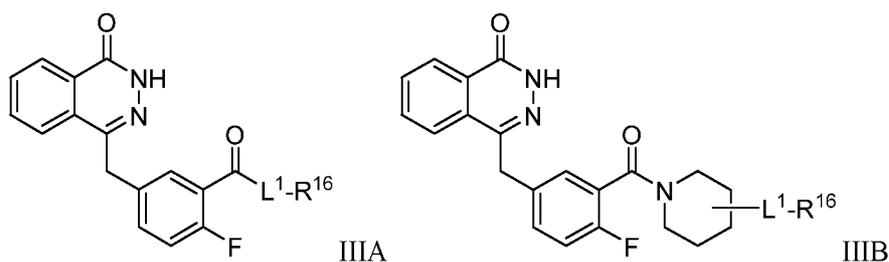
5 В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой ковалентную связь.

В определенных вариантах реализации  $L^1$  не содержит алкин.

В определенных вариантах реализации  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный гетероалкилен, причем необязательно замещенный гетероалкилен не содержит карбаматный (-O-C(O)-NH-) фрагмент. В определенных вариантах реализации  $L^1$  не содержит карбаматный (-O-C(O)-NH-) фрагмент.

10

Также предложено соединение формулы IIIA или IIIB или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.



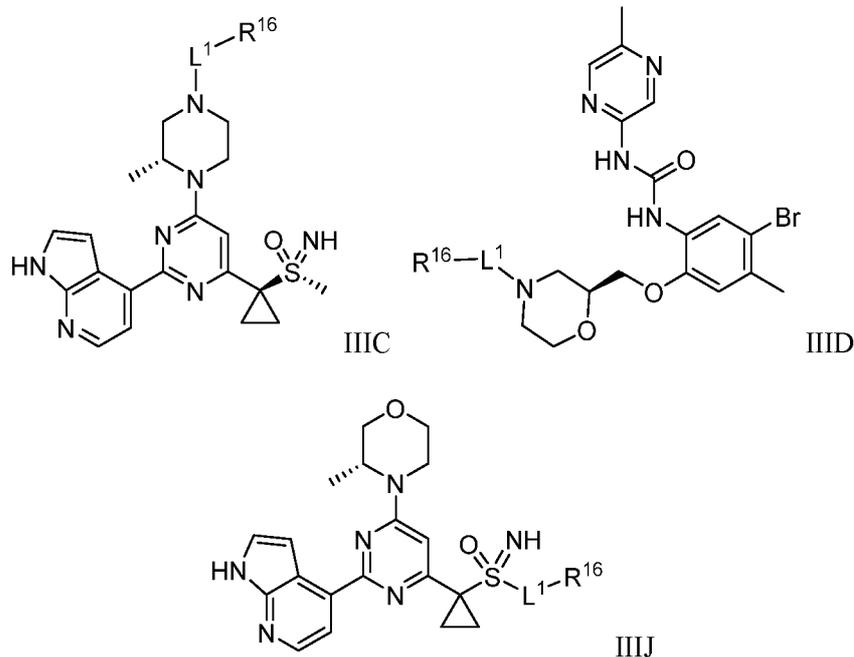
15 где:

$L^1$  представляет собой ковалентную связь, необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный гетероалкилен; и

$R^{16}$  представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор.

Также предложено соединение формулы IIIC, IIID или IIIE или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:

20



где:

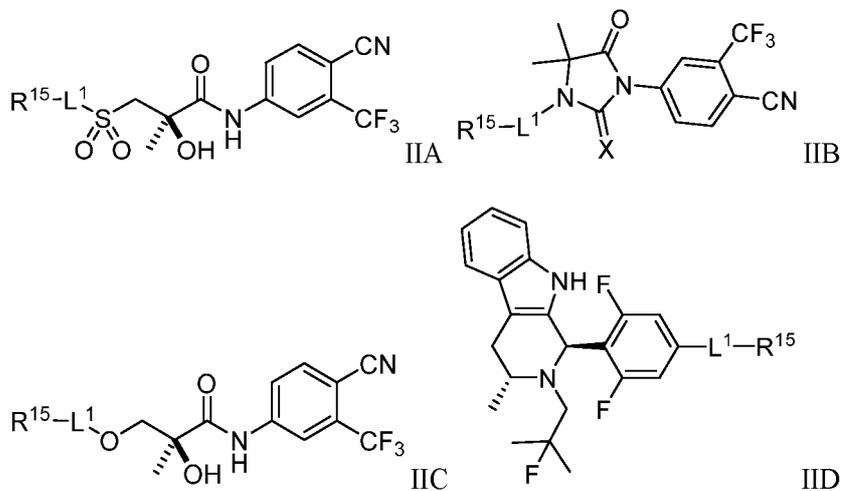
$L^1$  представляет собой ковалентную связь или связывающий фрагмент; и

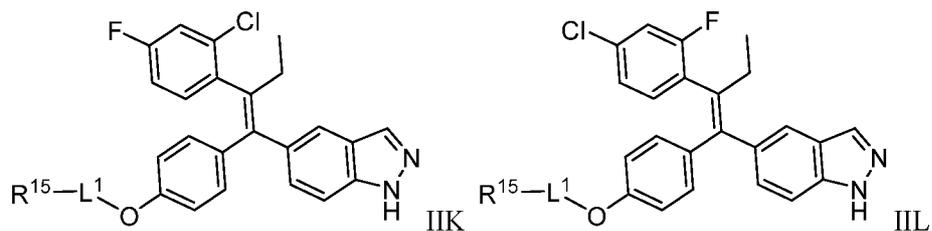
5  $R^{16}$  представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор.

Также предложено соединение формулы III C или III D или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.

Также предложено соединение формулы III A, III B, III C, III D, III E или III F или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически

10 приемлемая соль:





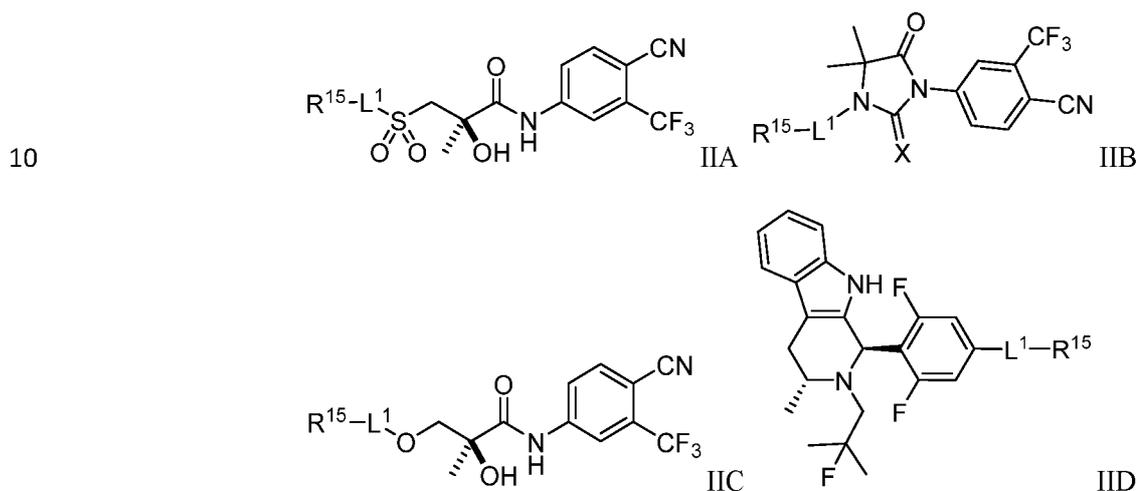
где:

X представляет собой O или S;

L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь, необязательно замещенный алкилен или  
5 необязательно замещенный гетероалкилен; и

R<sup>15</sup> представляет собой ядерную полезную нагрузку.

Также предложено соединение формулы IIА, IIВ, IIС или IID или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

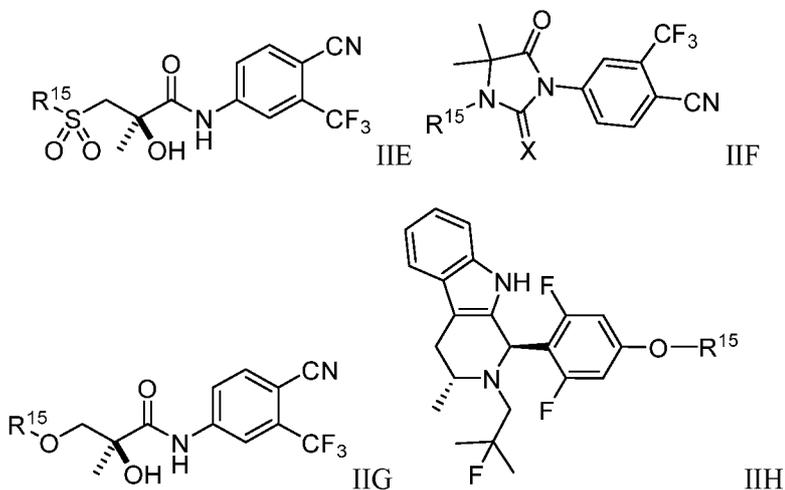
X представляет собой O или S;

L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь, необязательно замещенный алкилен или  
15 необязательно замещенный гетероалкилен; и

R<sup>15</sup> представляет собой ядерную полезную нагрузку.

В определенных вариантах реализации формулы IIА или IIС ядерная полезная нагрузка не является производным куркумина.

Также предложено соединение формулы IIЕ, IIF, IIG или IIH или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



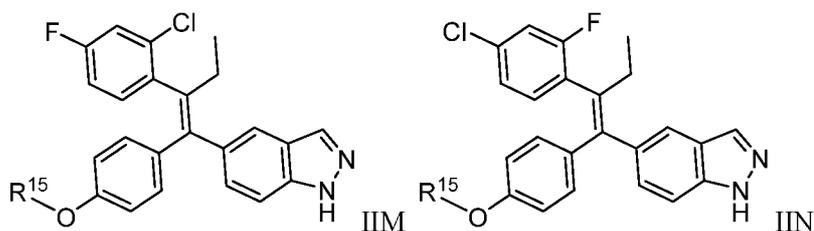
где:

X представляет собой O или S; и

R<sup>15</sup> представляет собой ядерную полезную нагрузку.

10 В определенных вариантах реализации формулы IIЕ или IIG ядерная полезная нагрузка не является производным куркумина.

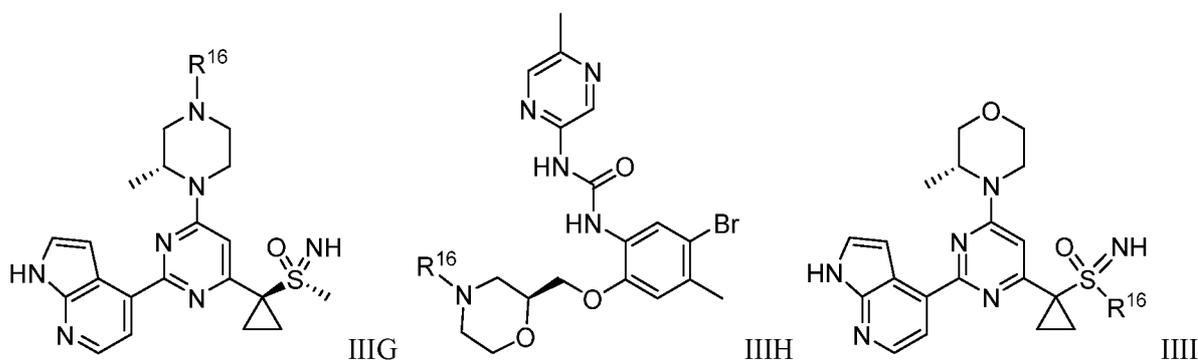
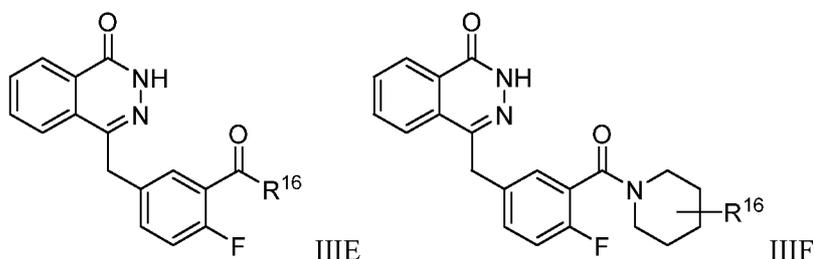
Также в данном изобретении предложено соединение формулы IIМ или IIN или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

R<sup>15</sup> представляет собой ядерную полезную нагрузку.

Также предложено соединение формулы IIIЕ, IIIF, IIIG, IIIН или IIII или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.



5

где R<sup>16</sup> представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор.

Также предложено соединение формулы IIIЕ, IIIF, IIIG или IIIН или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.

- 10 В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы IIIА-IIII представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный гормональный рецептор. В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, формулы IIIА-IIII представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор.

### *Ядерные полезные нагрузки*

- 15 Используемые в данном документе ядерные полезные нагрузки обычно способны связываться с любым сайтом, который участвует в клеточном процессе, важном для развития рака или клеточной репликации. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связывается с целевым сайтом в ядре и нарушает один или более клеточных процессов, замедляя пролиферацию или даже вызывая гибель клетки. Сайты-мишени в ядре включают, но не ограничиваются ими, субъядерный
- 20 компартмент (например, ядерное тельце промиелоцитарной лейкемии (PML NB), ядрышко), межбелковое взаимодействие внутри ядра (например, индуцируемый гипоксией фактор 1α (HIF-1α),

FKBP25) или модификации структуры хроматина. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка нацелена на белок, участвующий в процессе репарации повреждений ДНК, такой как, помимо прочего, поли(АДФ-рибоза)полимераза (PARP), ДНК-зависимая протеинкиназа (ДНК-ПК), фактор транскрипции миеллина 1 (MYT1), p53, меланоцитстимулирующий гормон (MSH),  
5 гомолог mutL (MLH), ERCC1, апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1 (APE1), топоизомераза I (Торо I), топоизомераза II (Торо II), Wee1, контрольная точка киназа 1 (Chk1), киназа контрольной точки 2 (Chk2), атаксия-телеангиэктазия (ATR) или мутированная атаксия-телеангиэктазия (ATM).

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка включает олапариб (AZD-2281), рукапариб (AG014699, PF-01367338), нирапариб, талазопариб (BMN-673), велипариб (ABT-888), CEP 9722, E7016, BGB-290, 3-аминобензамид, метоксиамин, CC-115, MSC2490484A, AZD6738,  
10 VX-970, AZD0156, GDC-0575, MK-8776, LY2606368, AZD1775, белотекан, CRLX101, иринотекан, LMP 400, LMP 776, NKTR-102, топотекан, доксорубицин, эпирубицин, этопозид, идарубицин, митоксантрон, тенипозид или их аналог. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка представляет собой комбинацию CC-115 с дополнительной ядерной полезной нагрузкой. В  
15 определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка включает CC-115, и соединение включает энзалутамид или его аналог.

Аналоги получены из известных ядерных полезных нагрузок, названных в данном документе, и модифицированы для конъюгирования с эпитопом, нацеливающим на ядерный рецептор, например, эпитопом, нацеливающим на ядерный стероидный рецептор, необязательно через связывающий  
20 фрагмент, как определено в данном документе. Аналоги, даже после модификации для получения описанных в данном документе соединений, сохраняют биологическую активность, сравнимую с той, которую наблюдали для исходной немодифицированной ядерной нагрузке. В определенных вариантах реализации аналоги проявляют связывающую активность или ингибирование, которое составляет по меньшей мере около 98%, около 95%, около 90%, около 85%, около 80%, около 75%,  
25 около 70%, около 65%, около 60%, около 55% или около 50% от того, что наблюдается в исходной немодифицированной ядерной нагрузке.

В определенных вариантах реализации термины «модифицированный» и «полученный из», используемые в отношении ядерной полезной нагрузки, означают, что не более одного атома, не являющегося водородом, исходной немодифицированной ядерной полезной нагрузки (т. е. известной  
30 ядерной полезной нагрузки) заменяется ковалентной связью с остатком соединения. В определенных вариантах реализации термины «модифицированный» и «полученный из», используемые в отношении ядерной полезной нагрузки, означают, что только один атом водорода исходной немодифицированной ядерной полезной нагрузки (т. е. известной ядерной полезной нагрузки) заменяется ковалентной

связью с остатком соединения. В определенных вариантах реализации один атом водорода, связанный с гетероатомом (например, N, O или S) исходной немодифицированной ядерной полезной нагрузки (т. е. известной ядерной полезной нагрузки) заменяется ковалентной связью с остатком соединения.

5 В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связывается с эпигенетической мишенью, такой как гистондеацетилаза (HDAC) (например, вориностат, ромидеписин (Istodax), хидамид, панобиностат (Farydak), белиностат (PXD101), панобиностат (LBH589), вальпроевая кислота (в виде вальпроата магния), моцетиностат (MGCD0103), абексиностат (PCI-24781), энтиностат (MS-275), SB939, ресминостат (4SC-201), гивиностат (ITF2357), кизиностат (JNJ-10 26481585), HBI-8000, кеветрин, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, сульфорафан и т. д., или их аналог), энхансер гомолога zeste 2 (EZH2) (например, газеметостат, МАК638, CPI-1205), DS-3201b и т. д. или их аналог), гистонацетилтрансфераза (НАТ) (например, анакардовая кислота, MG149, C646 и т. д. или их аналог), метилтрансфераза (например, S-аденозилметионин и т. д. или его аналог), бромодомен (например, JQ1, I-BET 151 (GSK1210151A), I-15 BET 762 (GSK525762), OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, олинон, LY294002 или их аналог) и т. п.

Любая известная ядерная нагрузка, которая нацелена на белки одного или более клеточных процессов, может быть использована в качестве ядерной полезной нагрузки описанных в данном документе соединений. Предполагается, что низкомолекулярные ядерные полезные нагрузки (т. е. с 20 молекулярной массой менее около 1000 г/моль) будут особенно подходящими в соединениях, описанных в данном документе (например, трипазамин, хетомин, рапамицин, ингибиторы PARP и т. д.).

В определенных вариантах реализации предложено соединение, содержащее по меньшей мере одну ядерную полезную нагрузку и по меньшей мере один эпитоп, нацеливающий на ядерный 25 рецептор, при этом ядерная полезная нагрузка и эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, являются такими, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации, когда соединение включает одну ядерную полезную нагрузку и один эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, не является пептидом, белком, наночастицей или антителом. В некоторых вариантах реализации, когда соединение содержит одну ядерную 30 полезную нагрузку и один эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, где эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, представляет собой эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, или эпитоп, нацеливающий на эстрогеновый рецептор, причем ядерная полезная нагрузка не является доксорубицином или его аналогом. В некоторых вариантах реализации, когда соединение содержит

одну ядерную полезную нагрузку и один эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, где эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, представляет собой эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, или эпитоп, нацеливающий на эстрогеновый рецептор, причем ядерная полезная нагрузка не является гидроксамовой кислотой, которая связывает гистондеацетилазу (HDAC). В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка не является ингибитором гистондеацетилазы (HDACi).

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка не включает коммерчески доступное противоопухолевое средство (например, даунорубицин, доксорубицин, цисплатин, карбоплатин, цисплатин-беренил), дегрон, 11-бета-дихлор, 2-фенилхинолин, аденин, альфа-метиленакстон, анилиновый фрагмент (например, акилирующий ДНК агент), белковый лиганд, ингибирующий апоптоз (например, убенимекс, AEG40599 или MV-1), артемизинин, тетрафенилпорфирин, бис(2-хлорэтил)анилин, анилиновый иприт (например, бис-хлорэтиланилиновый иприт, фенилиндол-анилиновый иприт), бисфосфонатное соединение, колхициноид, таксан, эпотилон, тубулин-связывающий фрагмент, борсодержащий фрагмент, хлорамбуцил, ингибитор ЦОГ-2 (например, индометацин), эндоксифен, комбретастин (например, акрилонитрил комбретастин), тетралон ингибитор ароматазы, паклитаксел, топотекан, производное цисплатина/трансплатина, колхицин, куркумин, циано-нилутаамид, цитотоксическая молекула, соединение, метилирующее ДНК, доцетаксел, эпидоксорубицин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, фатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, конъюгат доксорубицин-формальдегид, эллиптицин, энедин, энзалутаамид, бикалутаамид, флавоноид, производное фурана, флуоресцентный зонд, формальдегид, гелданамицин, эллиптицин, митомицин С, антибиотики на основе антрациклина (например, даунорубицин, доксорубицин), антибиотики на основе антрациклина (например, доксоформ, дауноформ), таксол, 5-фторурацил, радиолиганд (например, лютеций), агент PDT (например, порфирины/фталоцианины), Циклометаллированный комплекс золота (III), ингибитор гистондеацетилазы (например, группа, связывающая цинк, субериоланилидгидроксамовая кислота (SAHA)), ингибитор лиганда белка апоптоза (IAP), изотиоцианат, модифицированный N-ацетилцистеином (например, сульфорафан или фенэтил изотиоцианат), мелатонин, карбонил металла (например, содержащий Tc, Re), производное иприта (например, бис-(2-хлорэтил)амино]фенил), противоопухолевый антибиотик, комплекс металла, N,N-бис-2-хлорэтиланилин, N-гетероциклическое карбеновое соединение рутения, азотистый иприт, нитрозомочевина, металлоорганический комплекс (например, содержащий Pt, Ru, Fe, Re, лантанид и т. д.), комплекс оксо-рения, фотосенсибилизатор (например, хлорин е6 или порфирин), фталоцианин, ингибитор PI3K, платиновый (II) или платиновый (IV) препарат, платиноакридиноновый гибрид, полипептид, порфирин, продигозен, агент Pt (IV), пиррофторид, пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепин (PBD), хинон (например, нафтохинон,

бензохинон), ингибитор тирозинкиназы, ресвератрол, токсин, инактивирующий рибосомы (например, сапорин), таксол, тиосалициламид, ингибитор LSD1 (например, транс-2-фенилциклопропиламин (PCPA)), трилоболд, лиганд убиквитинлигазы, нуклеозид, агент PDT, платин, гелданамицин, Zn (II)-фалоцианин, эстрамустин фосфат (NSC-89197), сесквитерпеновый лактон, агонист GnRH,

5 антрацендион, галлий (gallium), радиоактивный фрагмент (например, радиоактивный индий, рений или технеций), краситель (например, флуоресцеинизотиоцианат (FITC), зеленый флуоресцентный белок (GFP), голубой флуоресцентный белок (CFP), родамин I, II, III или IV, родамин В, розамин), ингибитор синтеза и функции ДНК (например, адриамицин, блеомицин, хлорамбуцил, цисплатин, дауномицин, ифосфамид или мелфалан), ингибитор образования и функции микротрубочек

10 (митотического веретена) (например, винбластин, винкристин, винорелбин, паклитаксел (таксол) или доцетаксел), антиметаболит (например, цитарабин, фторурацил, флуороксимидин, меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин 20 или тиогуанин), алкилирующие агенты, включая бифункциональные алкилирующие агенты (например, мехлорэтамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан или метотрексат), антибиотик (например, блеомицин или митомицин), нитрозомочевина (например,

15 кармустин (BCNU) или ломустин), неорганический ион (например, карбоплатин, оксалоплатин), интерферон, аспарагиназа, генистеин (например, биоханин А, 6-карбоксиметилбиоханин А, 8-карбоксиметилбиоханин А, 7-(O)-карбоксиметил-30-даидзеин, 7-(O)-карбоксиметил формононетин (7-(O)-carboxymethyl formononetin) или 6-карбоксиметилгенистеин), парамагнитные частицы (например, гадолиний, иттрий, лютеций), циклооктен или их производные. В определенных вариантах

20 реализации соединение не является связывающим агонистом рецептора лютеинизирующего гормона (LHRH-R), также известного как рецептор гонадотропин-рилизинг гормона.

В определенных вариантах реализации соединение содержит ядерную полезную нагрузку, которая связывается с поли(АДФ-рибоза)полимеразой (PARP) и упоминается в данном документе как «ингибиторы PARP». Ингибиторы PARP представляют собой цитотоксические агенты, которые

25 предотвращают такую репарацию ДНК, которая ведет к гибели клеток и ингибированию роста опухоли. В определенных вариантах реализации PARP представляет собой PARP человека и включает PARP-1 и/или PARP-2 или их вариант. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка способна блокировать ферментативную активность PARP и/или локализовать белки PARP на участках повреждения ДНК (т. е. «улавливание PARP»). Соответственно, в определенных

30 вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связывается с PARP и вызывает аллостерическое изменение конформации фермента.

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связывается с каталитическим доменом PARP-1. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка

связывается с каталитическим доменом PARP-2. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связывается с каталитическими доменами PARP1 и PARP-2. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связывается с консервативным мотивом HYE. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связывается с никотинамидсвязывающим карманом в белке PARP.

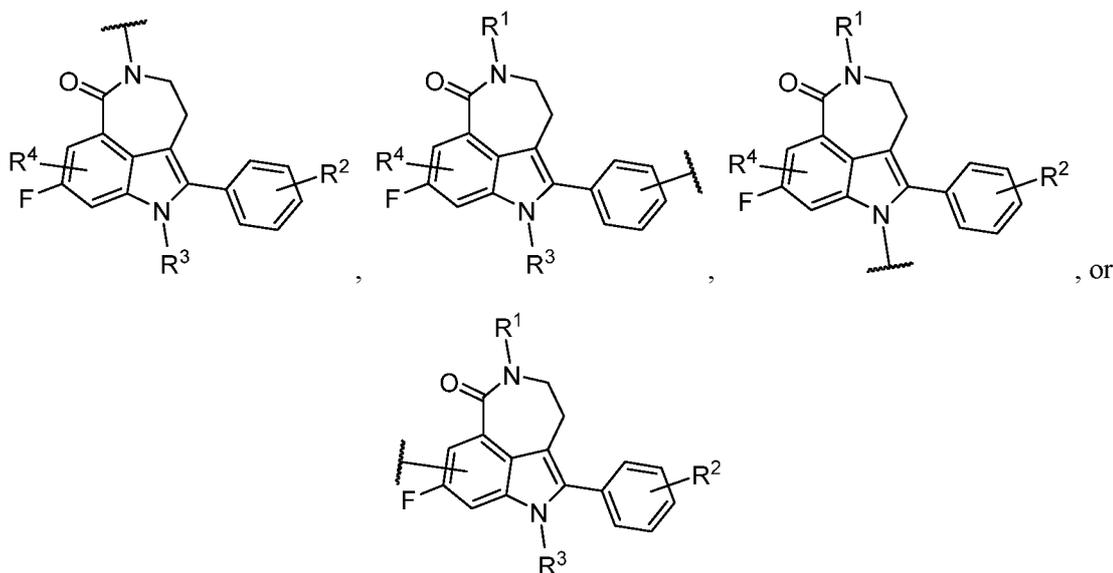
В одном варианте реализации ядерная полезная нагрузка представляет собой аналог известного ингибитора PARP. Примеры ингибиторов PARP, которые можно использовать в качестве ядерной полезной нагрузки в соединениях, описанных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, олапариб (AZD-2281), рукапариб (AG014699, PF-01367338), нирапариб, талазопариб (BMN-673), велипариб (ABT-888), CEP 9722, E7016, BGB-290 и 3-аминобензамид или их аналог.

Аналоги ингибитора PARP происходят из ингибиторов PARP и модифицированы для конъюгирования с эпитопом, нацеливающим на ядерный стероидный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент «L», как определено в данном документе. Аналоги ингибитора PARP, даже после модификации для получения описанных в данном документе соединений, сохраняют биологическую активность, сравнимую с такой, которую наблюдали в исходном немодифицированном ингибиторе PARP. В определенных вариантах реализации аналоги ингибитора PARP сохраняют способность ингибировать PARP. В определенных вариантах реализации аналоги ингибитора PARP проявляют связывающую активность или ингибирующую активность, которая составляет по меньшей мере около 98%, около 95%, около 90%, около 85%, около 80%, около 75%, около 70%, около 65%, около 60%, около 55% или около 50% от той, которую наблюдали в исходном немодифицированном ингибиторе PARP. В определенных вариантах реализации соединение, описанное в данном документе, связывается с поли(АДФ-рибоза)полимеразой (PARP) (например, PARP-1 и/или PARP-2) с  $IC_{50}$ , равной менее чем около 500 нМ или менее чем около 400 нМ, или менее чем около 350 нМ, или менее чем около 300 нМ, или менее чем около 200 нМ, или менее чем около 100 нМ, или менее чем около 50 нМ.

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка (например, аналог ингибитора PARP) включает один или более фрагментов, способных иметь связывающее взаимодействие с G863, Y907, S904, A898, K903, E988, Y896 и/или Y889 из PARP-1. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка (например, аналог ингибитора PARP) включает один или более фрагментов, способных иметь связывающее взаимодействие с Y889, Y896, H862, G863, S904, Y907, K903, E988 и/или M890 из PARP-1. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка (например, аналог ингибитора PARP) включает один или более фрагментов,

способных иметь связывающее взаимодействие с Y896, Q763, G863, S904, Y907, K903 и/или E988 из PARP-1. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка (например, аналог ингибитора PARP) включает один или более положительно заряженных фрагментов (например, аминогруппу), которые взаимодействуют с боковыми цепями Q763, D766 и/или Y896 из PARP-1. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка (например, аналог ингибитора PARP) включает один или более фрагментов, способных иметь связывающее взаимодействие с E322, D326, I425, S417, H415, E545 и/или Y449 из PARP-2.

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка получена из рукапароба (AG014699, PF-01367338) или его аналога (т. е. аналогов, содержащих рукапароб). В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка формулы, описанной в данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, где:

волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил, C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>6</sup> или -C=NOR<sup>5</sup>, где каждый алкил, алкенил,

алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обязательно замещены одним или более  $R^{10}$ , если позволяет валентность;

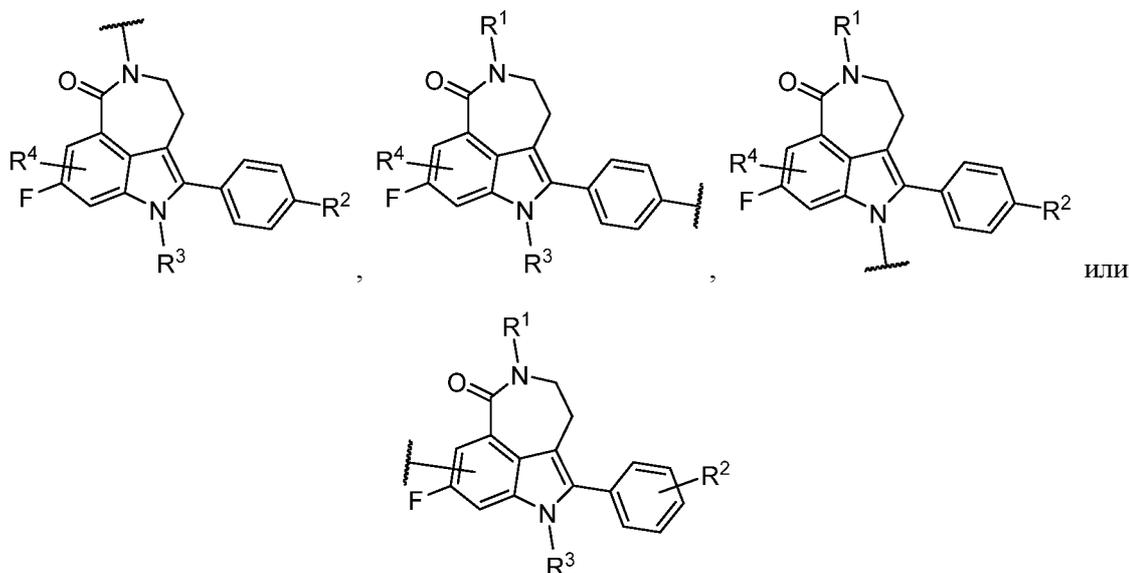
каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой галоген, циано, нитро,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-SF_5$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $C_{1-12}$  алкил,  $C_{2-12}$  алкенил,

- 5  $C_{2-12}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)OR^7$ ,  $-OC(=O)OR^7$ ,  $-OC(=O)R^7$ ,  $-C(=O)NR^7R^8$ ,  $-OC(=O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(=O)NR^7R^8$ ,  $-S(=O)_{1-2}R^7$ ,  $-S(=O)_{1-2}NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(=O)_{1-2}R^8$ ,  $-NR^7S(=O)_{1-2}NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(=O)R^8$ ,  $-NR^7C(=O)OR^8$  или  $-C=NOR^7$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из  $R^{10}$  независимо обязательно замещены одним или более галогеном или  $C_{1-12}$  алкилом, обязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амино, если позволяет валентность;

- 15 каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-12}$  алкил или  $C_{3-12}$  циклоалкил, где каждый  $C_{1-12}$  алкил или  $C_{3-12}$  циклоалкил обязательно независимо замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амино, если позволяет валентность; или  $R^5$  и  $R^6$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклила, обязательно замещенного галогеном или  $C_{1-12}$  алкилом, обязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амино; и

- 20 каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-12}$  алкил, обязательно замещенный оксо, галогеном, гидроксилем или аминогруппой, если позволяет валентность; или  $R^7$  и  $R^8$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклила, обязательно замещенного галогеном или  $C_{1-12}$  алкилом, обязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амино.

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка формулы, описанной в данном документе (т. е. А или  $R^{15}$ ), представляет собой соединение формулы:



или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, где:

5 волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил, C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

10 -NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>6</sup> или -C=NOR<sup>5</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо необязательно замещены одним или более R<sup>10</sup>, если позволяет валентность;

каждый R<sup>10</sup> независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -SF<sub>5</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил,

15 C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OC(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)OR<sup>8</sup> или -C=NOR<sup>7</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>10</sup> независимо необязательно замещены одним или более галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном,

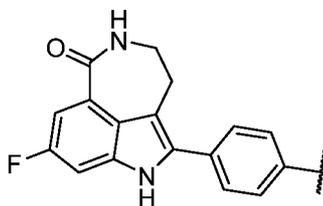
20 гидроксилом или амином, если позволяет валентность; и

каждый R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил, где каждый C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил необязательно независимо замещен оксо, галогеном,

гидроксилем или амина, если позволяет валентность; или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амина; и

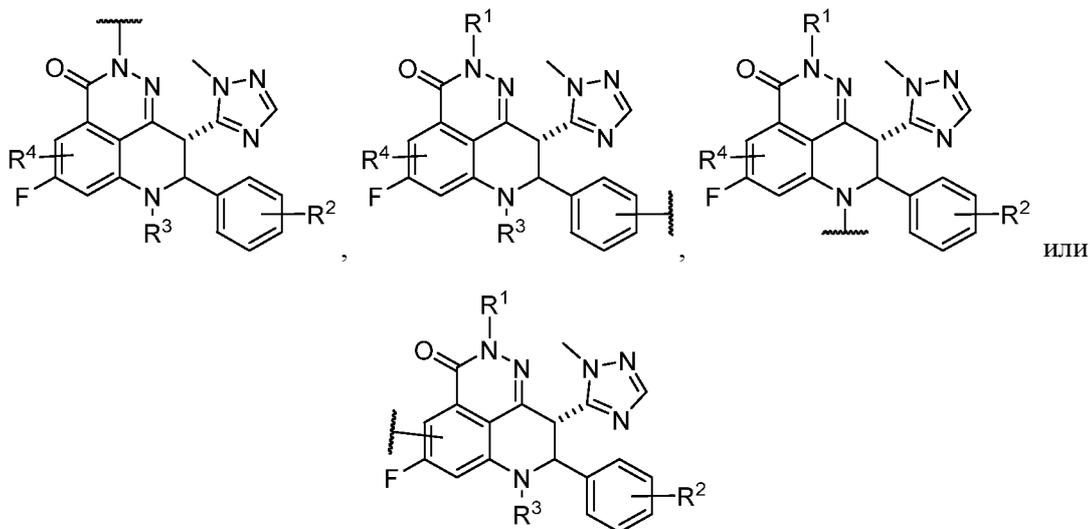
каждый R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-12</sub> алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном, гидроксилем или аминогруппой, если позволяет валентность; или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амина.

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. А или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка получена из талазопариба (BMN-673) или его аналога (т. е. аналогов, содержащих талазопариб). В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка формулы, описанной в данном документе (т. е. А или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, где:

волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>);

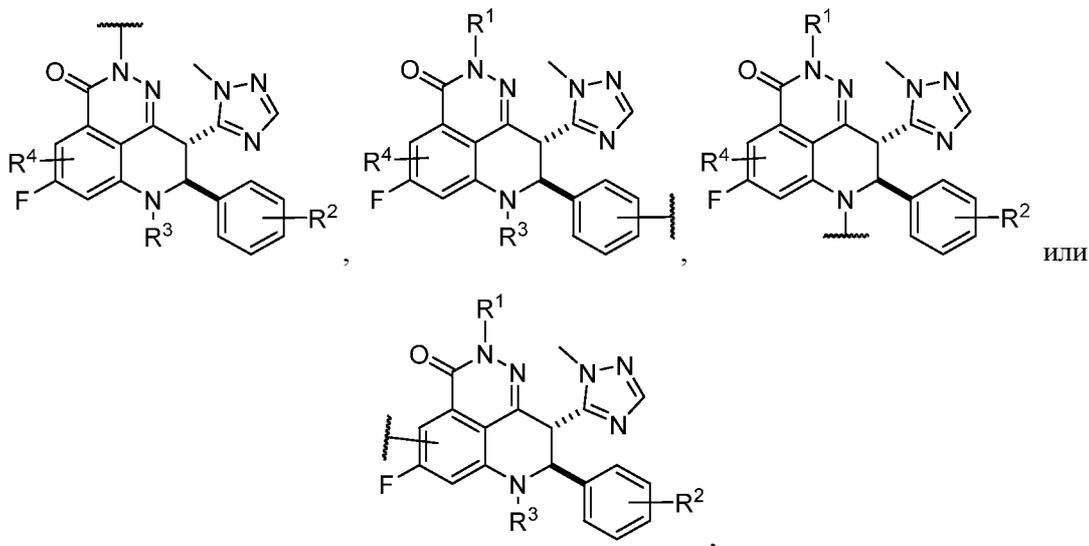
5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил, C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
-NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>6</sup> или -C=NOR<sup>5</sup>, где каждый алкил, алкенил,  
алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо необязательно  
10 замещены одним или более R<sup>10</sup>, если позволяет валентность;

каждый R<sup>10</sup> независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -SF<sub>5</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил,  
C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)OR<sup>7</sup>,  
-OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OC(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
15 -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)OR<sup>8</sup> или -C=NOR<sup>7</sup>, где каждый алкил,  
алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>10</sup> независимо необязательно  
замещены одним или более галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном,  
гидроксилом или амино, если позволяет валентность; и

каждый R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил, где  
20 каждый C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил необязательно независимо замещен оксо, галогеном,  
гидроксилом или амино, если позволяет валентность; или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> взяты вместе с атомами, к которым  
они присоединены, с образованием гетероциклила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub>  
алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилом или амино; и

каждый R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-12</sub> алкил, необязательно  
25 замещенный оксо, галогеном, гидроксилом или аминогруппой, если позволяет валентность; или R<sup>7</sup> и  
R<sup>8</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклила,  
необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном,  
гидроксилом или амино.

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка формулы, описанной в  
30 данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, где:

- 5 волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил, C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

- 10 -NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>6</sup> или -C=NOR<sup>5</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо необязательно замещены одним или более R<sup>10</sup>, если позволяет валентность;

каждый R<sup>10</sup> независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -SF<sub>5</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил,

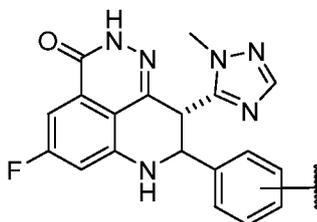
- 15 C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OC(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)OR<sup>8</sup> или -C=NOR<sup>7</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>10</sup> независимо необязательно замещены одним или более галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; и

каждый R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил, где каждый C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил необязательно независимо замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> взяты вместе с атомами, к которым

они присоединены, с образованием гетероциклила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амином; и

каждый R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-12</sub> алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном, гидроксилем или аминогруппой, если позволяет валентность; или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амином.

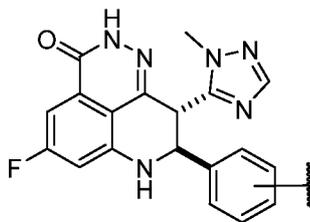
В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. А или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



10

где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

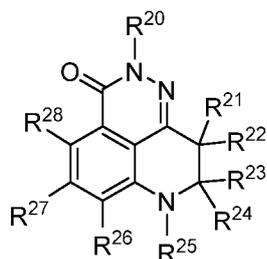
В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. А или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



15

где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. А или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, где:

5  $R^{21}$  и  $R^{23}$ , каждый независимо, выбраны из водорода, галогена, гидроксила,  $C_{1-12}$  алкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $C_{1-12}$  алкокси,  $C_{1-12}$  алкоксиалкила; где каждый алкил, циклоалкил, алкокси, алкоксиалкил независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, галогена, гидроксила, нитро,  $C_{1-12}$  алкила и  $C_{3-10}$  циклоалкила, где  $R^{23}$  не является гидроксилом;

10  $R^{22}$  и  $R^{24}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-12}$  алкил,  $C_{2-12}$  алкенил,  $C_{2-12}$  алкинил,  $C_{1-12}$  алкокси,  $-C(=O)R^{50}$ ,  $-C(=O)OR^{50}$ ,  $-C(=O)N(R^{50})_2$ ,  $-S(=O)_{0-2}R^{50}$ ,  $-S(=O)_{1-2}N(R^{50})_2$ ,  $-NR^{50}S(=O)_{1-2}R^{50}$ ,  $C_{3-10}$  циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил, где каждый  $C_{1-12}$  алкил,  $C_{2-12}$  алкенил,  $C_{2-12}$  алкинил,  $C_{1-12}$  алкокси,  $C_{3-10}$  циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил могут быть независимо необязательно замещены посредством 1, 2 или 3  $R^{29}$ ;

15  $R^{20}$  и  $R^{25}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-12}$  алкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $C_{1-12}$  алкоксиалкила,  $C_{1-12}$  галогеналкила,  $C_{1-12}$  алкил-ОН и  $C_{1-12}$  алкил- $NR^{51}R^{52}$ ;

20  $R^{26}$ ,  $R^{27}$  и  $R^{28}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, amino, гидроксила,  $C_{1-12}$  алкила,  $C_{2-12}$  алкенила,  $C_{2-12}$  алкинила,  $C_{1-12}$  алкокси,  $C_{3-10}$  циклоалкила,  $-C(=O)$ -алкил,  $-C(=O)$ -алкокси, галогеналкокси, галогеналкила, гетероалкила; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил из  $R^{10}$  независимо необязательно замещены одним или более галогенами, гидроксилами или  $C_{1-12}$  алкилами, необязательно замещенными оксо, галогеном, гидроксилом или amino, если позволяет валентность;

25 каждый  $R^{29}$  выбран из гидроксила, галогена, циано, нитро,  $-OR^{51}$ ,  $-SR^{51}$ ,  $-SF_5$ ,  $-NR^{51}R^{52}$ ,  $C_{1-12}$  алкила,  $C_{2-12}$  алкенила,  $C_{2-12}$  алкинила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила,  $-C(=O)R^{51}$ ,  $-C(=O)OR^{51}$ ,

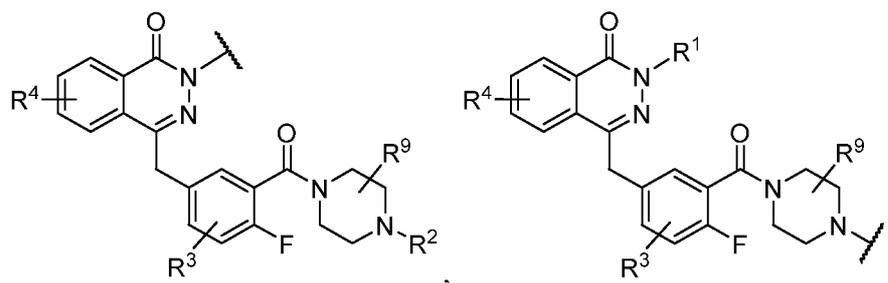
$-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{51}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{51}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ ,  $-\text{NR}^{51}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{51}$ ,  
 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ ,  $-\text{NR}^{51}\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{52}$ ,  $-\text{NR}^{51}\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ ,  $-\text{NR}^{51}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{52}$ ,  $-\text{NR}^{51}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{52}$  или  $-\text{C}=\text{NOR}^{51}$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил из  $\text{R}^{29}$  независимо необязательно замещены одним или более галогеном или  $\text{C}_{1-12}$  алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность;

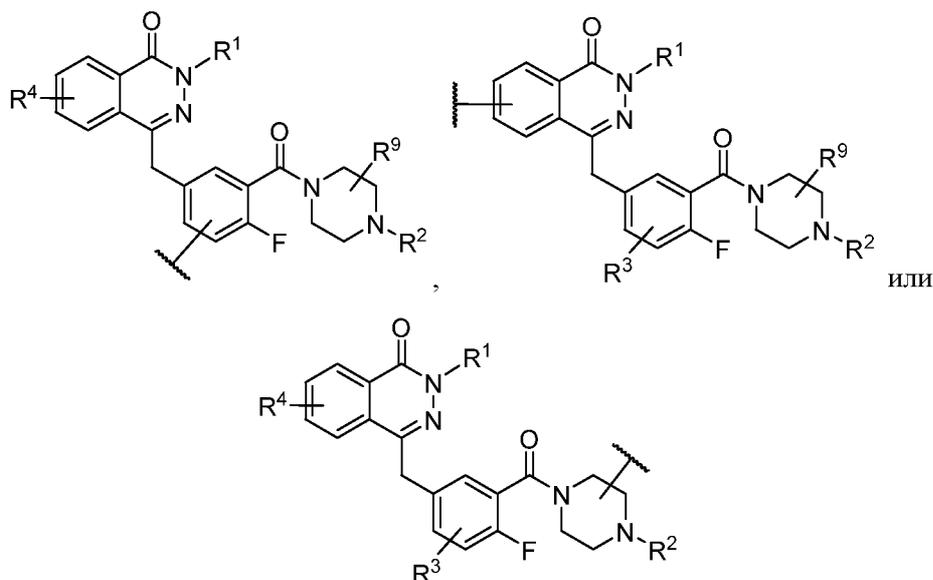
каждый  $\text{R}^{50}$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{1-12}$  алкил,  $\text{C}_{2-12}$  алкенил,  $\text{C}_{2-12}$  алкинил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил  $\text{R}^{50}$  независимо необязательно замещены одним или более галогенами или  $\text{C}_{1-12}$  алкилами, необязательно замещенными оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; а также

каждый  $\text{R}^{51}$  и  $\text{R}^{52}$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{1-12}$  алкил,  $\text{C}_{2-12}$  алкенил,  $\text{C}_{2-12}$  алкинил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил  $\text{R}^{51}$  и  $\text{R}^{52}$  независимо необязательно замещены оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или  $\text{R}^{51}$  и  $\text{R}^{52}$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного галогеном или  $\text{C}_{1-12}$  алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилем или амином;

при условии, что один из  $\text{R}^{22}$  или  $\text{R}^{24}$  содержит ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка получена из олапариба (AZD-2281) или его аналога (т. е. олапариб-содержащих аналогов). В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:





или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, где:

5 волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил, C<sub>2-12</sub> алкинил,

10 C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>6</sup> или -C=NOR<sup>5</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо необязательно замещены одним или более R<sup>10</sup>, если позволяет валентность;

каждый R<sup>10</sup> независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -SF<sub>5</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил,

15 C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OC(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)OR<sup>8</sup> или -C=NOR<sup>7</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>10</sup> независимо необязательно замещены одним или более галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, 20 гидроксилем или амином, если позволяет валентность; и

каждый R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил, где каждый C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил необязательно независимо замещен оксо, галогеном,

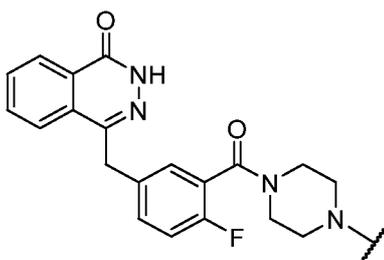
гидроксильной или амино, если позволяет валентность; или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксильной или амино;

5 каждый R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-12</sub> алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном, гидроксильной или аминогруппой, если позволяет валентность; или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксильной или амино; и

R<sup>9</sup> представляет собой водород или R<sup>2</sup>.

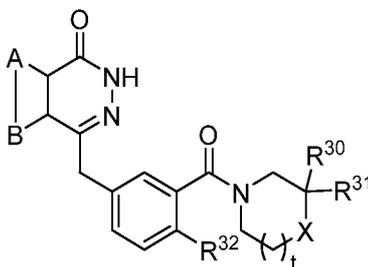
10 В определенных вариантах реализации R<sup>9</sup> представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



15 где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



20 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, где:

А и В вместе представляют собой необязательно замещенное конденсированное ароматическое кольцо:

5  $R^{30}$  и  $R^{31}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-12}$  алкил, или когда X представляет собой  $-CR^{33}R^{34}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{33}$  и  $R^{34}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать необязательно замещенное конденсированное ароматическое кольцо;

$R^{32}$  представляет собой водород или галоген;

X представляет собой  $-NR^{33}$  или  $-CR^{33}R^{34}$ , где, если X представляет собой  $-NR^{33}$ , тогда t равно 1 или 2; и если X представляет собой  $-CR^{33}R^{34}$ , тогда t равно 1;

10  $R^{33}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-12}$  алкил, арил, гетероцикл,  $-C(=O)R^{50}$ ,  $-C(=O)OR^{50}$ ,  $-C(=O)N(R^{50})_2$ ,  $-S(=O)_{0-2}R^{50}$ ,  $-S(=O)_{1-2}N(R^{50})_2$ ,  $-NR^{50}S(=O)_{1-2}R^{50}$ ;

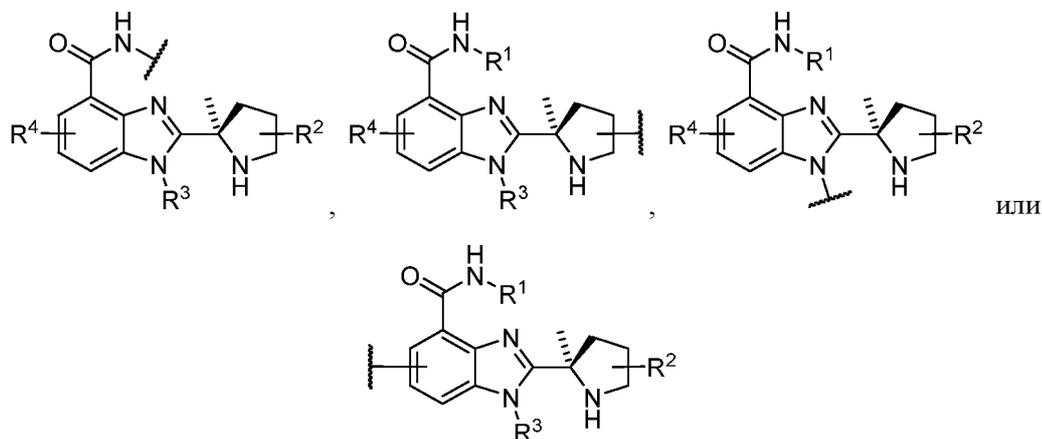
$R^{34}$  представляет собой водород, гидроксил или амино;

или  $R^{33}$  и  $R^{34}$  вместе могут образовывать  $C_{3-10}$  циклоалкильную или гетероциклильную группу; а также

15 каждый  $R^{50}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-12}$  алкил,  $C_{2-12}$  алкенил,  $C_{2-12}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил из  $R^{50}$  независимо необязательно замещены одним или более галогенами или  $C_{1-12}$  алкилами, необязательно замещенными оксо, галогеном, гидроксилем или амино, если позволяет валентность;

20 при условии, что по меньшей мере одна группа  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{33}$  или  $R^{34}$  содержит ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или  $L^1$ ).

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка получена из велипариба (АВТ-888) или его аналога (т. е. аналоги, содержащие велипариб). В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. А или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, где:

10 волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил, C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>6</sup> или -C=NOR<sup>5</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо необязательно замещены одним или более R<sup>10</sup>, если позволяет валентность;

15

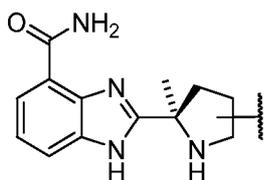
каждый R<sup>10</sup> независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -SF<sub>5</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил, C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OC(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)OR<sup>8</sup> или -C=NOR<sup>7</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>10</sup> независимо необязательно замещены одним или более галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилом или амино, если позволяет валентность; и

20

каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-12}$  алкил или  $C_{3-12}$  циклоалкил, где  
каждый  $C_{1-12}$  алкил или  $C_{3-12}$  циклоалкил необязательно независимо замещен оксо, галогеном,  
гидроксилом или амино, если позволяет валентность; или  $R^5$  и  $R^6$  взяты вместе с атомами, к которым  
они присоединены, с образованием гетероциклила, необязательно замещенного галогеном или  $C_{1-12}$   
5 алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилом или амино; и

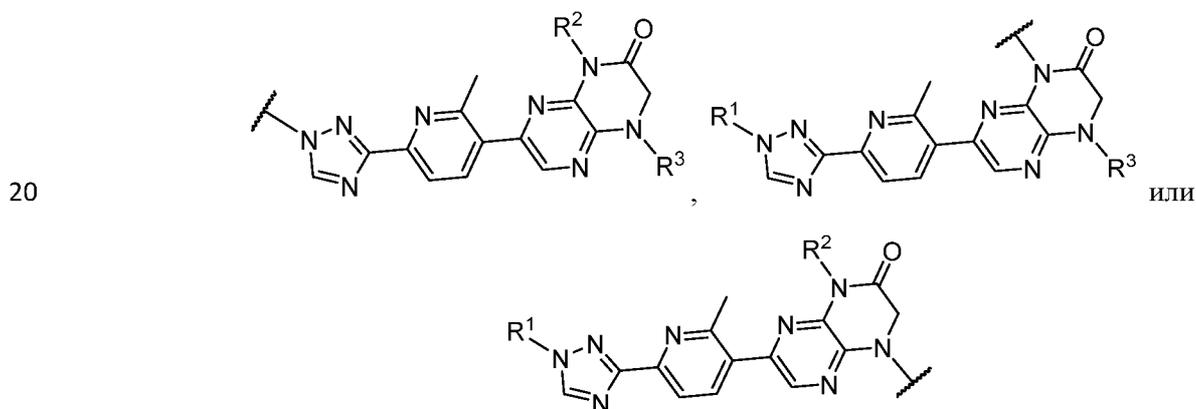
каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-12}$  алкил, необязательно  
замещенный оксо, галогеном, гидроксилом или аминогруппой, если позволяет валентность; или  $R^7$  и  
 $R^8$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклила,  
необязательно замещенного галогеном или  $C_{1-12}$  алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном,  
10 гидроксилом или амино.

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в  
данном документе (т. е. А или  $R^{15}$ ), представляет собой соединение формулы:



где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный  
15 рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или  $L^1$ ).

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка включает СС-115 или его  
аналог (аналоги, содержащие СС-115). В определенных вариантах реализации ядерная полезная  
нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. А или  $R^{15}$ ), представляет собой соединение  
формулы:



или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, где:

волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>);

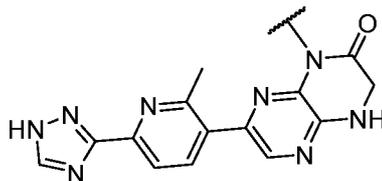
5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил, C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)R<sup>5</sup>, -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>6</sup> или -C=NOR<sup>5</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо необязательно  
10 замещены одним или более R<sup>10</sup>, если позволяет валентность;

каждый R<sup>10</sup> независимо представляет собой галоген, циано, нитро, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -SF<sub>5</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>2-12</sub> алкенил, C<sub>2-12</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)OR<sup>7</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OC(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(=O)OR<sup>8</sup> или -C=NOR<sup>7</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил из R<sup>10</sup> независимо необязательно  
15 замещены одним или более галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилом или амино, если позволяет валентность; и

каждый R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил, необязательно замещенный оксо, галогеном, гидроксилом или амино, если позволяет валентность; или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилом или амино; и

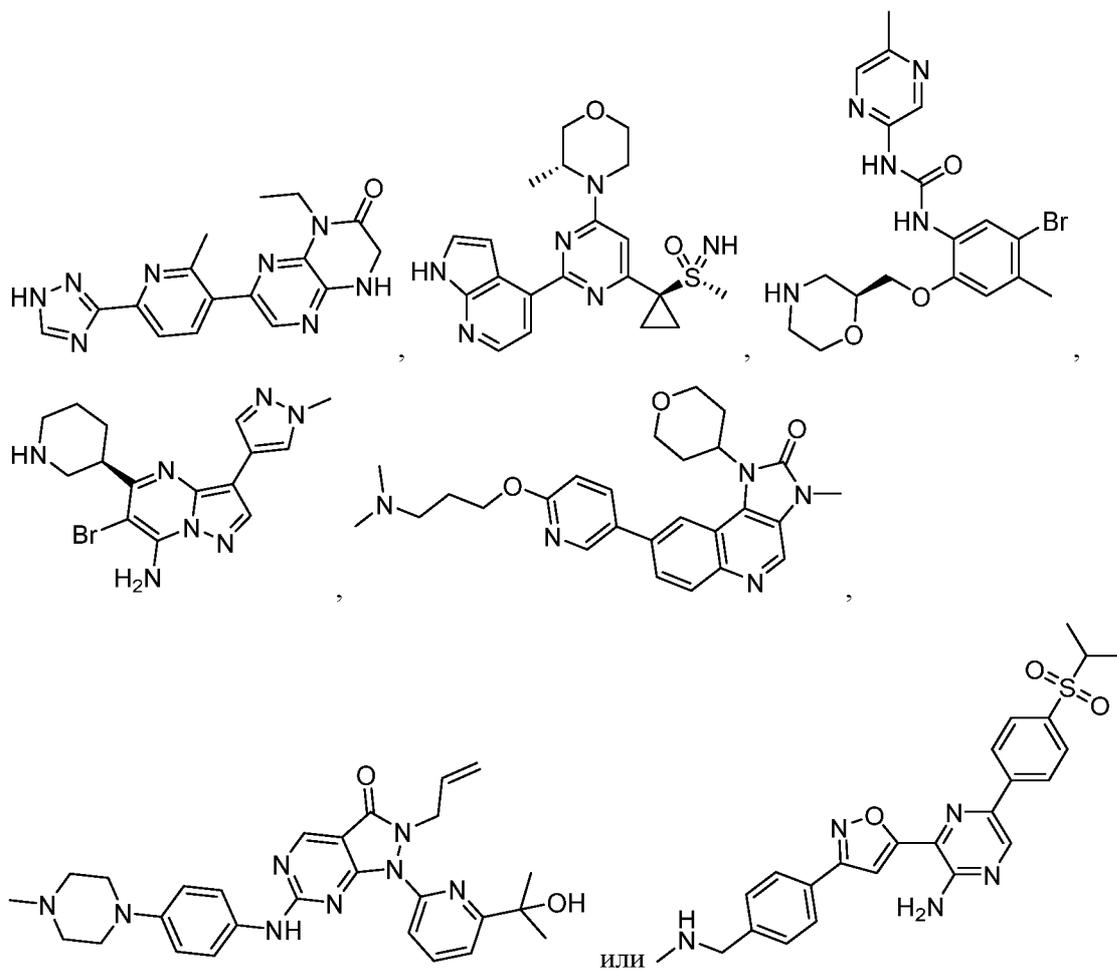
каждый R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-12</sub> алкил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил, необязательно замещенный оксо, галогеном, гидроксилом или амино, если позволяет валентность; или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-12</sub> алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, гидроксилом или амино.

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в  
30 данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



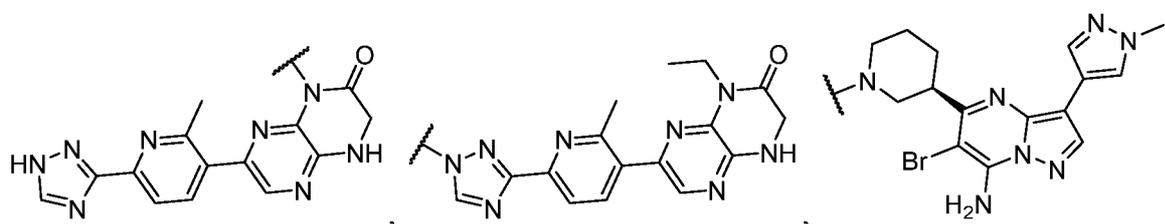
где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

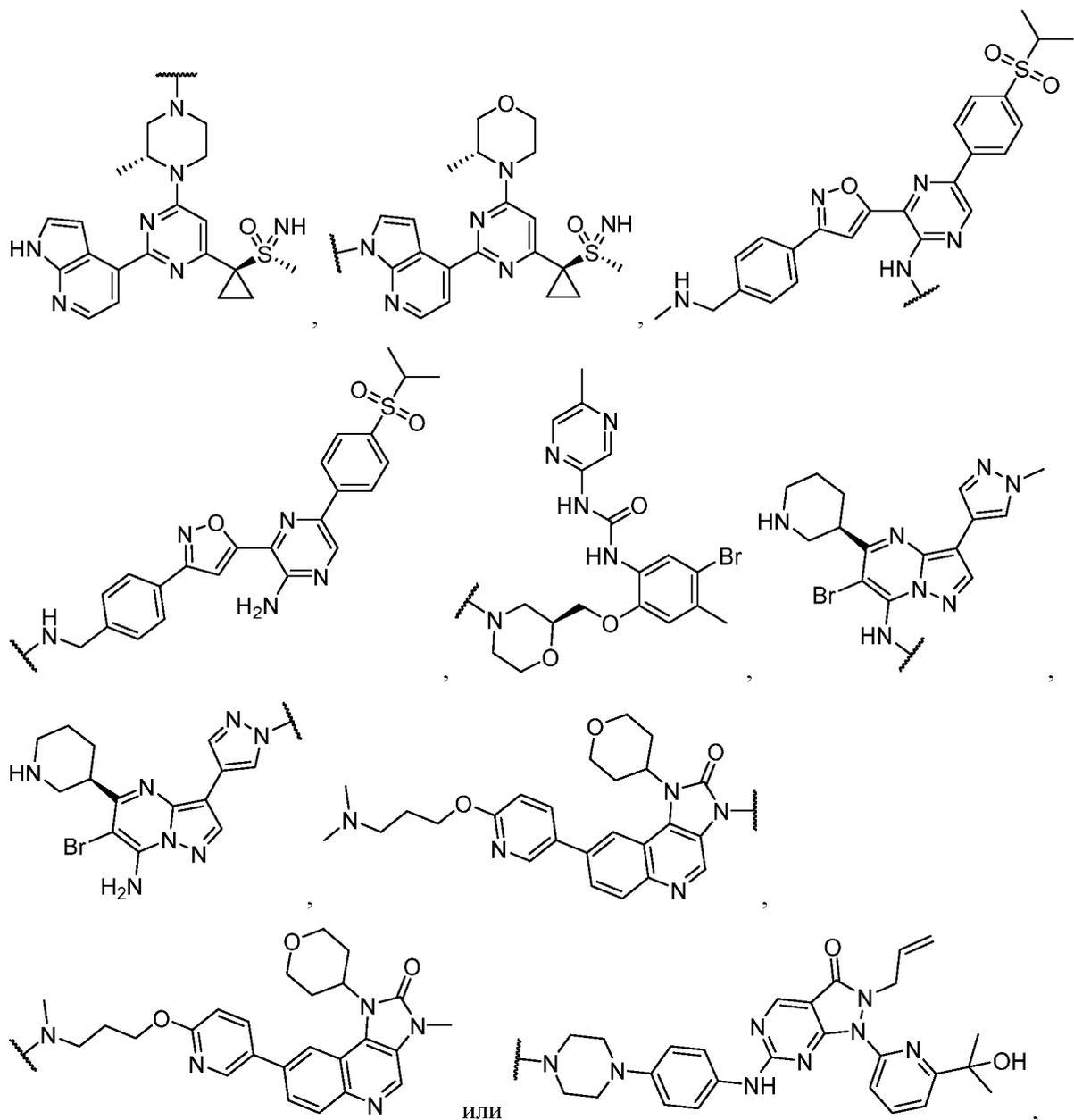
В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка связывает ДНК-зависимую протеинкиназу (ДНК-ПК). В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка представляет собой ингибитор ДНК-зависимой протеинкиназы (ДНК-ПК). В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка получена из AZD-1775 (МК-1775, Адавосертиб), SCH900776 (МК-8776), LY2603618 (Рабусертиб, IC-83), AZD0156, M6620 (VX-970, VE-822, Берзосертиб), AZD6738, или CC-115 или их аналога. В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. А или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



5 где один атом водорода заменен на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

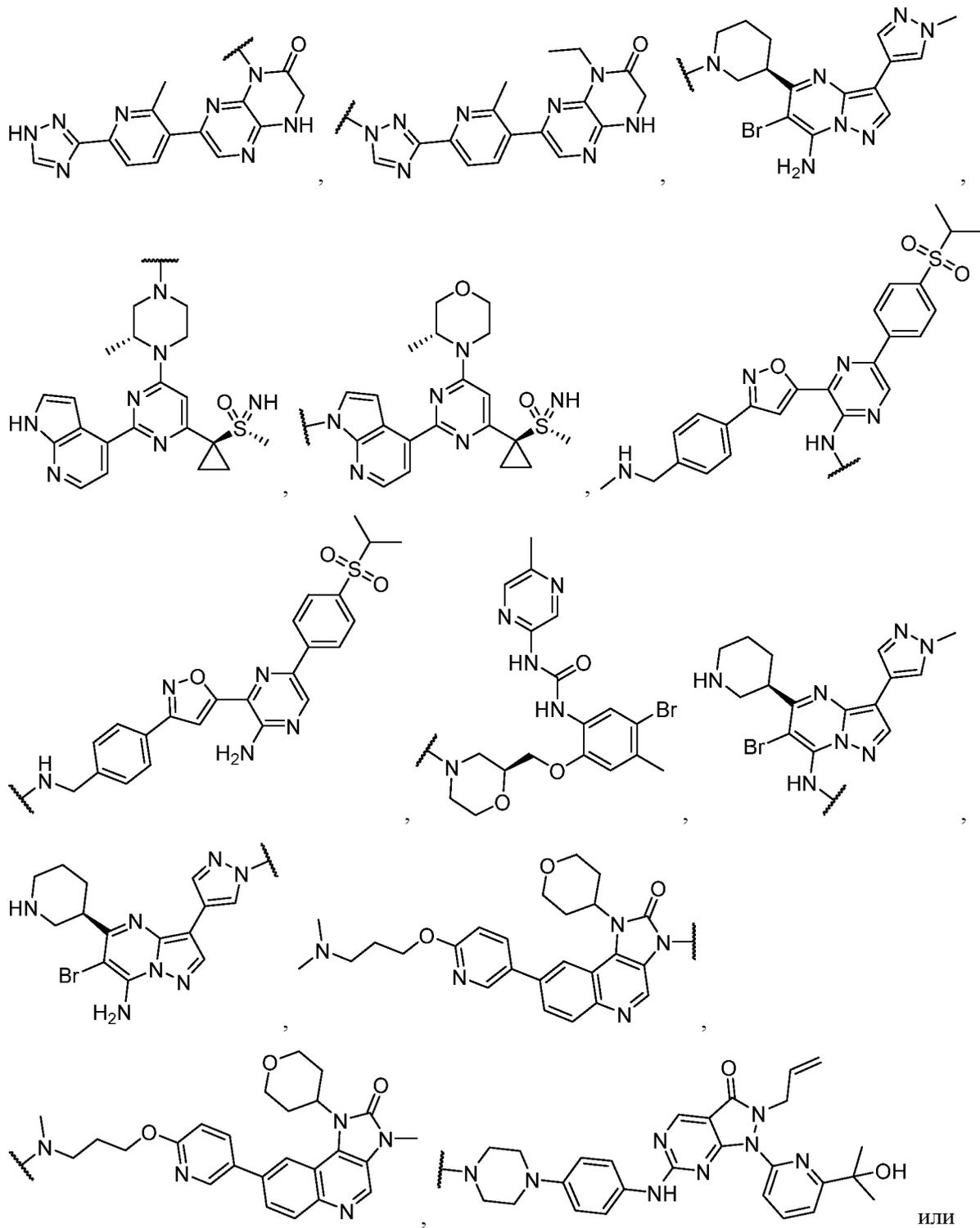
В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:





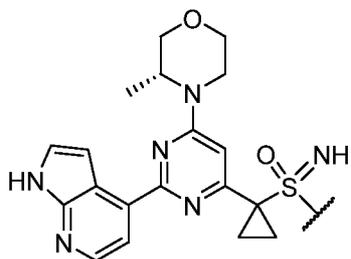
5 где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



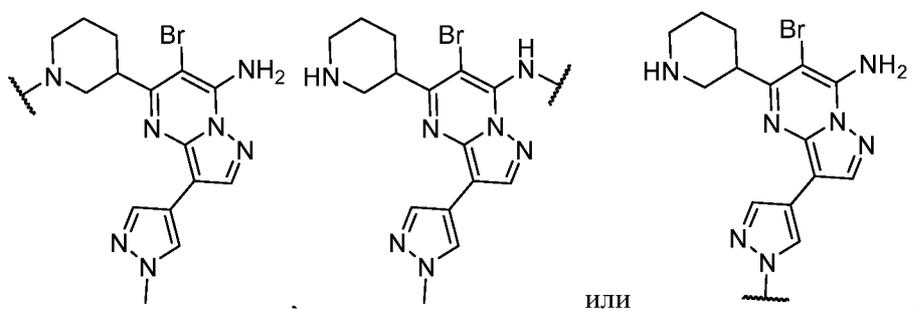
5

или



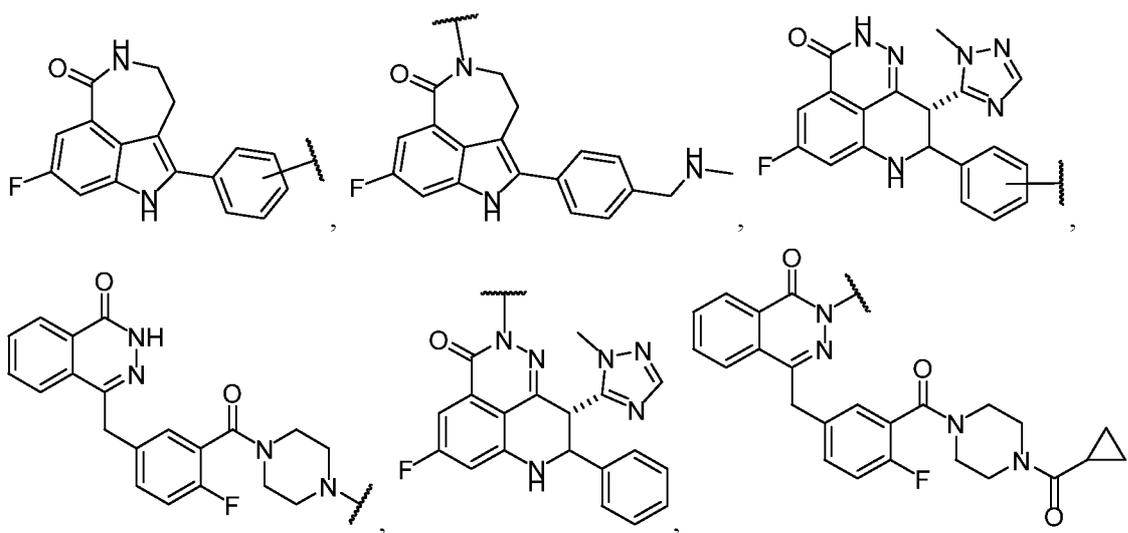
где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

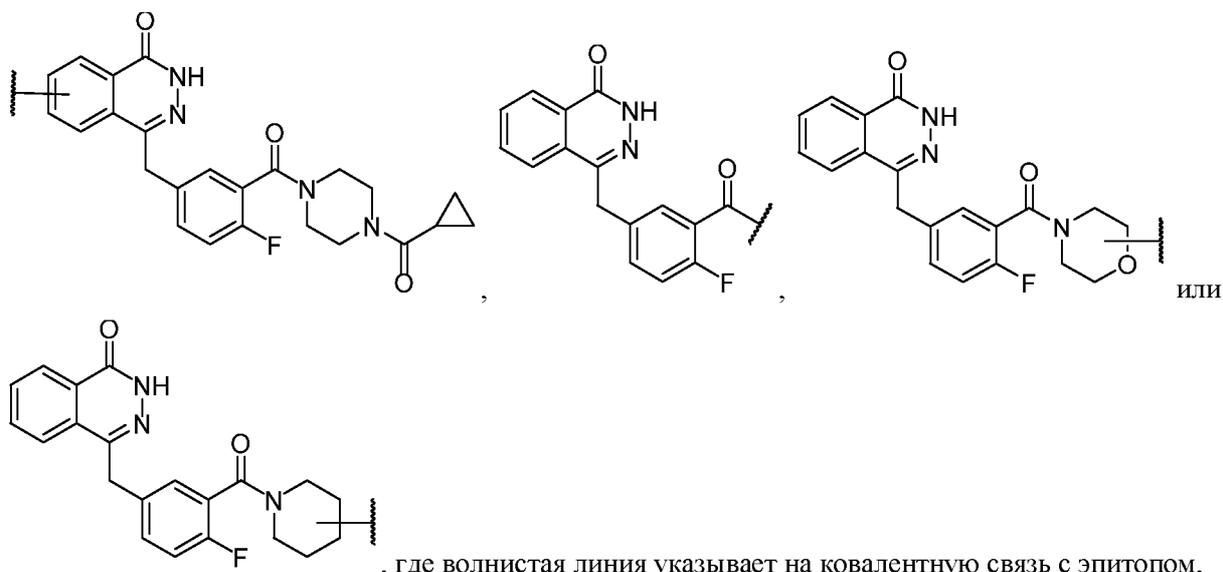
5 В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:



где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

10 В определенных вариантах реализации ядерная полезная нагрузка соединения, описанного в данном документе (т. е. A или R<sup>15</sup>), представляет собой соединение формулы:





, где волнистая линия указывает на ковалентную связь с эпитопом, связывающим ядерный рецептор, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

#### *Эпитопы, нацеливающие на ядерные рецепторы*

5 В данном контексте термин «эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор» относится к части соединения, описанного в данном документе (например, фрагмент -B или -R<sup>16</sup> различных формул I или формул II), часть которого получена из ядерного нацеливающего агента, как описано в данном документе, и взаимодействует с лиганд-связывающим доменом ядерного рецептора-мишени, то есть части соединения, которая управляет лиганд-связывающим взаимодействием. Эпитоп,

10 нацеливающий на ядерный рецептор, служит для связывания соединения с ядерным рецептором-мишенью, например, с ядерным стероидным рецептором, способствует локализации соединения в клетках, экспрессирующих ядерный рецептор, и перемещает ядерную нагрузку из цитозоля в ядро, позволяя соединению накапливаться в ядре. Уровень накопления можно контролировать путем выбора подходящего эпитопа, нацеливающего на ядерный рецептор. Например, соединения,

15 описанные в данном документе, могут накапливаться в ядре в различной степени, высокой в случае полного агониста (например, дигидротестостерона (ДГТ)), умеренной в случае частичного агониста (например, бикалутамида) и низкой, в случае антагонистов (например, энзалутамида), посредством ядерной транслокации ядерного стероидного рецептора, которая происходит после связывания эпитопа с рецептором.

20 В определенных вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, могут содержать более одного эпитопа, нацеливающего на ядерный рецептор. Эпитопы могут быть одинаковыми или разными, так что соединения нацелены на одну или более клеточных мишеней в дополнение к ядру. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один эпитоп,

нацеливающий на ядерный рецептор, представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор.

Мишень стероидного рецептора может быть любым стероидным рецептором, включая, но не ограничиваясь ими, те, которые чрезмерно экспрессируются на раковых клетках. В определенных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, способен связываться с лиганд-связывающим доменом ядерного стероидного рецептора, таким как лиганд-связывающий домен на эстрогеновом рецепторе, глюкокортикоидном рецепторе, прогестероновом рецепторе или андрогеновом рецепторе.

Примеры эпитопов, нацеливающих на ядерный стероидный рецептор, включают эпитопы, полученные из агониста андрогенового рецептора, антагониста андрогенового рецептора, селективного модулятора андрогенового рецептора (SARM), агониста эстрогенового рецептора, антагониста эстрогенового рецептора, селективного модулятора эстрогенового рецептора (SERM), антагониста глюкокортикоидного рецептора, агониста глюкокортикоидного рецептора, селективного модулятора глюкокортикоидного рецептора (SGRM), антагониста прогестеронового рецептора, агониста прогестеронового рецептора, селективного модулятора прогестеронового рецептора (SPRM) или их комбинации. Эпитопы, нацеливающие на ядерный стероидный рецептор, обычно способны связываться с ядерным стероидным рецептором с  $IC_{50}$ , равной менее чем около 500 нМ, или менее чем около 400 нМ, или менее чем около 300 нМ, или менее чем около 200 нМ, или менее чем около 100 нМ, или с  $EC_{50}$ , равной менее чем около 1 мкМ, или менее чем около 900 нМ, или менее чем около 800 нМ, или менее чем около 700 нМ, или менее чем около 600 нМ, или менее чем около 500 нМ, или менее чем около 400 нМ, или менее чем около 3400 нМ, или менее чем около 200 нМ, или менее чем около 100 нМ.

В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, представляет собой агонист андрогенового рецептора. В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, является антагонистом андрогенового рецептора.

В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, является стероидным (например, дигидротестостерон). В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, является нестероидным (например, энзалутамид, апалутамид и бикалутамид).

Аналоги получены из известного агента или эпитопа, нацеливающего на ядерный рецептор, описанного в данном документе, и модифицированы для конъюгирования с одной ядерной полезной нагрузкой, необязательно через связывающий фрагмент. Аналоги, даже после модификации для

получения описанных в данном документе соединений, сохраняют биологическую активность, сравнимую с таковой, наблюдаемой в исходном немодифицированном эпитопе, нацеливающим на ядерный стероидный рецептор. В определенных вариантах реализации аналоги проявляют связывающую активность или ингибирование, которое составляет по меньшей мере около 98%, около 5 95%, около 90%, около 85%, около 80%, около 75%, около 70%, около 65%, около 60%, около 55% или около 50% от наблюдаемого в исходном немодифицированном эпитопе, нацеливающим на ядерный стероидный рецептор.

В определенных вариантах реализации аналоги получены из известного эпитопа, нацеливающего на ядерный рецептор, такого как известный эпитоп, нацеливающий на ядерный 10 стероидный рецептор. В некоторых вариантах реализации термин «полученный из», используемый в отношении эпитопа, нацеливающего на ядерный рецептор, означает, что не более одного неводородного атома исходного немодифицированного соединения, нацеливающего на ядерный рецептор (т. е. известного соединения, нацеливающего на ядерный стероидный рецептор) заменяется ковалентной связью с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через связывающий фрагмент. 15 Примеры неводородных атомов включают, но не ограничиваются ими,  $-CH_3$ ,  $-OH$ ,  $=O$  и  $-NH_2$ . В некоторых вариантах реализации термин «полученный из», используемый в отношении эпитопа, нацеливающего на ядерный рецептор, означает, что не более одного неводородного атома исходного немодифицированного соединения, нацеливающего на ядерный рецептор (т. е. известного соединения, нацеливающего на ядерный стероидный рецептор) заменяется ковалентной связью с 20 ядерной полезной нагрузкой, необязательно через связывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации один атом водорода, связанный с гетероатомом (например, N, O или S) исходного немодифицированного соединения, нацеливающего на ядерный рецептор (т. е. известного соединения, нацеливающего на ядерный стероидный рецептор), заменен ковалентной связью с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через связывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, 25 представляет собой эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор. В данном контексте термин «эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор» предназначен для обозначения части соединения, которая связывается с агонистом андрогенового рецептора или антагонистом андрогенового рецептора (включая частичные агонисты андрогенового рецептора или частичные антагонисты андрогенового рецептора) и которая способна перемещать соединение из цитоплазмы в ядро клетки. 30 «Андрогеновый рецептор» (AR), также известный как NR3C4 (подсемейство ядерных рецепторов 3, группа C, член 4), представляет собой тип ядерного рецептора, который при активации путем связывания связывающего вещества андрогенового рецептора (например, андрогенового гормона,

такого как тестостерон или дигидротестостерон) в цитоплазме способен переносить андрогенный гормон в ядро.

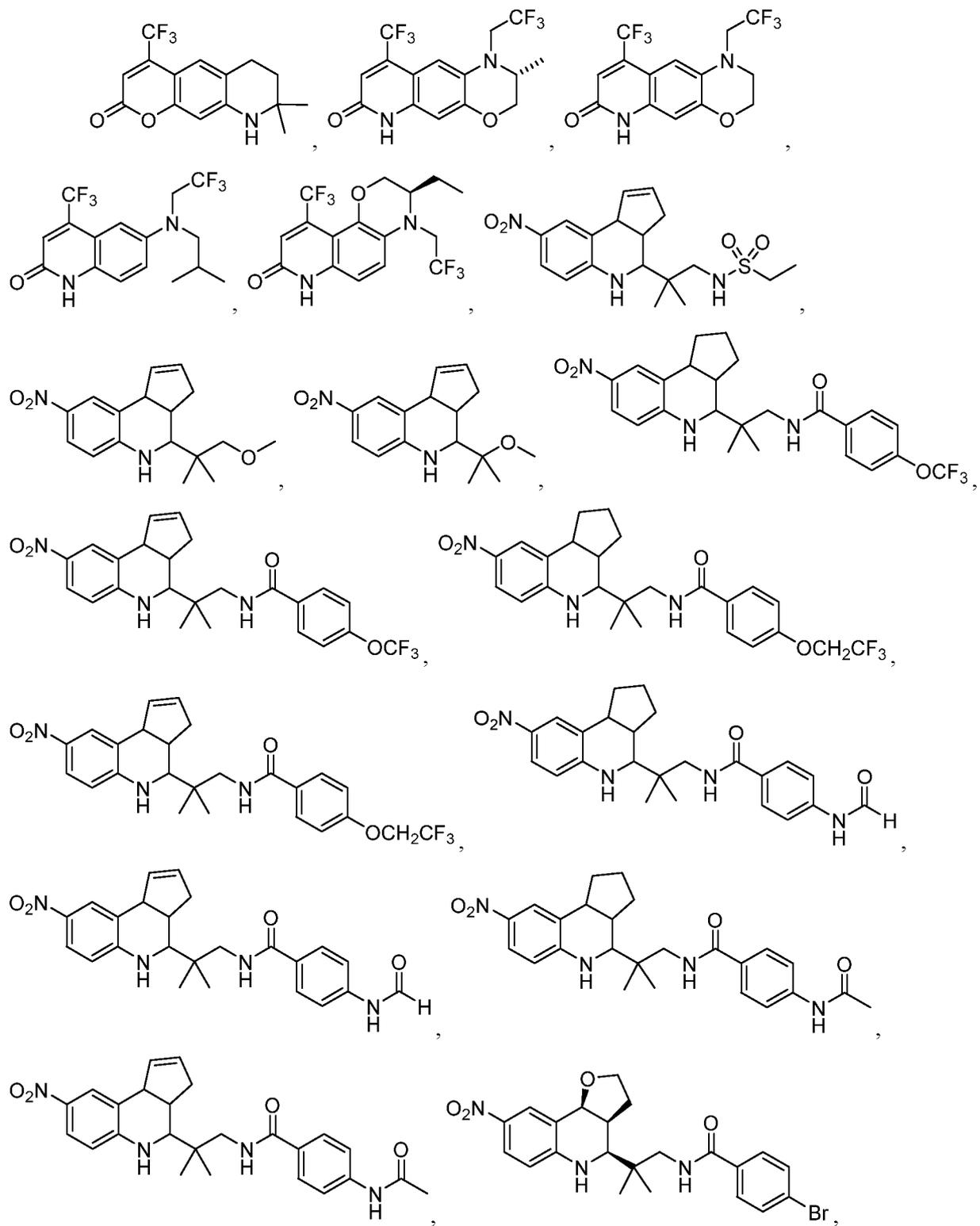
Примеры эпитопов, нацеливающих на андрогеновый рецептор, которые можно применять в описанных в данном документе соединениях, включают, но не ограничиваются ими, агонист андрогенового рецептора, селективный модулятор андрогенового рецептора (SARM) (например, энобосарм), антагонист андрогенового рецептора (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид или энзалутамид), селективный модулятор рецептора эстрогена (SERM) (например, тамоксифен, торемифен или ралоксифен), антагонист эстрогенового рецептора (например, фулвестрант), прогестин (например, мегестрола ацетат), эстроген (например, эстрамустин), кетоконазол, абиратерон, даролутамид или их аналог.

В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, представляет собой селективный модулятор андрогенового рецептора (SARM). В определенных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, содержит эпитоп, полученный из тестостерона, сложного эфира тестостерона (например, энантата, пропионата, ципионата тестостерона и т. д. или его аналога), энобосарма, BMS-564929, PS178990, LGD-4033 (лигандрол), LGD-2941, AC-262,356, JNJ-28330835, JNJ-37654032, JNJ-26146900, LGD-2226, LGD-3303, LGD-121071, LG-120907, S-40503, S-23, RAD-140, ацетотиолутамида, андарина (S-4), LG-121071, TFM-4AS-1, YK-11, MK-0773 (PF-05314882), GSK2849466, GSK2881078, GSK8698, GSK4336, ACP-105, TT701, LY2452473, производных 1-(2-гидрокси-2-метил-3-феноксипропаноил)-индолин-4-карбонитрила (J Med Chem. 2014, 57 (6), 2462-71) или их аналога.

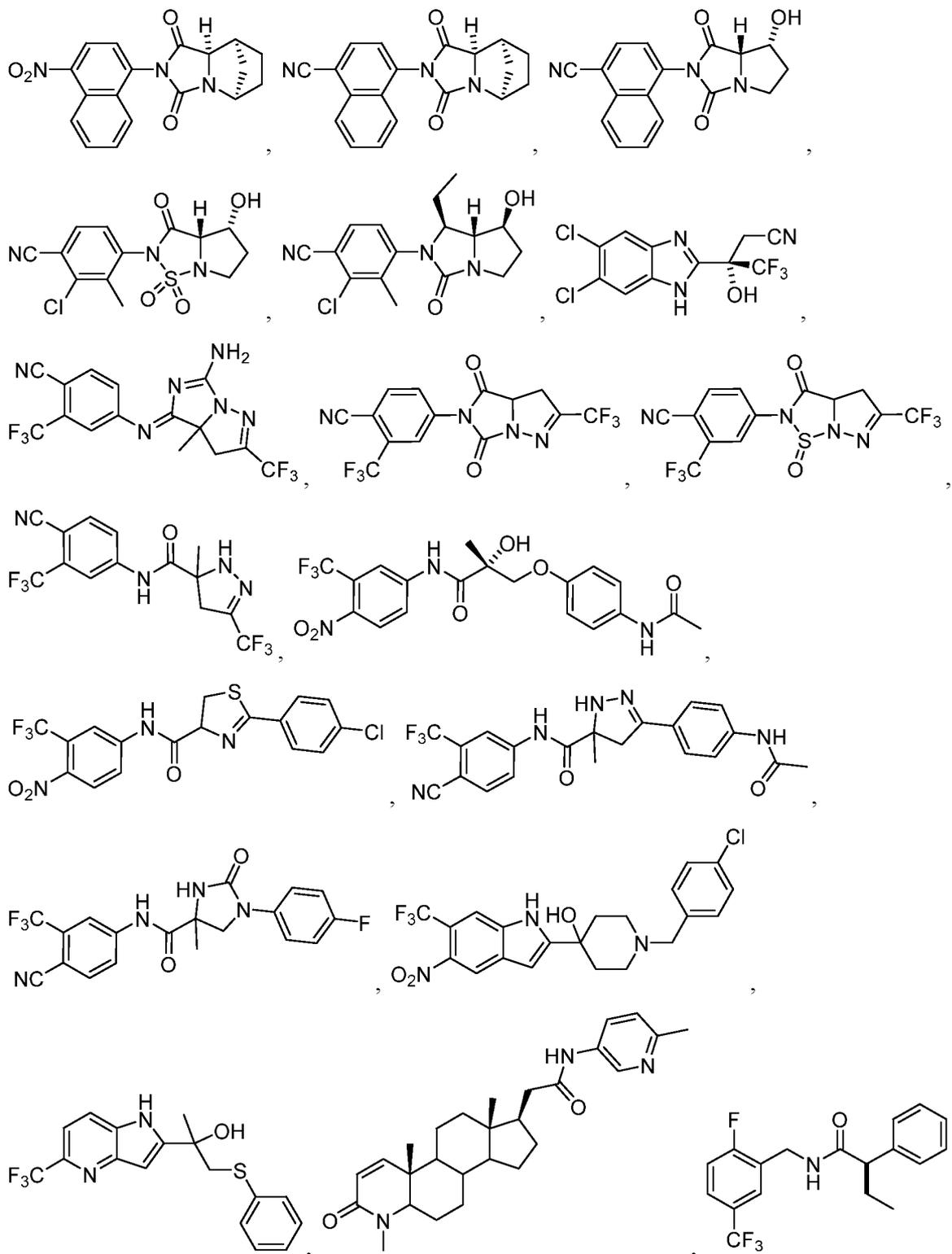
В определенных вариантах реализации один атом в описанном в данном документе эпитопе, нацеливающем на ядерный рецептор, заменен для присоединения к остатку соединения. В определенных вариантах реализации атом галогена в описанном в данном документе эпитопе, нацеливающем на ядерный рецептор, заменен для присоединения к остатку соединения. В определенных вариантах реализации атом водорода в описанном в данном документе эпитопе, нацеливающем на ядерный рецептор, заменен для присоединения к остатку соединения. В определенных вариантах реализации атом водорода находится у гетероатома. В определенных вариантах реализации атом водорода находится у азота. В определенных вариантах реализации атом водорода находится у кислорода. В определенных вариантах реализации атом водорода находится на атоме углерода.

В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, соединения, описанного в данном документе (т. е.

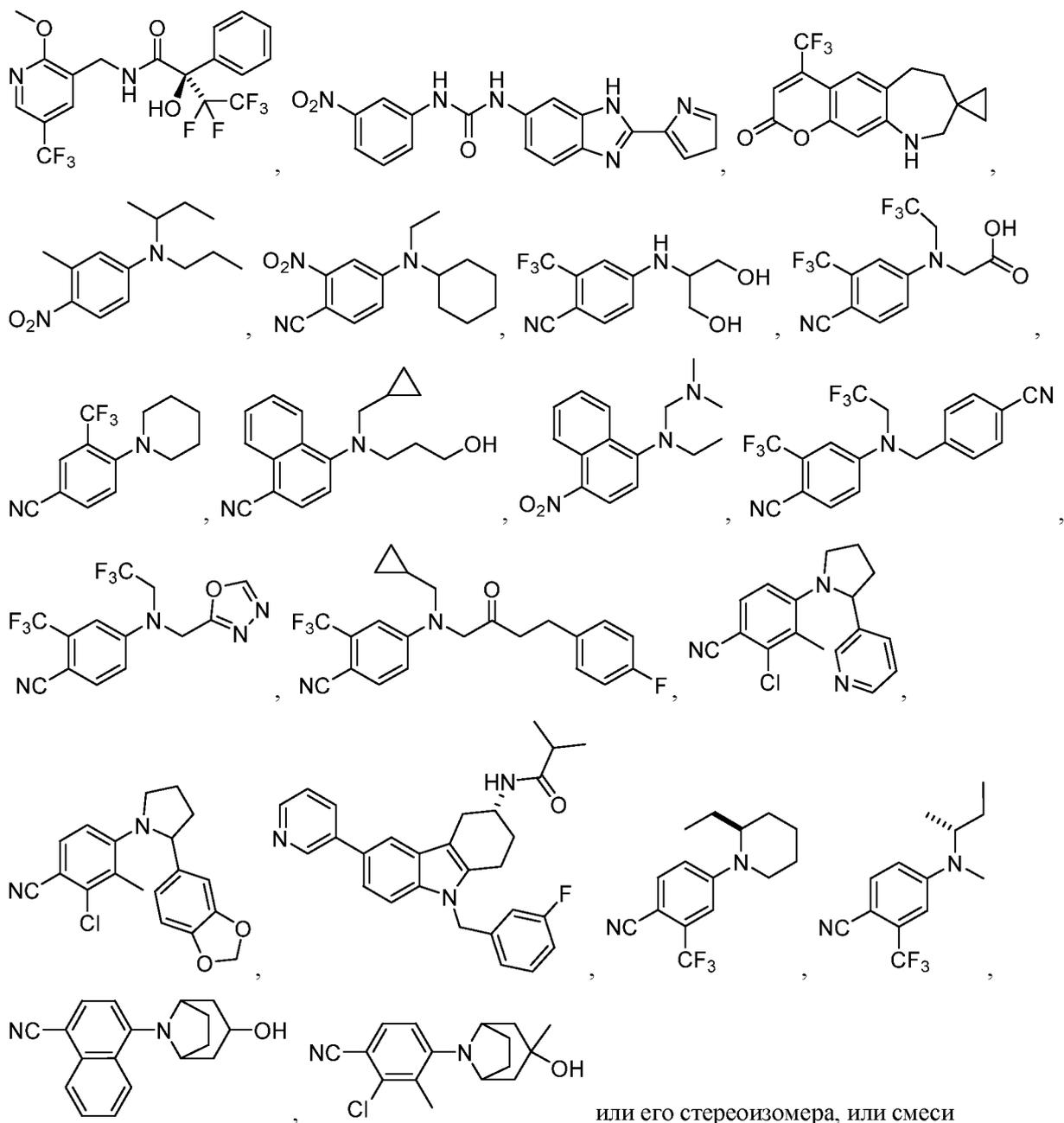
-В или -R<sup>16</sup>), получен из соединения формулы:



5

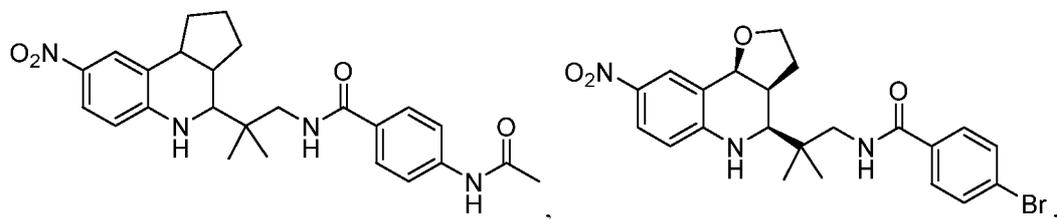
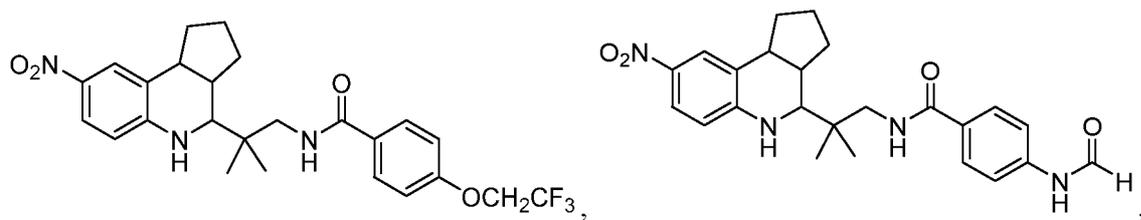
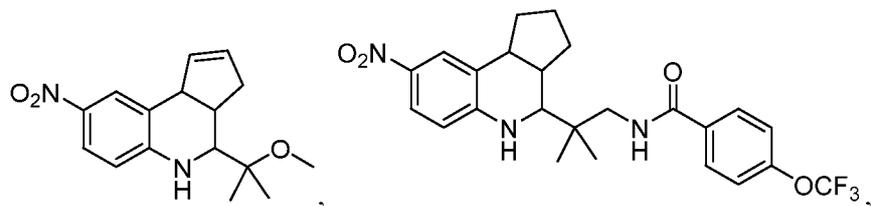
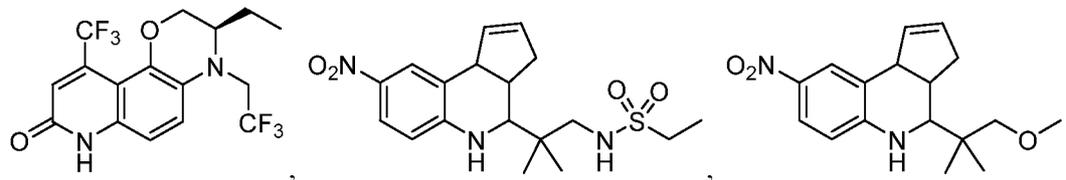
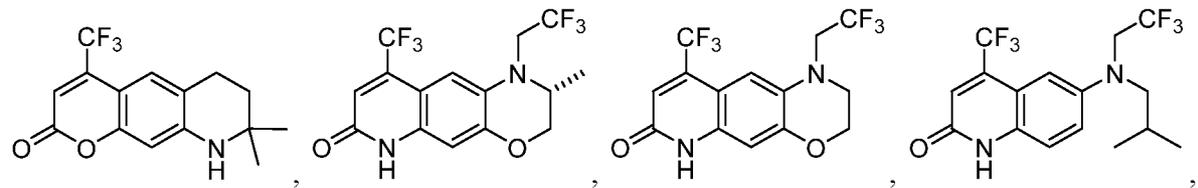


5

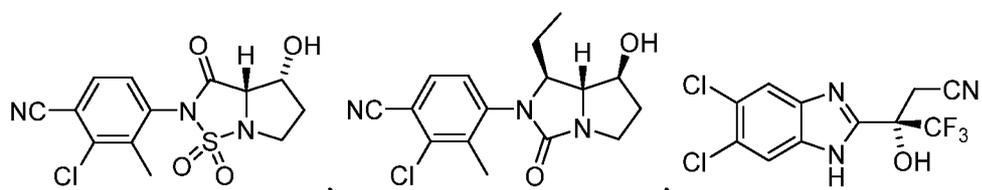
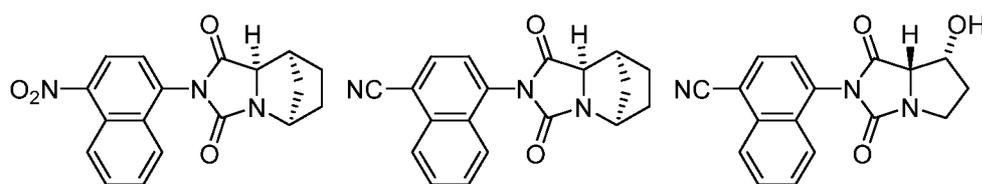


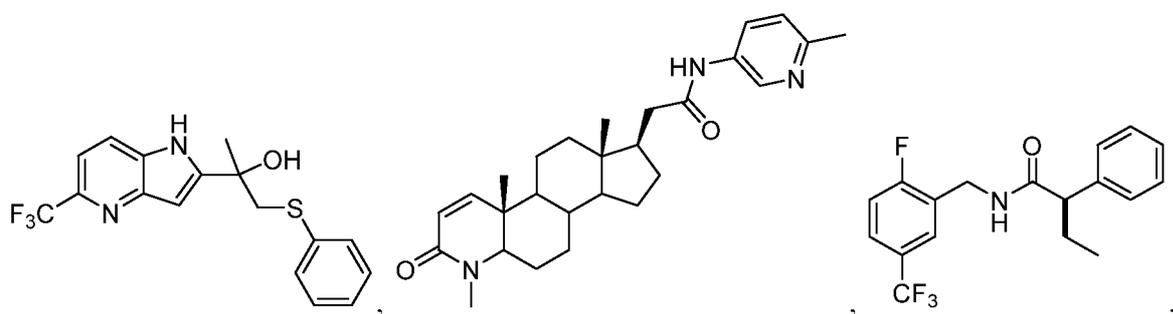
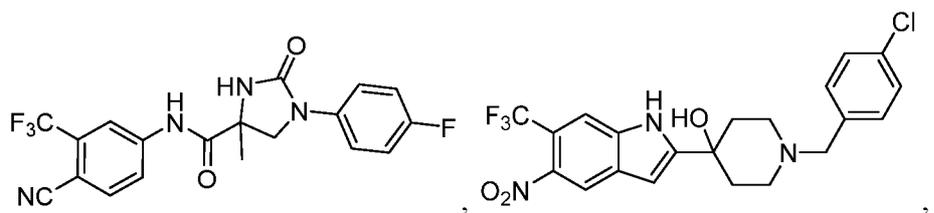
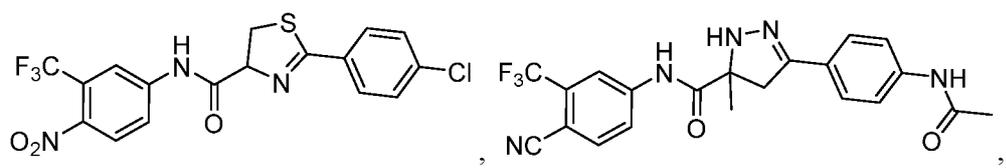
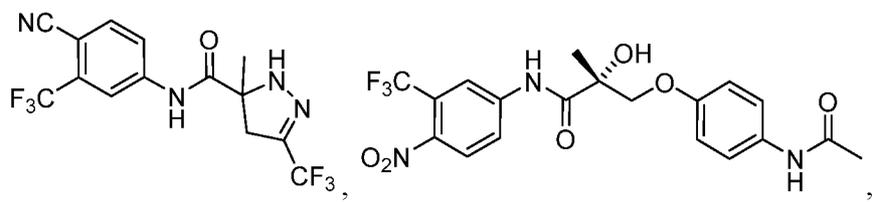
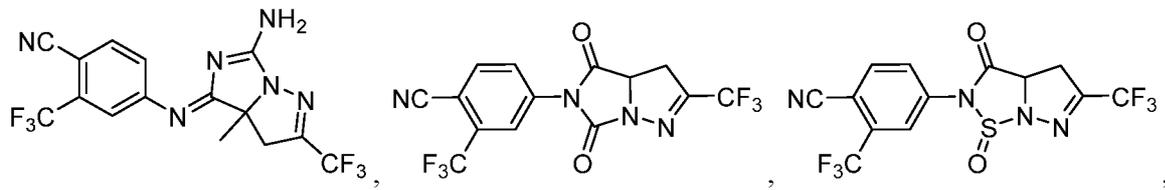
стереоизомеров, или аналога. В определенных вариантах реализации один атом водорода заменен ковалентной связью с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

10 В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, соединения, описанного в данном документе (т. е. -B или -R<sup>16</sup>), получен из соединения формулы:

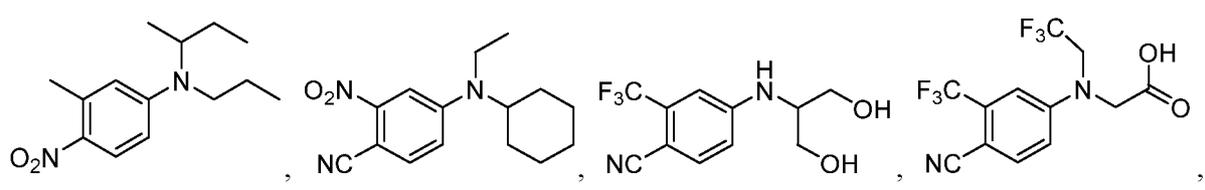
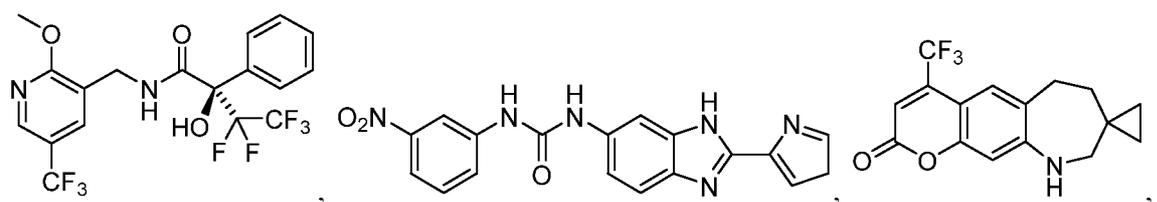


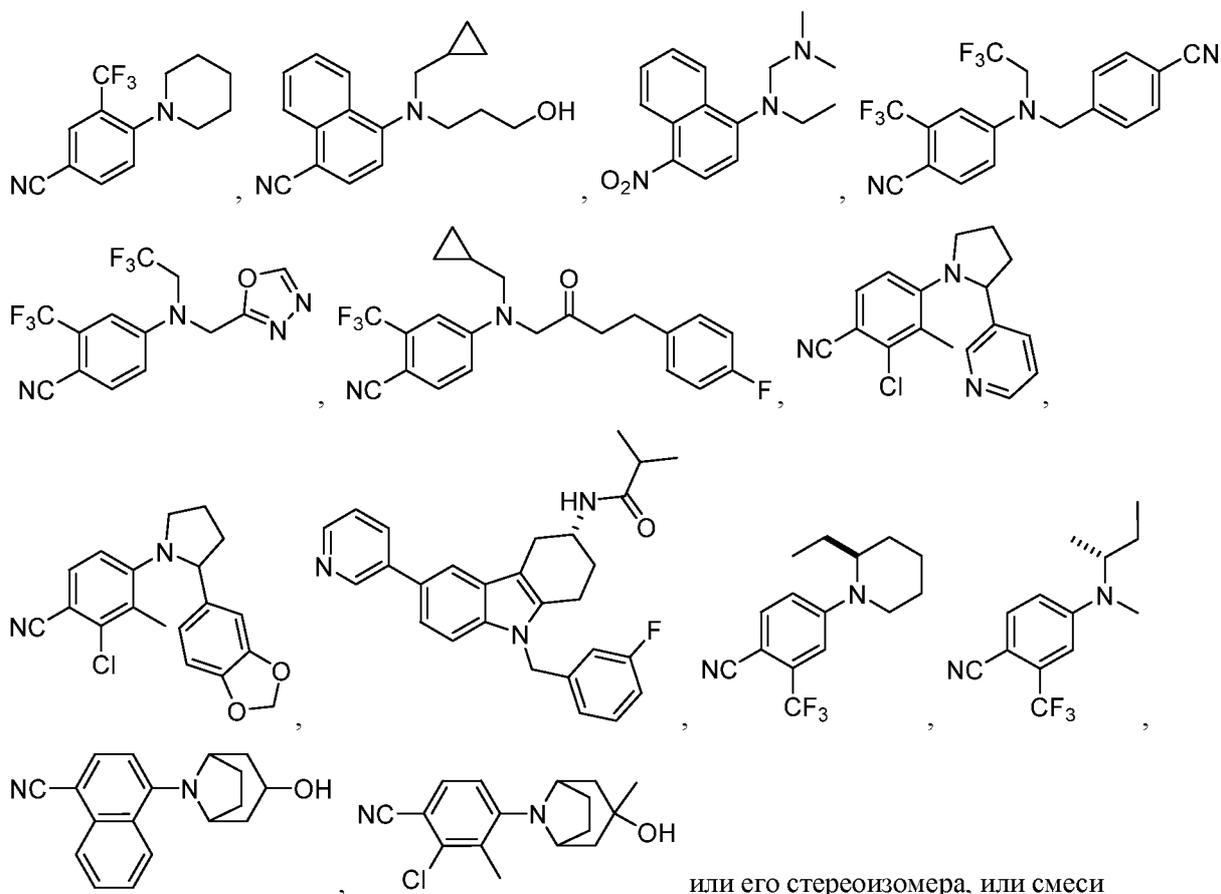
5





5





5 стереоизомеров, или аналога. В определенных вариантах реализации один атом водорода заменен ковалентной связью с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

Эти и другие селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (SARM), которые можно применять в качестве эпитопа, нацеливающего на ядерный стероидный рецептор в соединениях, описанных в данном документе, можно найти в US 6462038, US 6777427, WO2001/027086, 10 WO2004/013104, WO2004/000816, WO2004/0113309, US2006/0211756, US2006/0063819, US2005/245485, US2005/250741, US2005/277681, WO2006/060108, WO2004/041277, WO2003/034987, US2006/0148893, US2006/0142387, WO2005/000795, WO2005/085185, WO2006/133216, WO2006/044707, WO2006/124447, WO2007/002181, WO2005/108351, WO2005/115361 и 15 US2006/0160845.

В определенных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, представляет собой селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM). В определенных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, получен из анордрина, базедоксифена, брoпарестрола (Acnestrol), кломифена (Clomid), циклофенила

(Sexovid), лазофоксифена (Fablyn), ормелоксифена (Centron, Novex, Novex-DS, Sevista), оспемифена (Osphena, дезаминогидрокситоремифен), ралоксифена (Evista), тамоксифена (Nolvadex), торемифена (Fareston; 4-хлортамоксифен), аколбифена, афимоксифена (4-гидрокситамоксифен; метаболит тамоксифена), эласторанта, энкломифена ((E)-кломифен), эндоксифена (4-гидрокси-N-десметилтамоксифен; метаболит тамоксифена), зукломифена ((Z)-кломифен), базедоксифена, арзоксифена, бриланестранта, кломифеноксида (N-оксид кломифена; метаболит кломифена), дролоксифена (3-гидрокситамоксифен), этактила, фиспемифена, GW-7604 (4-гидроксиэтактил), идоксифена (пирролидино-4-иодтамоксифен), левормелоксифена ((L)-ормелоксифен), мипроксифена, нафоксидина, нитромифена (CI-628), паномифена, пипендоксифена (ERA-923), триоксифена, кеоксифена, LY117018, онапристона, фарестона (торемифина цитрат) или зиндоксифена (D-16726) или их аналоги.

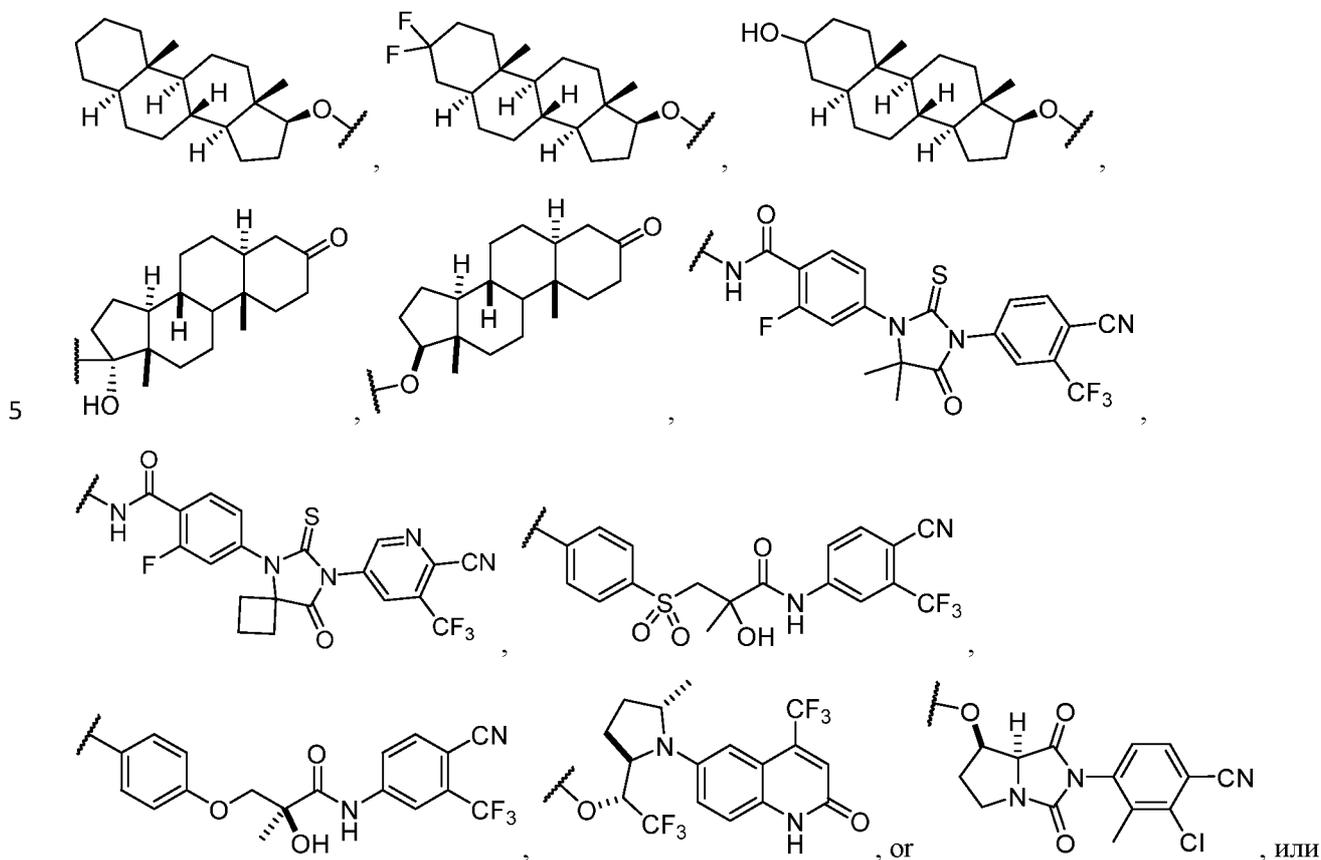
В некоторых вариантах реализации SERM структурно классифицируется как трифенилэтилен (тамоксифен, кломифен, торемифен, дролоксифен, идоксифен, оспемифен, фиспемифен, афимоксифен и т. д. или их аналог), бензотиофен (ралоксифен, арзоксифен и т. д. или их аналог), индол (базедоксифен, зиндоксифен, пипендоксифен и т. д. или его аналог), тетрагидронафталин (лазофоксифен, нафоксидин и т. д. или их аналог) или бензопиран (аколбифен, ормелоксифен, левормелоксифен и т. д., или их аналог).

В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, представляет собой селективный негативный регулятор эстрогенового рецептора (SERD). В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, получен из фулвестранта, ARN-810, GW5638, GW7604 или AZD9496.

В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, представляет собой селективный модулятор прогестеронового рецептора (SPRM). В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, получен из улипристала ацетата, асоприснила (J867), мифепристона, теллапристона (CDB-4124, Proellex, Progenta) или их аналога.

В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор, получен из эстрогена, эстетрола, эстриола, эстрона, прогестерона, энобосарма, бикалутамида, апалутамида, тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола, флутамида, нилалутамида, энзалутамида, тамоксифена, торемифена, ралоксифена, базедоксифена, оспемифена, мегестрола ацетата, эстрамустина, абиратерона, LGD-2941, BMS-564929, остарина или их аналога.

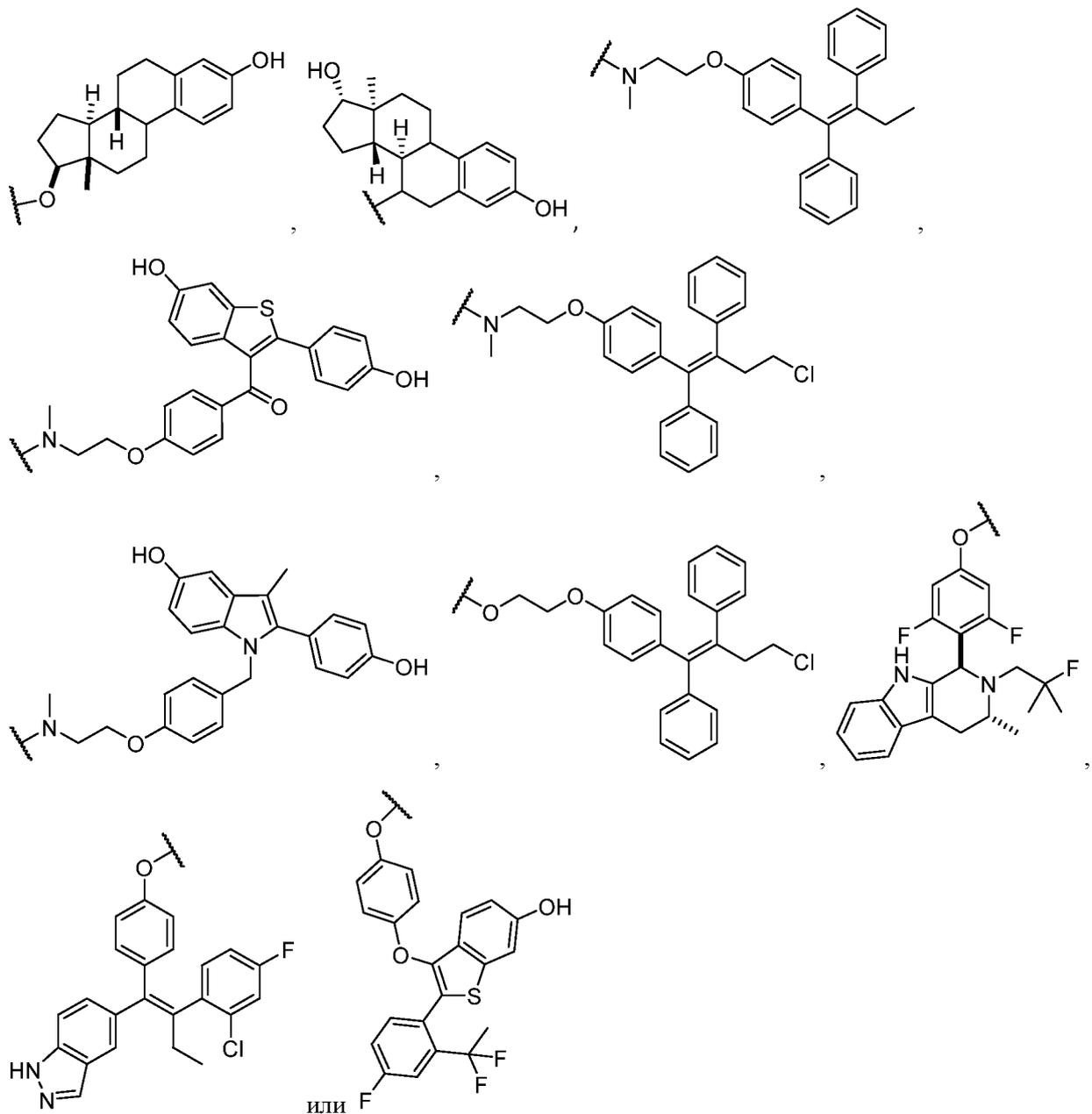
В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор (т.е. В или R<sup>16</sup>) соединения, описанного в данном документе, представляет собой эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, и включает:



его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, или аналог, где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

10

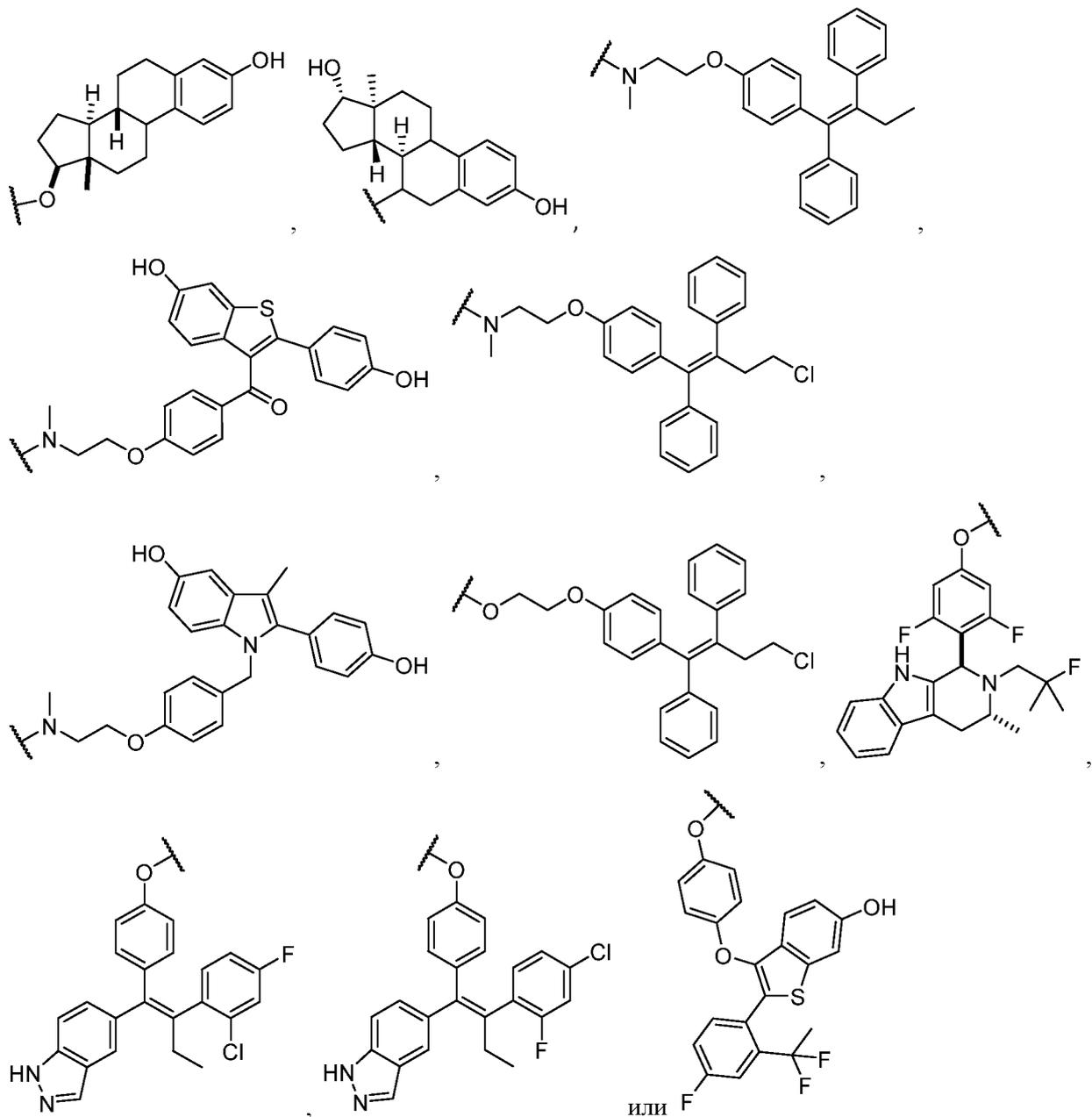
В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор (т.е. В или R<sup>16</sup>) соединения, описанного в данном документе, представляет собой эпитоп, нацеливающий на эстрогеновый рецептор, и включает:



5 или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, или аналог, где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через связывающий фрагмент (т. е. L или L<sup>1</sup>).

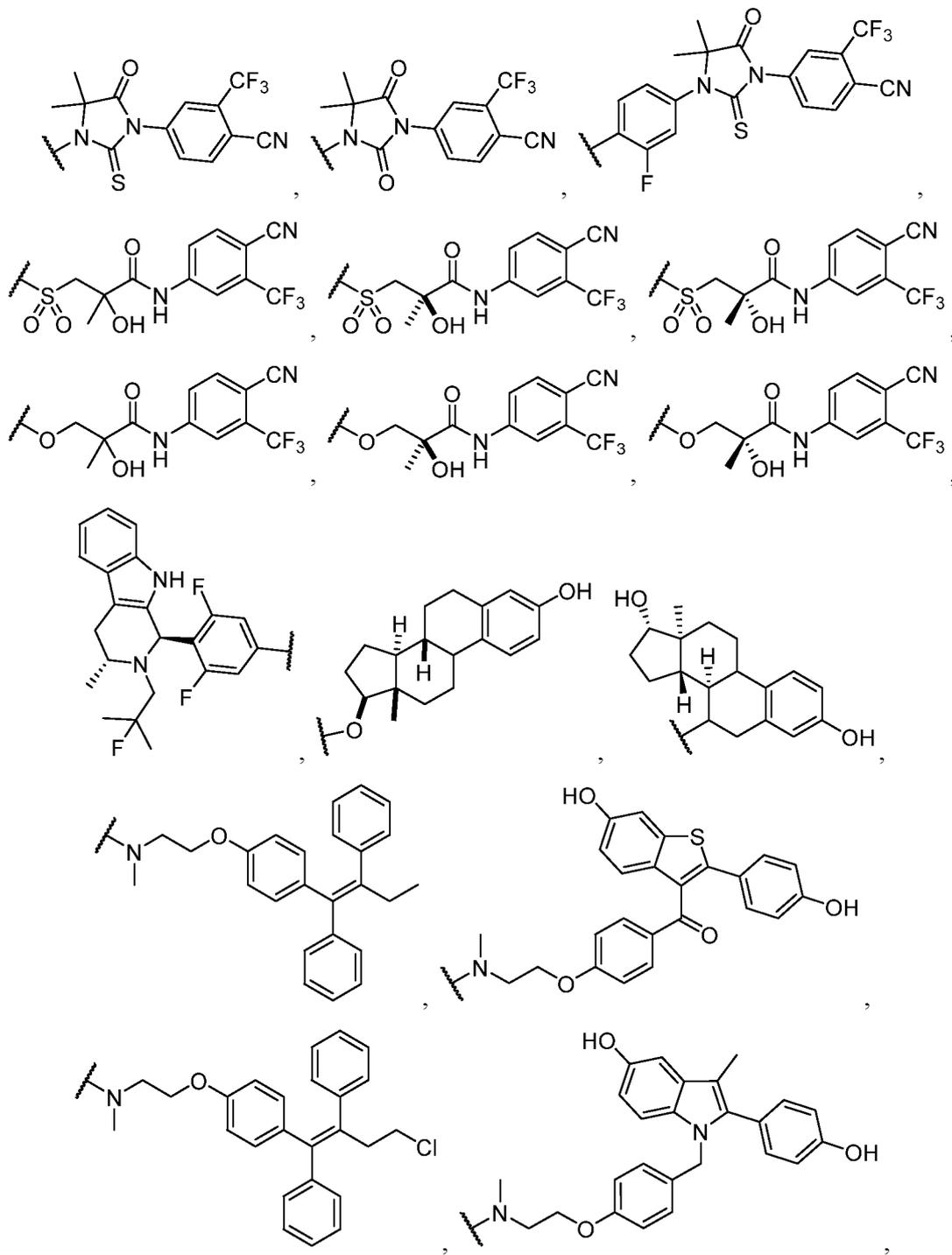
В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор (т.е. В или R<sup>16</sup>) соединения, описанного в данном документе, представляет собой эпитоп, нацеливающий на эстрогеновый рецептор, и включает:

10

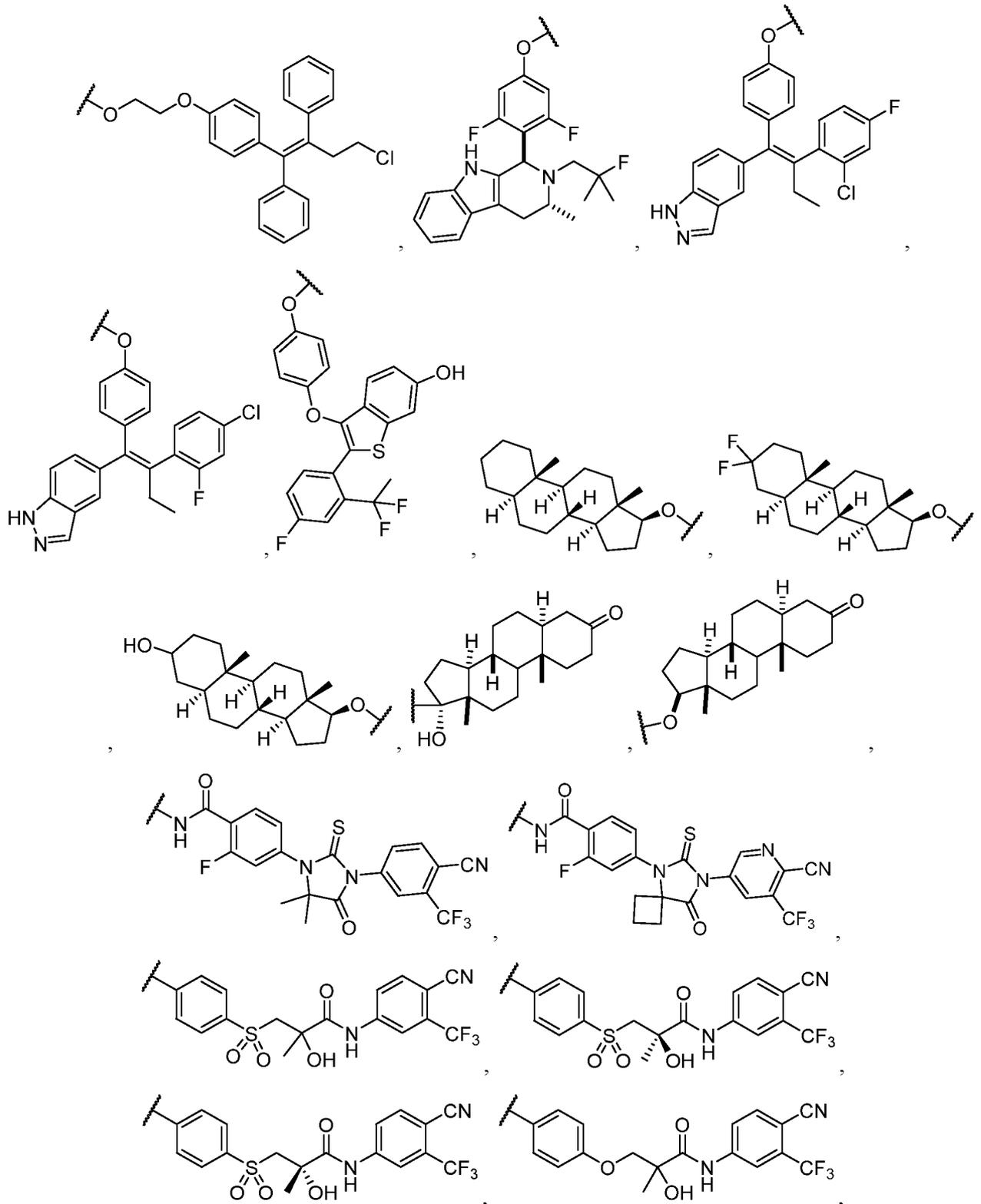


5 или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, или аналог, где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через связывающий фрагмент (т.е. L или L<sup>1</sup>).

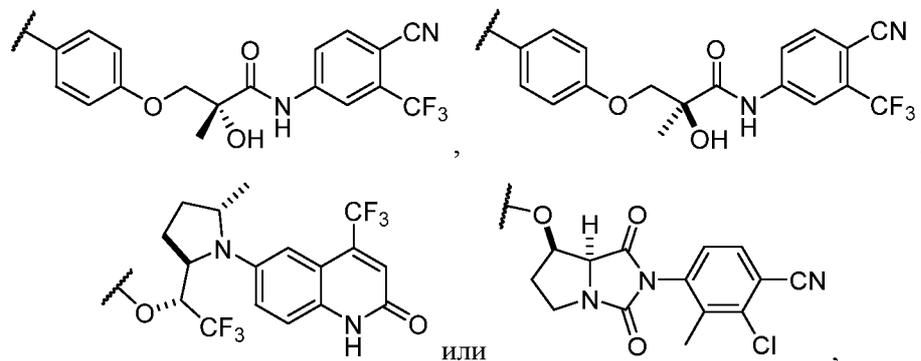
В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор (т.е. B или R<sup>16</sup>) соединения, описанного в данном документе, представляет собой:



5

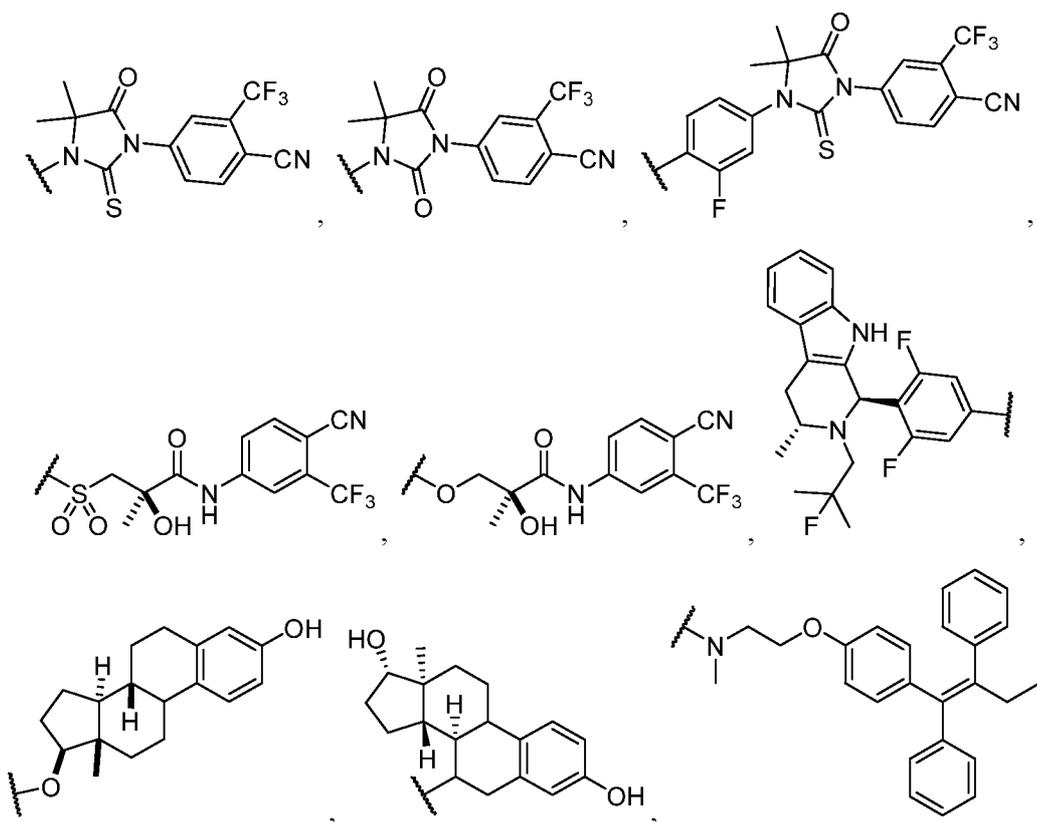


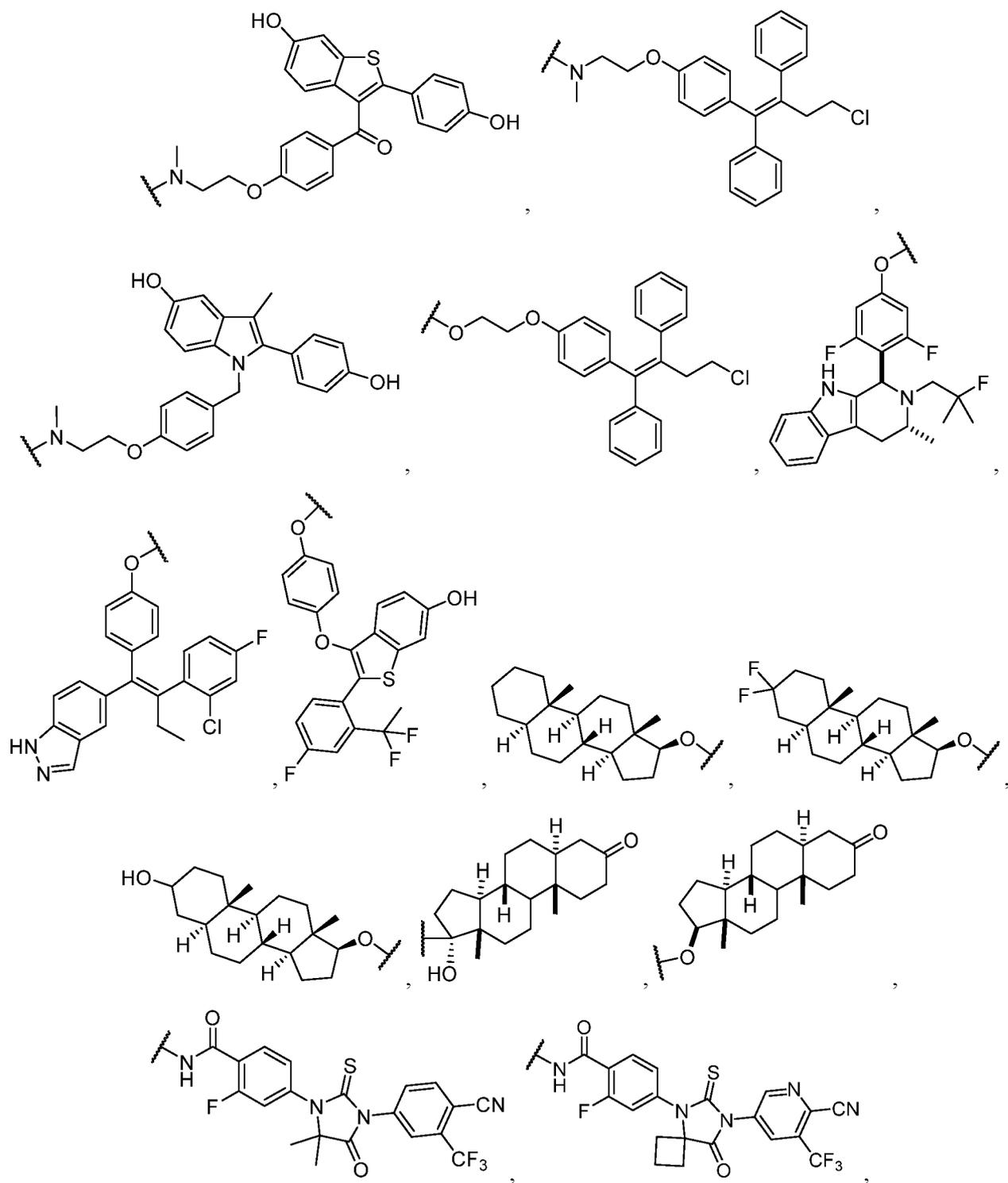
5

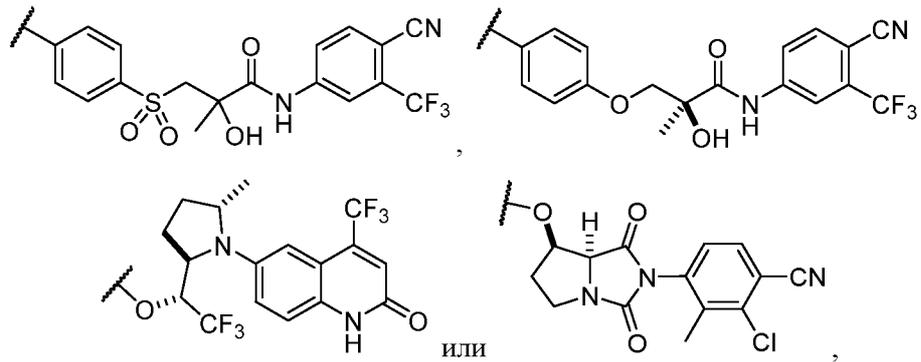


где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой (A), необязательно через связывающий фрагмент.

5 В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор (т.е. В или R<sup>16</sup>) соединения, описанного в данном документе, представляет собой:

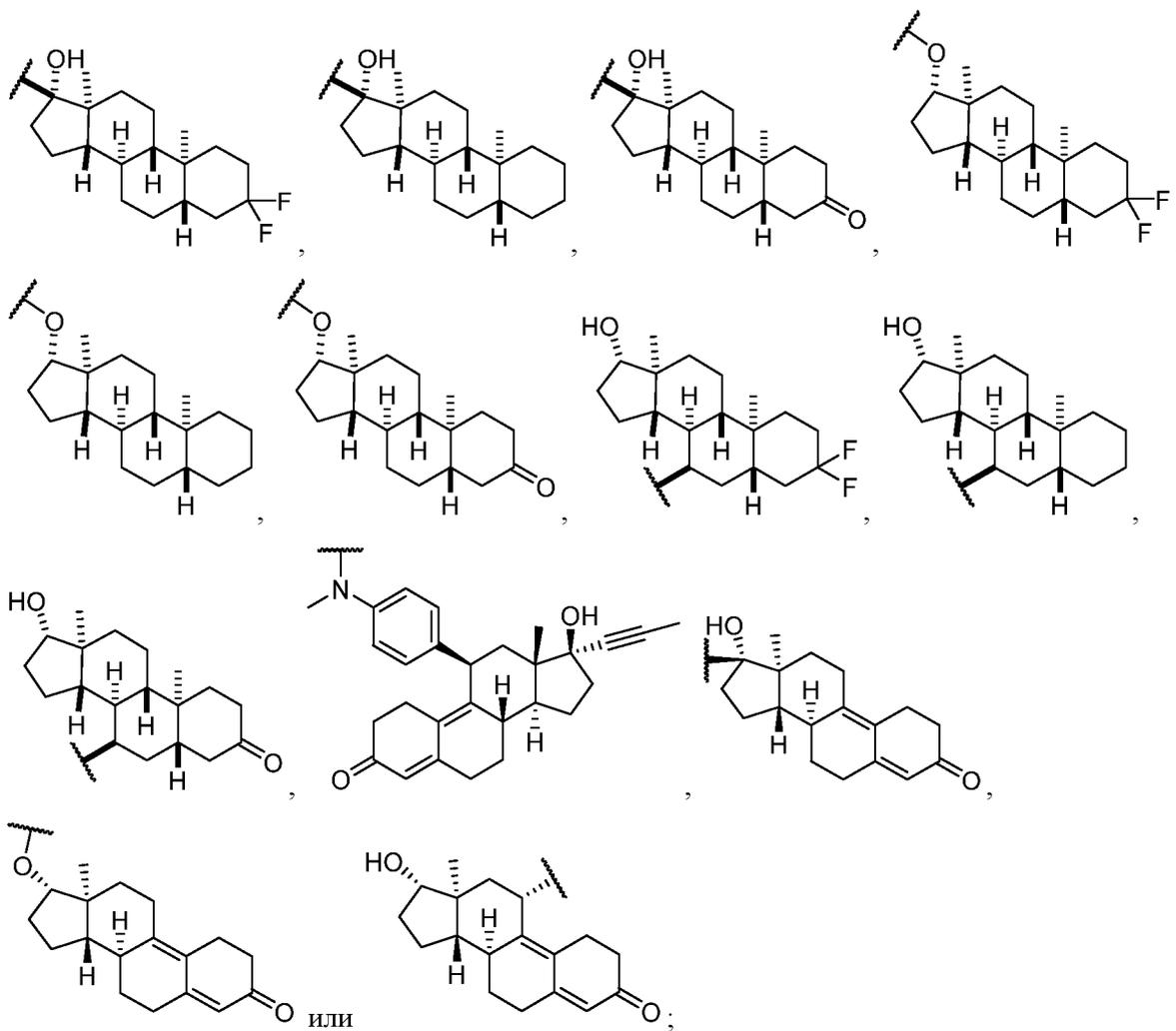






где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой (A), необязательно через связывающий фрагмент.

5 В конкретных вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор (т.е. В или R<sup>16</sup>) соединения, описанного в данном документе, представляет собой:

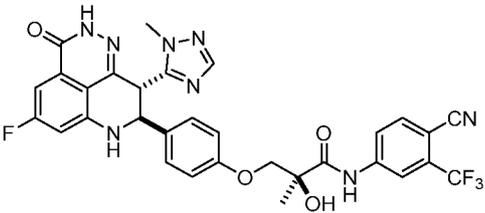
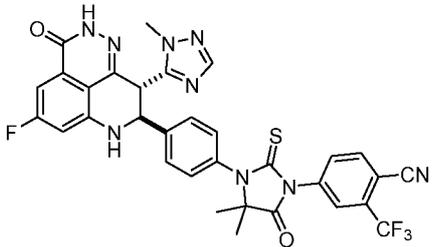
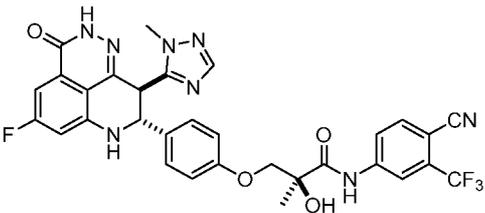
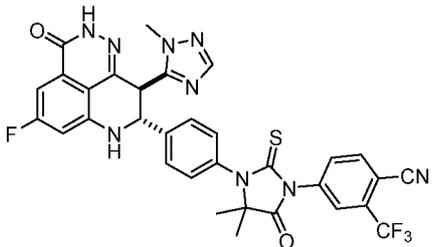


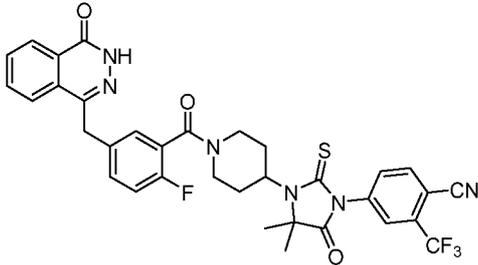
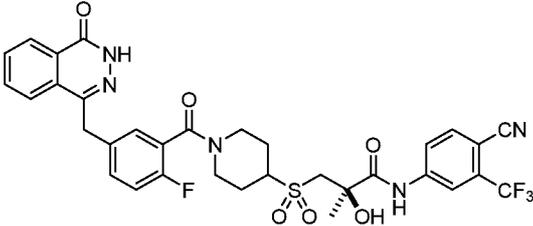
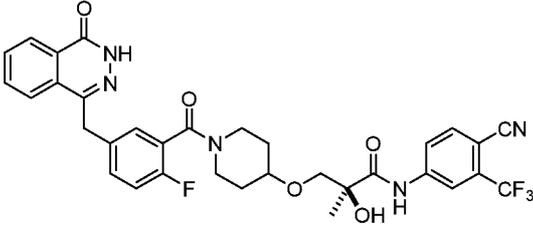
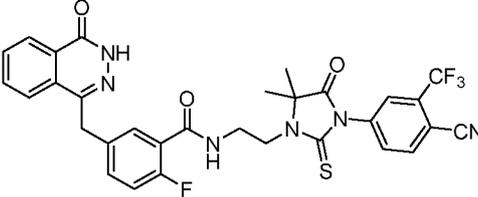
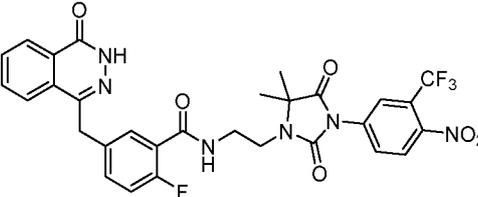
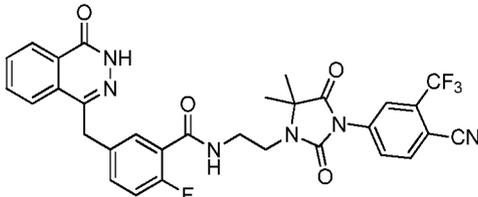
где волнистая линия указывает на ковалентную связь с ядерной полезной нагрузкой (A), необязательно через связывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, не является или не содержит пептид, белок, наночастицу или антитело.

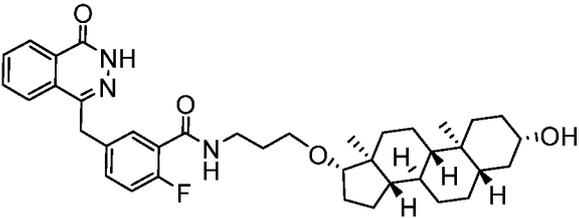
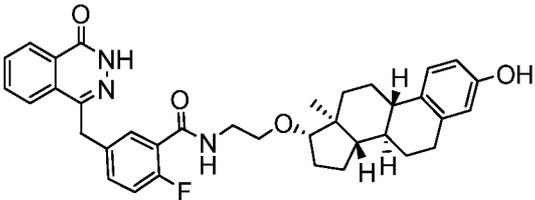
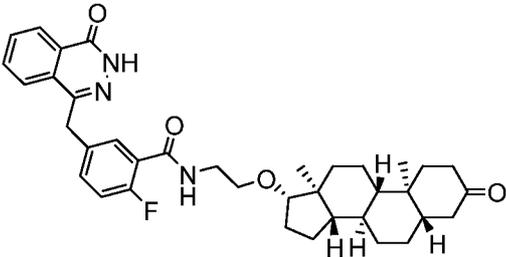
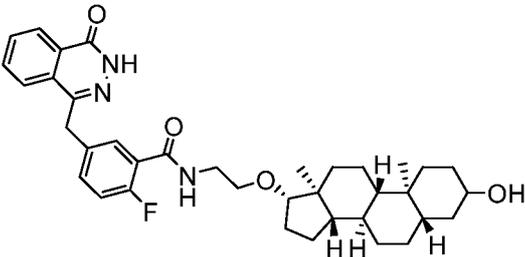
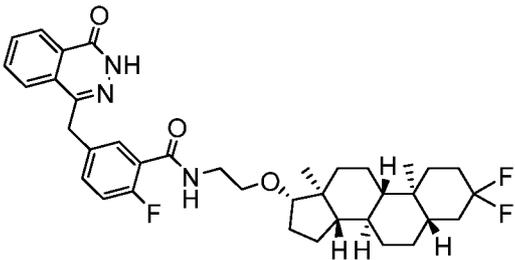
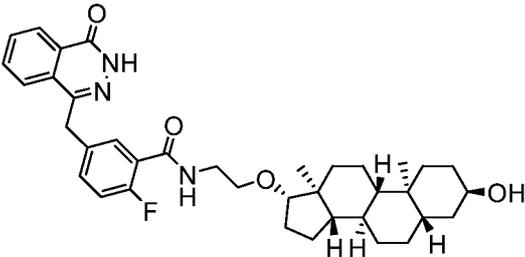
- 5 Примеры соединений, предложенных в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, соединение, проиллюстрированное в Таблицах 1A и 1B, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль.

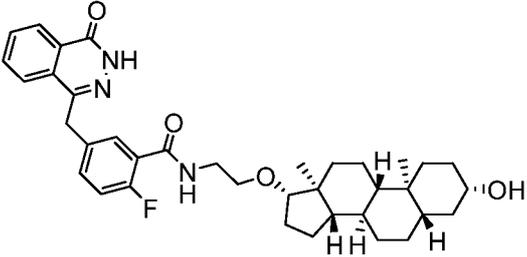
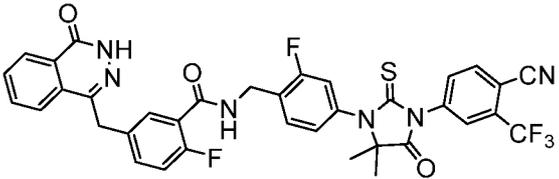
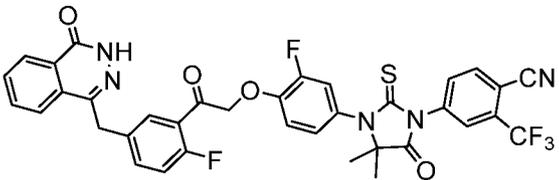
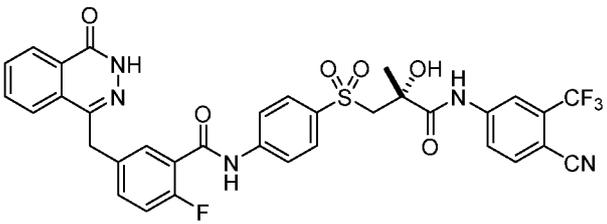
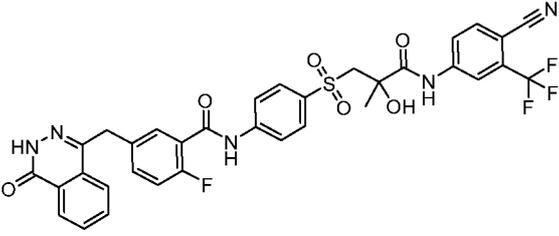
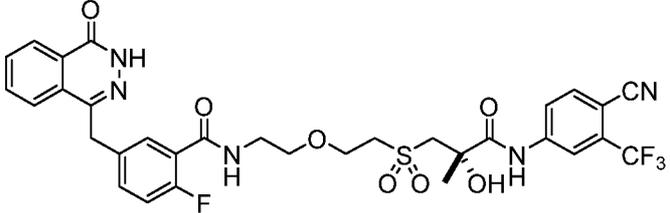
Таблица 1A

№ соединения	Структура
1.1a	
1.2a	
1.1b	
1.2b	

№ соединения	Структура
1.3	
1.4	
1.5	
1.6	
1.7	
1.8	

№ соединения	Структура
1.9a	
1.9b	
1.10	
1.11	
1.12	
1.13	

№ соединения	Структура
1.14	
1.15	
1.16	
1.17	
1.18	
1.19	

№ соединения	Структура
1.20	
1.21	
1.22	
1.23a	
1.23b	
1.24a	

№ соединения	Структура
1.24b	
1.43	
1.44a	
1.44b	
2.46	
2.47a	

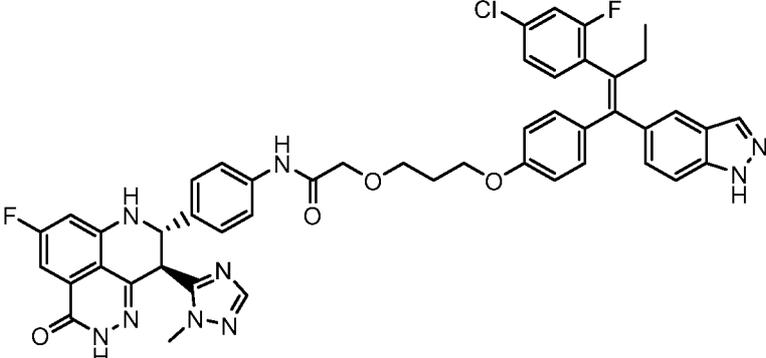
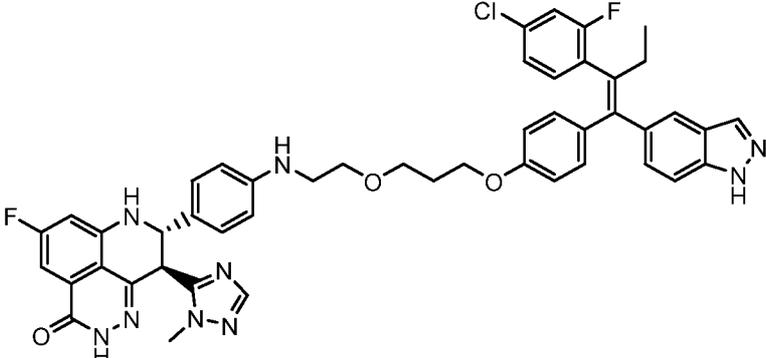
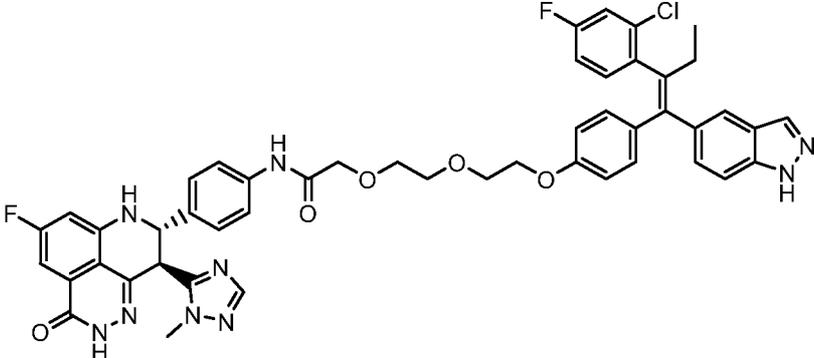
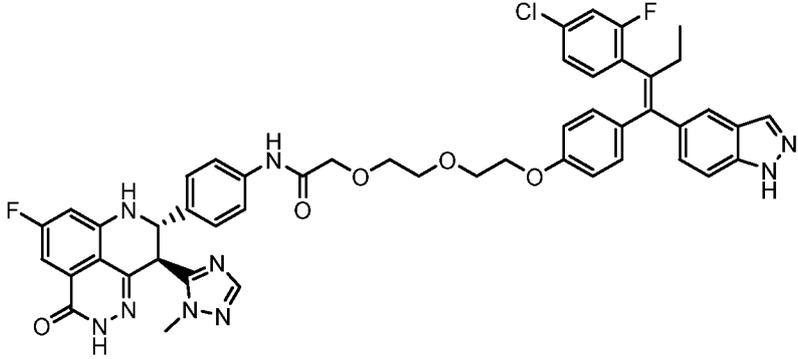
№ соединения	Структура
2.47b	
2.48	
2.49	
2.50	
2.51	

№ соединения	Структура
2.52	
2.53	
2.54	
2.55	
2.56	

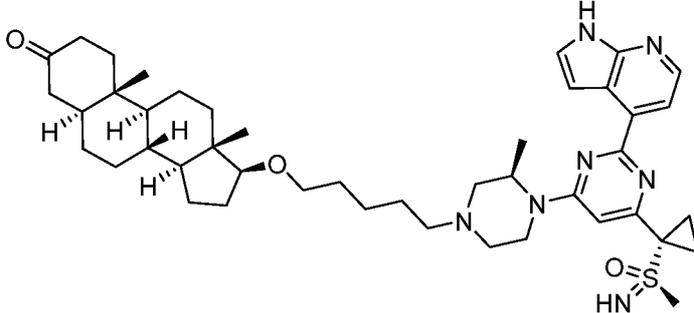
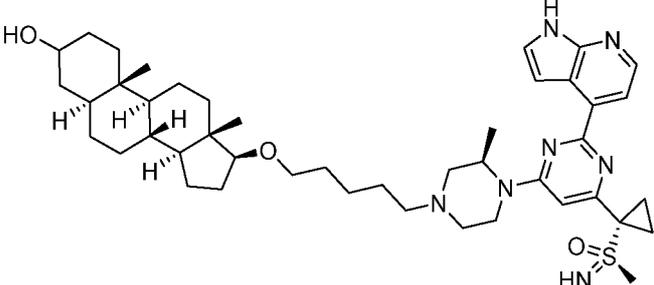
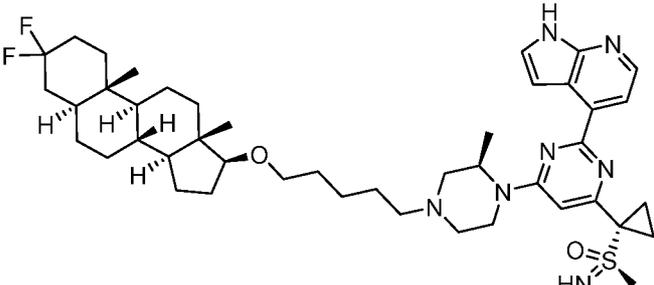
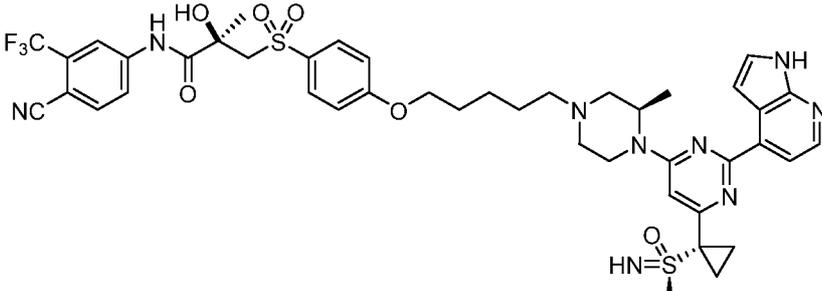
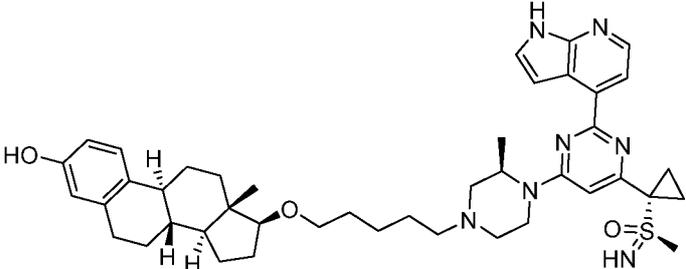
№ соединения	Структура
2.57	
2.58	
2.59	
2.60	
2.61	
2.62	

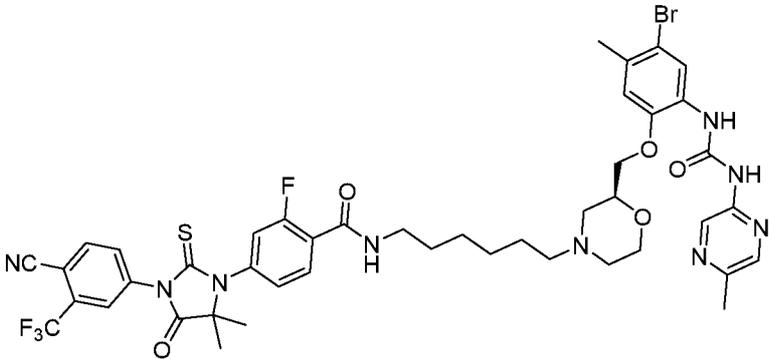
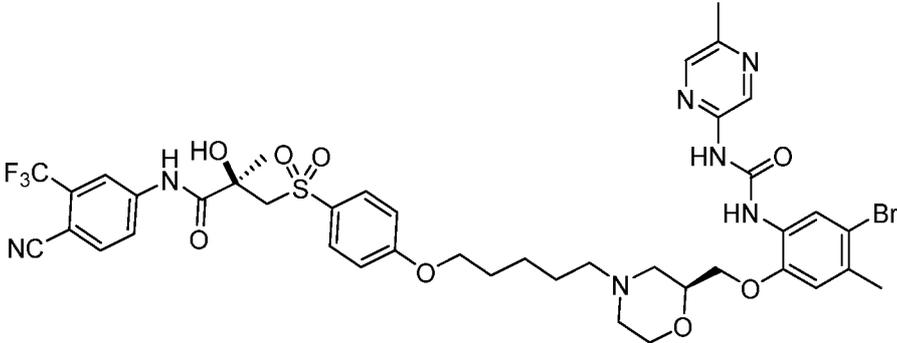
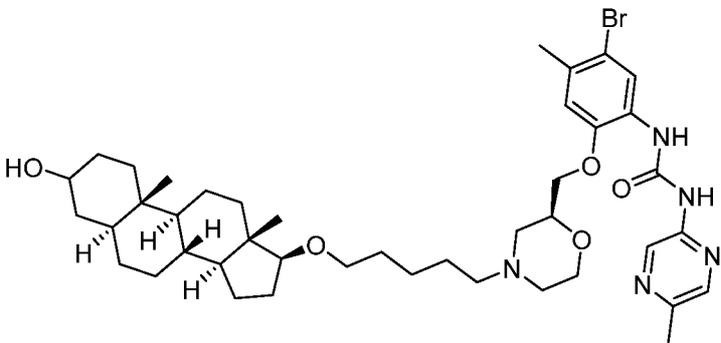
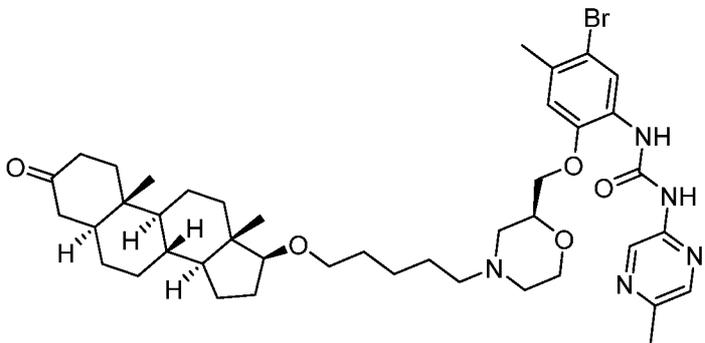
№ соединения	Структура
2.63	
2.64	
2.65	
2.66	
2.67	
2.68	

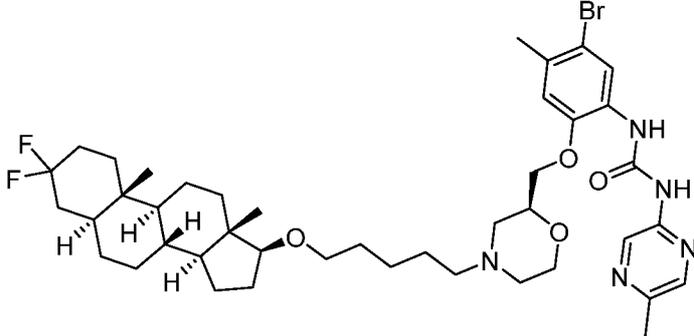
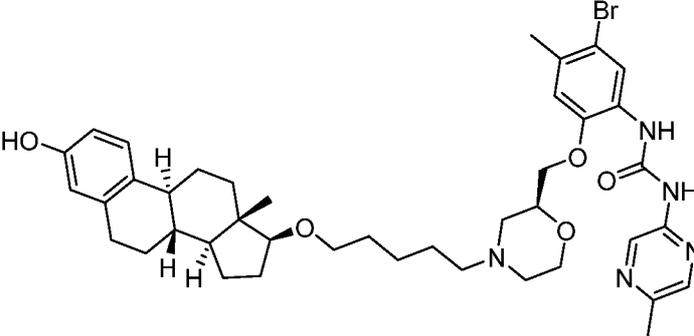
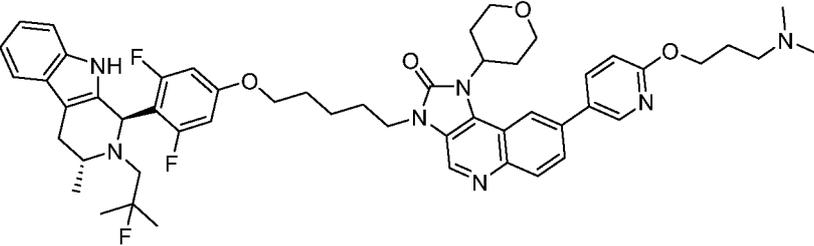
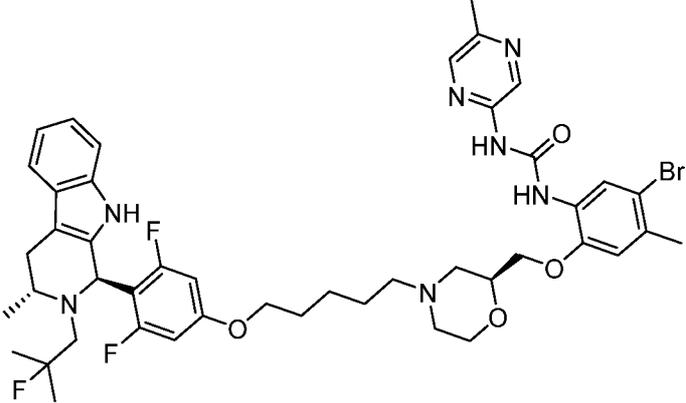
№ соединения	Структура
2.69	
2.70	
2.71	
2.72	

№ соединения	Структура
2.73	
2.74	
2.75	
2.76	

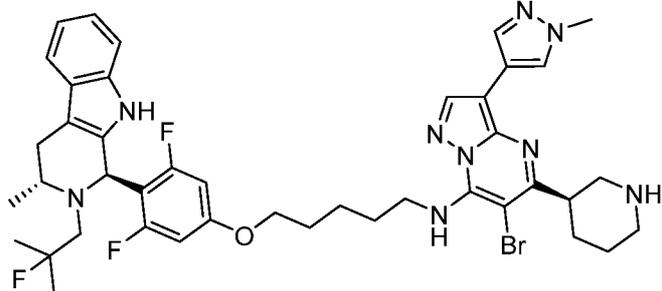
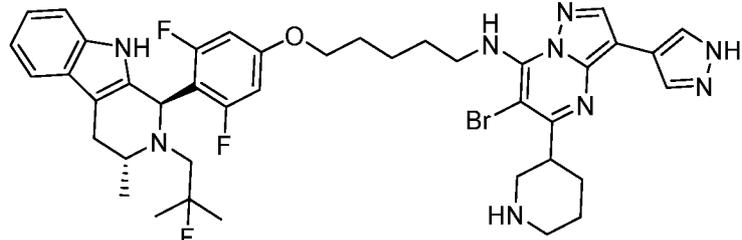
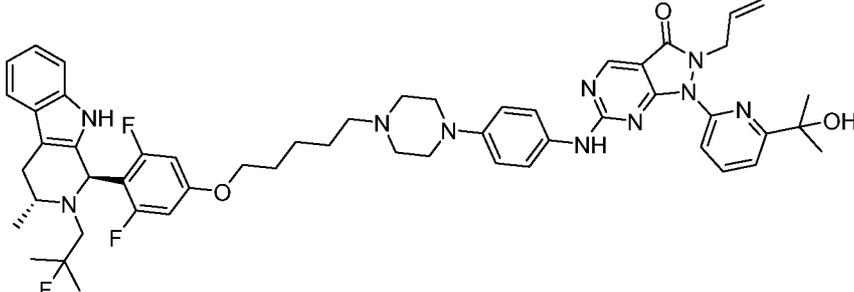
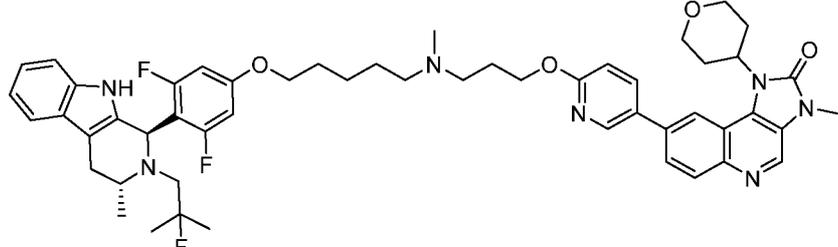
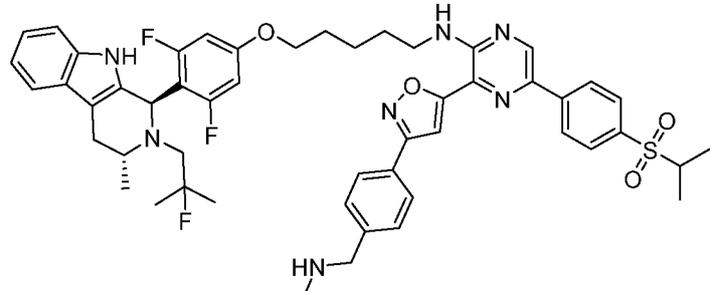
№ соединения	Структура
2.77	
2.78	
2.79	
3.23	

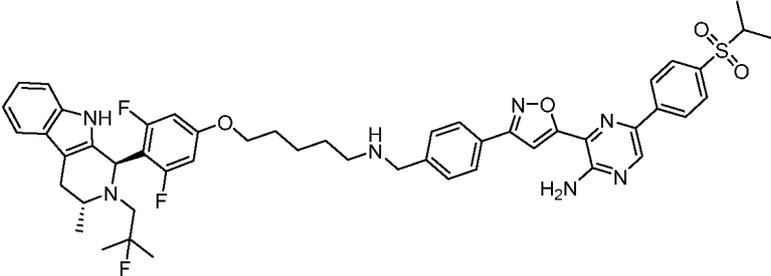
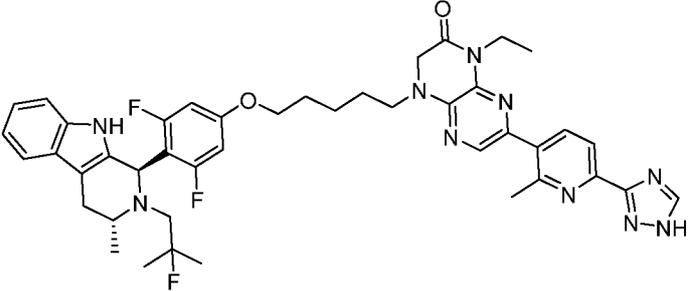
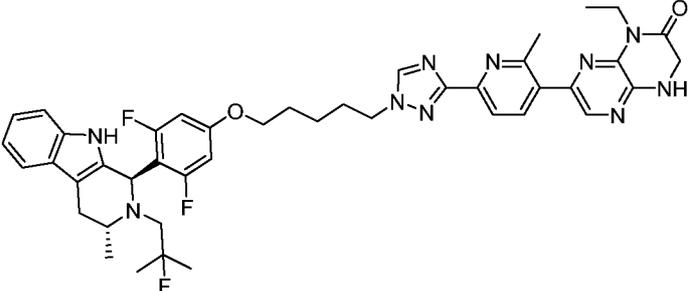
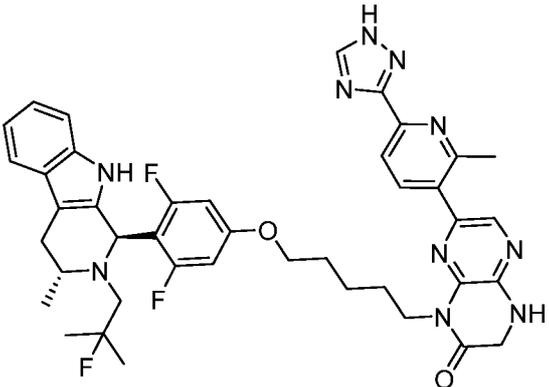
№ соединения	Структура
3.24	
3.25	
3.26	
3.28	
3.30	

№ соединения	Структура
3.55	
3.56	
3.57	
3.58	

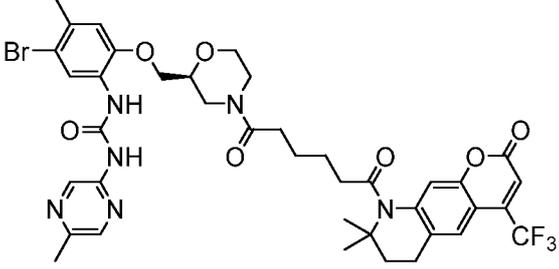
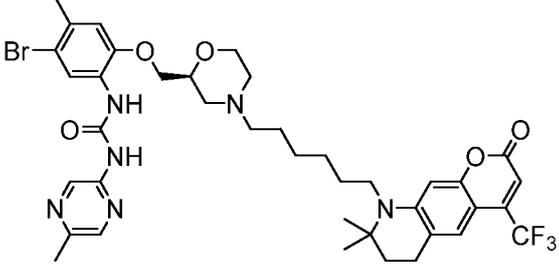
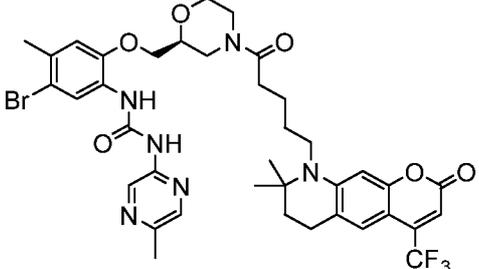
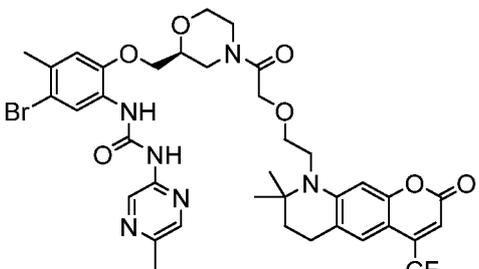
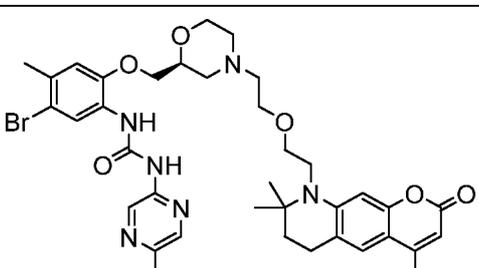
№ соединения	Структура
3.59	
3.60	
3.79	
3.80	

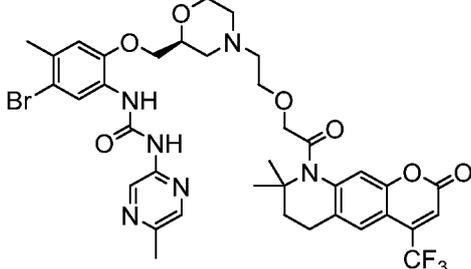
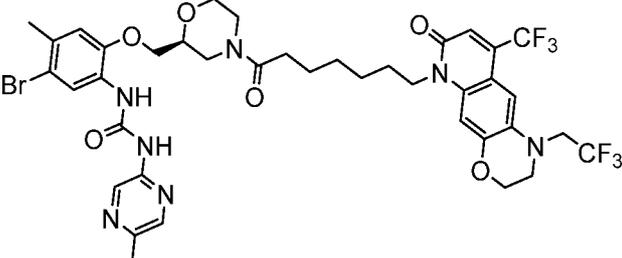
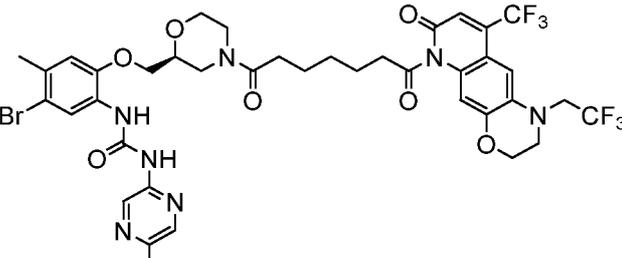
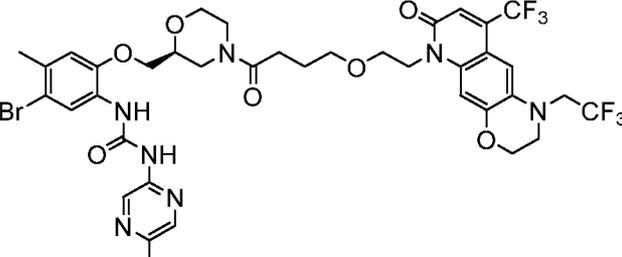
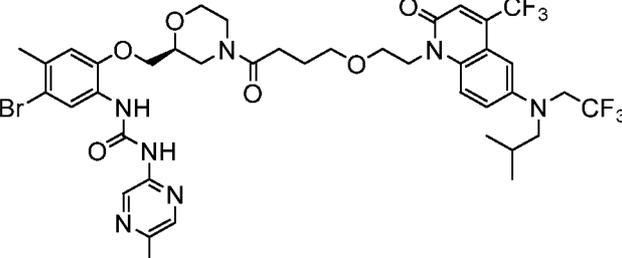
№ соединения	Структура
3.81a	
3.81b	
3.82a	
3.82b	

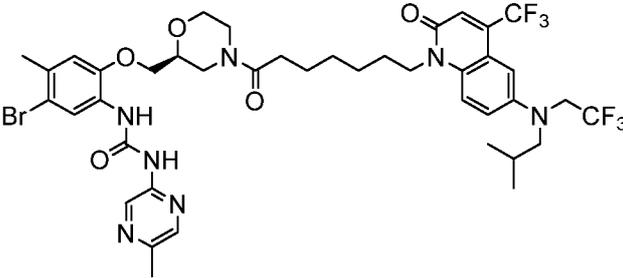
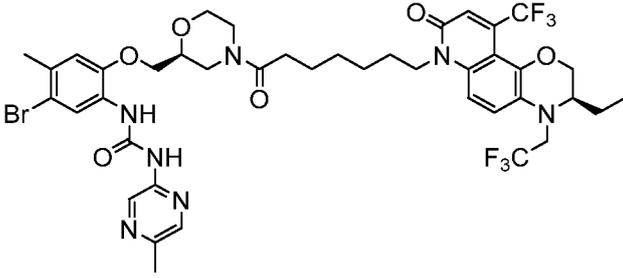
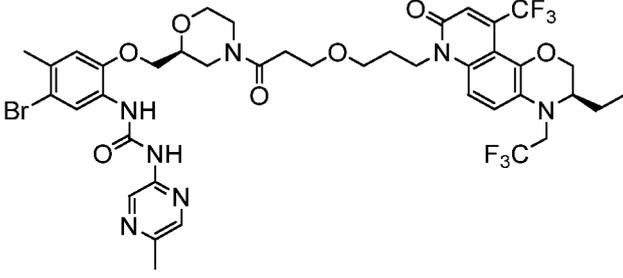
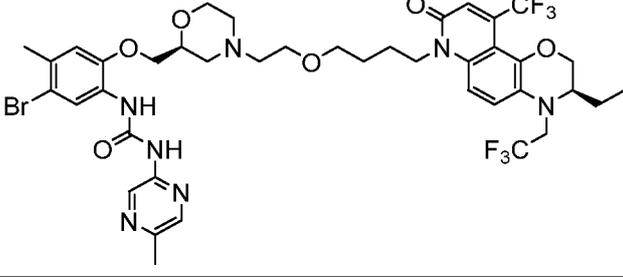
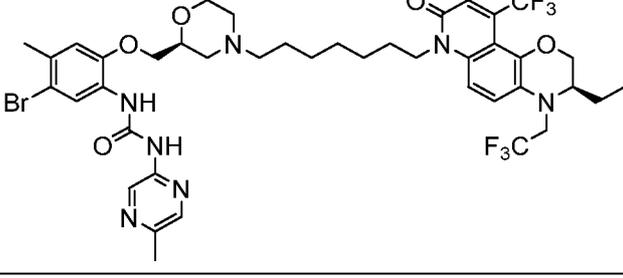
№ соединения	Структура
3.83a	 <p>Chemical structure of compound 3.83a: A complex molecule featuring a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. The nitrogen atom is substituted with a tert-butyl group and a methyl group. The 2-position is fused to a benzene ring. The 3-position is substituted with a 2,6-difluorophenyl group. A hexyl chain is attached to the 3-position, which is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted with a methyl group, a bromine atom, and a piperidine ring.</p>
3.83b	 <p>Chemical structure of compound 3.83b: Similar to 3.83a, but the triazole ring is substituted with a bromine atom and a 1H-imidazole ring instead of a piperidine ring.</p>
3.84	 <p>Chemical structure of compound 3.84: Similar to 3.83a, but the hexyl chain is linked to a piperazine ring, which is further connected to a 4-aminophenyl group. The amine group is substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a vinyl group and a 2-hydroxypropan-2-yl group.</p>
3.91	 <p>Chemical structure of compound 3.91: Similar to 3.83a, but the hexyl chain is linked to a tertiary amine (N-methyl), which is further connected to a 4-pyridyl group. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a methyl group.</p>
3.92	 <p>Chemical structure of compound 3.92: Similar to 3.83a, but the hexyl chain is linked to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted with a 4-(aminomethyl)phenyl group and a 4-(isopropylsulfonyl)phenyl group.</p>

№ соединения	Структура
3.93	
3.94	
3.95	
3.96	

№ соединения	Структура
3.97	
3.98	
3.99	
3.100	
3.101	

№ соединения	Структура
3.102	
3.103	
3.104	
3.105	
3.106	

№ соединения	Структура
3.107	
3.108	
3.109	
3.110	
3.111	

№ соединения	Структура
3.112	
3.113	
3.114	
3.115	
3.116	

№ соединения	Структура
3.117	
3.118	
3.119	
3.120	
3.121	

№ соединения	Структура
3.122	
3.123	
3.124a	
3.124b	

№ соединения	Структура
3.125a	
3.125b	
3.126a	
3.126b	

№ соединения	Структура
3.127a	
3.127b	
3.128a	
3.128b	

№ соединения	Структура
3.129a	
3.129b	
3.130a	
3.130b	
3.131a	

№ соединения	Структура
3.131b	
3.132a	
3.132b	
3.133	
3.134	

№ соединения	Структура
3.135	
3.136	
3.137	
3.138	
3.139	

№ соединения	Структура
3.140	
3.141	
3.142	
3.143	
3.144	

№ соединения	Структура
3.145	
3.146	
3.147	
3.148	

№ соединения	Структура
3.149	
3.150	
3.151	
3.152	

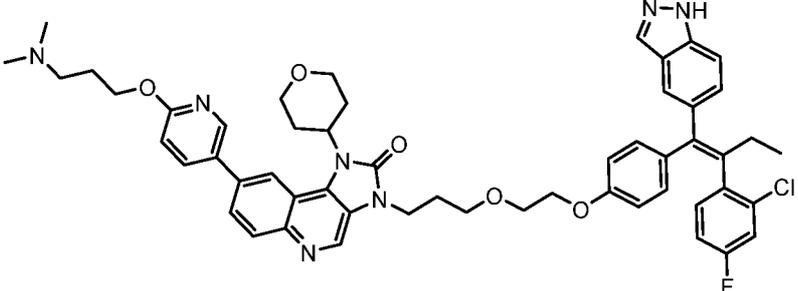
№ соединения	Структура
3.153	
3.154	
3.155	
3.156	

№ соединения	Структура
3.157	
3.158	
3.159	
3.160	

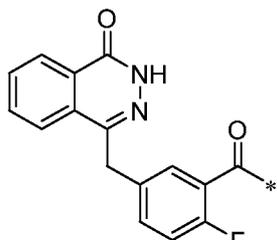
№ соединения	Структура
3.161	
3.162	
3.163	
3.164	

№ соединения	Структура
3.165	
3.166	
3.167	

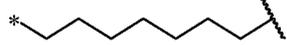
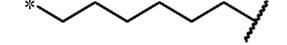
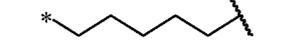
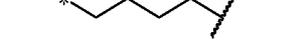
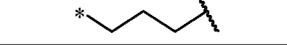
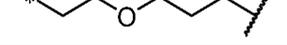
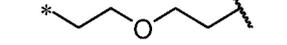
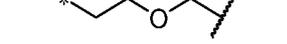
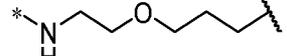
№ соединения	Структура
3.168	
3.169	
3.170	
3.171	

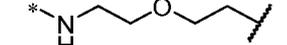
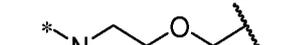
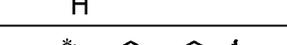
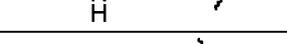
№ соединения	Структура
3.172	

В данном изобретении предложены соединения, представленные в Таблице 1В, формулы А2- L-В, или их стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где:

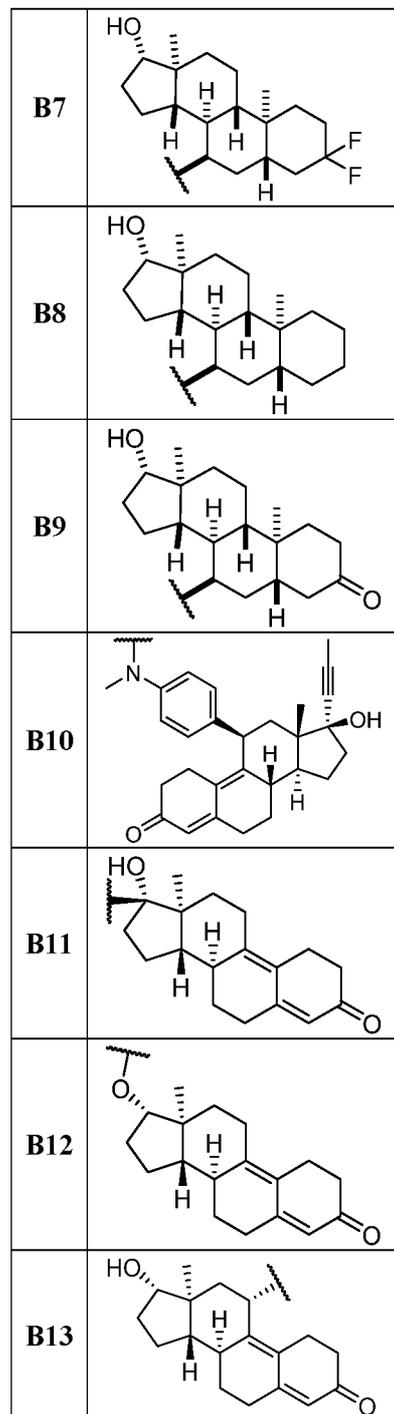
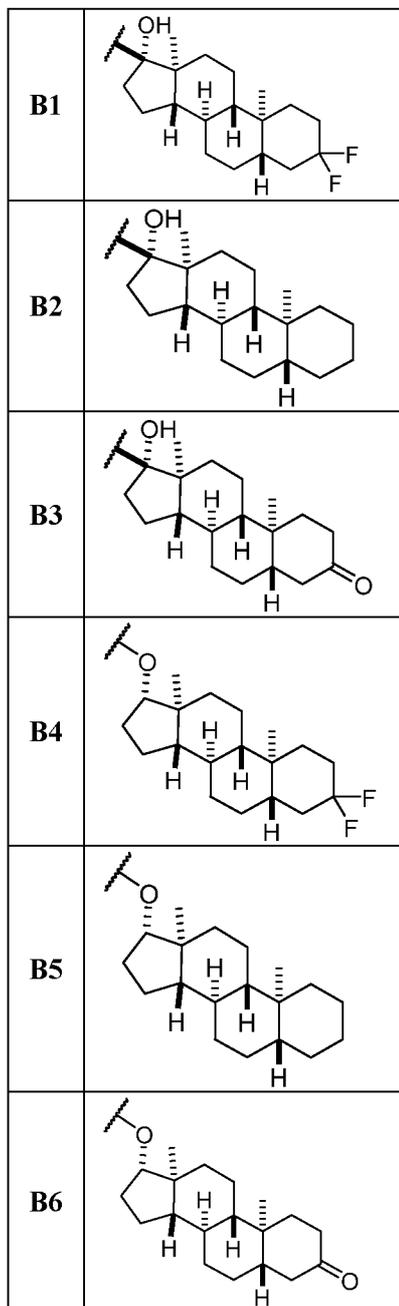


5 А2 представляет собой  
L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L15, L16, L17, L18, L19, L35, L36, L37, и L38 представляют собой:

L1	
L2	
L3	
L4	
L5	
L6	
L7	
L8	
L9	
L15	

L16	
L17	
L18	
L19	
L35	
L36	
L37	
L38	

B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, и B13 представляют собой:



и дополнительно где "\*" в каждом из A2 и в каждом из L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L15, L16, L17, L18, L19, L35, L36, L37 и L38 обозначает ковалентную связь между ними, и волнистая линия

в каждом из L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L15, L16, L17, L18, L19, L35, L36, L37 и L38 и каждом из B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12 и B13 обозначает ковалентную связь между ними:

**Таблица 1В**

<b>№ соединения</b>	<b>Структура формулы:</b>
4.1	A2-L1-B1
4.2	A2-L1-B2
4.3	A2-L1-B3
4.4	A2-L1-B4
4.5	A2-L1-B5
4.6	A2-L1-B6
4.7	A2-L1-B7
4.8	A2-L1-B8
4.9	A2-L1-B9
4.10	A2-L1-B10
4.11	A2-L1-B11
4.12	A2-L1-B12
4.13	A2-L1-B13
4.14	A2-L2-B1
4.15	A2-L2-B2
4.16	A2-L2-B3
4.17	A2-L2-B4
4.18	A2-L2-B5
4.19	A2-L2-B6
4.20	A2-L2-B7
4.21	A2-L2-B8

<b>№ соединения</b>	<b>Структура формулы:</b>
4.22	A2-L2-B9
4.23	A2-L2-B10
4.24	A2-L2-B11
4.25	A2-L2-B12
4.26	A2-L2-B13
4.27	A2-L3-B1
4.28	A2-L3-B2
4.29	A2-L3-B3
4.30	A2-L3-B4
4.31	A2-L3-B5
4.32	A2-L3-B6
4.33	A2-L3-B7
4.34	A2-L3-B8
4.35	A2-L3-B9
4.36	A2-L3-B10
4.37	A2-L3-B11
4.38	A2-L3-B12
4.39	A2-L3-B13
4.40	A2-L4-B1
4.41	A2-L4-B2
4.42	A2-L4-B3

№ соединения	Структура формулы:
4.43	A2-L4-B4
4.44	A2-L4-B5
4.45	A2-L4-B6
4.46	A2-L4-B7
4.47	A2-L4-B8
4.48	A2-L4-B9
4.49	A2-L4-B10
4.50	A2-L4-B11
4.51	A2-L4-B12
4.52	A2-L4-B13
4.53	A2-L5-B1
4.54	A2-L5-B2
4.55	A2-L5-B3
4.56	A2-L5-B4
4.57	A2-L5-B5
4.58	A2-L5-B6
4.59	A2-L5-B7
4.60	A2-L5-B8
4.61	A2-L5-B9
4.62	A2-L5-B10
4.63	A2-L5-B11
4.64	A2-L5-B12
4.65	A2-L5-B13
4.66	A2-L6-B1

№ соединения	Структура формулы:
4.67	A2-L6-B2
4.68	A2-L6-B3
4.69	A2-L6-B4
4.70	A2-L6-B5
4.71	A2-L6-B6
4.72	A2-L6-B7
4.73	A2-L6-B8
4.74	A2-L6-B9
4.75	A2-L6-B10
4.76	A2-L6-B11
4.77	A2-L6-B12
4.78	A2-L6-B13
4.79	A2-L7-B1
4.80	A2-L7-B2
4.81	A2-L7-B3
4.82	A2-L7-B4
4.83	A2-L7-B5
4.84	A2-L7-B6
4.85	A2-L7-B7
4.86	A2-L7-B8
4.87	A2-L7-B9
4.88	A2-L7-B10
4.89	A2-L7-B11
4.90	A2-L7-B12

№ соединения	Структура формулы:
4.91	A2-L7-B13
4.92	A2-L8-B1
4.93	A2-L8-B2
4.94	A2-L8-B3
4.95	A2-L8-B4
4.96	A2-L8-B5
4.97	A2-L8-B6
4.98	A2-L8-B7
4.99	A2-L8-B8
4.100	A2-L8-B9
4.101	A2-L8-B10
4.102	A2-L8-B11
4.103	A2-L8-B12
4.104	A2-L8-B13
4.105	A2-L9-B1
4.106	A2-L9-B2
4.107	A2-L9-B3
4.108	A2-L9-B7
4.109	A2-L9-B8
4.110	A2-L9-B9
4.111	A2-L9-B11
4.112	A2-L9-B13
4.113	A2-L15-B1
4.114	A2-L15-B2

№ соединения	Структура формулы:
4.115	A2-L15-B3
4.116	A2-L15-B4
4.117	A2-L15-B5
4.118	A2-L15-B6
4.119	A2-L15-B7
4.120	A2-L15-B8
4.121	A2-L15-B9
4.122	A2-L15-B10
4.123	A2-L15-B11
4.124	A2-L15-B12
4.125	A2-L15-B13
4.126	A2-L16-B1
4.127	A2-L16-B2
4.128	A2-L16-B3
4.129	A2-L16-B4
4.130	A2-L16-B5
4.131	A2-L16-B6
4.132	A2-L16-B7
4.133	A2-L16-B8
4.134	A2-L16-B9
4.135	A2-L16-B10
4.136	A2-L16-B11
4.137	A2-L16-B12
4.138	A2-L16-B13

№ соединения	Структура формулы:
4.139	A2-L17-B1
4.140	A2-L17-B2
4.141	A2-L17-B3
4.142	A2-L17-B7
4.143	A2-L17-B8
4.144	A2-L17-B9
4.145	A2-L17-B11
4.146	A2-L17-B13
4.147	A2-L18-B1
4.148	A2-L18-B2
4.149	A2-L18-B3
4.150	A2-L18-B4
4.151	A2-L18-B5
4.152	A2-L18-B6
4.153	A2-L18-B7
4.154	A2-L18-B8
4.155	A2-L18-B9
4.156	A2-L18-B10
4.157	A2-L18-B11
4.158	A2-L18-B12
4.159	A2-L18-B13
4.160	A2-L19-B1
4.161	A2-L19-B2
4.162	A2-L19-B3

№ соединения	Структура формулы:
4.163	A2-L19-B4
4.164	A2-L19-B5
4.165	A2-L19-B6
4.166	A2-L19-B7
4.167	A2-L19-B8
4.168	A2-L19-B9
4.169	A2-L19-B10
4.170	A2-L19-B11
4.171	A2-L19-B12
4.172	A2-L19-B13
4.173	A2-L35-B1
4.174	A2-L35-B2
4.175	A2-L35-B3
4.176	A2-L35-B4
4.177	A2-L35-B5
4.178	A2-L35-B6
4.179	A2-L35-B7
4.180	A2-L35-B8
4.181	A2-L35-B9
4.182	A2-L35-B10
4.183	A2-L35-B11
4.184	A2-L35-B12
4.185	A2-L35-B13
4.186	A2-L36-B1

№ соединения	Структура формулы:
4.187	A2-L36-B2
4.188	A2-L36-B3
4.189	A2-L36-B4
4.190	A2-L36-B5
4.191	A2-L36-B6
4.192	A2-L36-B7
4.193	A2-L36-B8
4.194	A2-L36-B9
4.195	A2-L36-B10
4.196	A2-L36-B11
4.197	A2-L36-B12
4.198	A2-L36-B13
4.199	A2-L37-B1
4.200	A2-L37-B2
4.201	A2-L37-B3
4.202	A2-L37-B4
4.203	A2-L37-B5
4.204	A2-L37-B6
4.205	A2-L37-B7

№ соединения	Структура формулы:
4.206	A2-L37-B8
4.207	A2-L37-B9
4.208	A2-L37-B10
4.209	A2-L37-B11
4.210	A2-L37-B12
4.211	A2-L37-B13
4.212	A2-L38-B1
4.213	A2-L38-B2
4.214	A2-L38-B3
4.215	A2-L38-B4
4.216	A2-L38-B5
4.217	A2-L38-B6
4.218	A2-L38-B7
4.219	A2-L38-B8
4.220	A2-L38-B9
4.221	A2-L38-B10
4.222	A2-L38-B11
4.223	A2-L38-B12
4.224	A2-L38-B13

### Способы лечения

В данном документе предложены соединения, которые можно применять для лечения, предотвращения и/или отсрочки возникновения и/или развития рака. Соответственно, в определенных вариантах реализации предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или

композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации предложен способ усиления цитотоксической терапии рака у субъекта, признанного в необходимости такого лечения, включающий введение субъекту терапевтически приемлемого количества соединения или композиции, описанных в данном документе.

5 Предполагается, что пациенту, страдающему любым раком, может помочь лечение описанными в данном документе соединениями и композициями. Соответственно, в определенных вариантах реализации рак представляет собой рак печени, меланому, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, множественную миелому, нейробластому, карциному груди, карциному яичников, карциному легких, опухоль Вильмса, карциному шейки матки, карциному яичка, саркому мягких тканей, хронический лимфоцитарный лейкоз, первичную макроглобулинемию, карциному мочевого пузыря, хронический гранулоцитарный лейкоз, первичную карциному головного мозга, злокачественную меланому, мелкоклеточную карциному легкого, карциному желудка, карциному толстой кишки, злокачественную карциному поджелудочной железы, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественную меланому, хориокарциному, грибовидный микоз, карциному шеи, остеогенную саркому, карциному поджелудочной железы, острый гранулоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рабдомиосаркому, саркому Капоши, мочеполовую карциному, карциному щитовидной железы, карциному пищевода, злокачественную гиперкальциемию, гиперплазию шейки матки, почечно-клеточную карциному, карциному эндометрия, истинную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, карциному коры надпочечников, рак кожи или карциному простаты. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак крови, такой как лейкоз (например, хронический лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL и т. д.) или лимфому (например, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, низкодифференцированная лимфома, высокодифференцированная лимфома), рак легких (например, мелкоклеточный рак легких), рак груди, рак маточной трубы, мультиформную глиобластому, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, рак простаты, рак яичек, рак кожи (например, меланома) или рак матки. В определенных вариантах реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак груди, рак маточной трубы, рак яичников, рак простаты, перитонеальный рак, рак яичек, рак эндометрия или рак матки.

30 В определенных вариантах реализации соединения и композиции, описанные в данном документе, адаптированы для нацеливания на злокачественные опухоли, которые сверхэкспрессируют конкретный рецептор, такой как, не ограничиваясь ими, андрогеновые рецепторы, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы и/или глюкокортикоидные рецепторы, путем включения

эпитопа, нацеливающего на этот специфический ядерный рецептор. Эпитоп может быть получен из стероидного гормона или любого нестероидного лекарственного средства, нацеливающего на данный конкретный рецептор.

5 В определенных вариантах реализации предложен способ лечения или профилактики рака со сверхэкспрессией андрогенового рецептора, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, содержащего эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, индивидууму, нуждающемуся в этом. Конкретные виды рака, которые предполагается лечить такими способами, включают, но не ограничиваются ими, рак простаты, груди, трижды негативный рак груди, рак мочевого пузыря или рак печени. Также  
10 предложен способ лечения или профилактики метастатического устойчивого к кастрации рака простаты (mCRPC), включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата индивиду, нуждающемуся в этом.

15 В определенных вариантах реализации предложен способ лечения или профилактики рака со сверхэкспрессией эстрогенового и/или прогестеронового рецептора, включающий введение эффективного количества соединения, как описано в данном документе, содержащего эпитоп, нацеливающий на эстрогеновый и/или прогестероновый рецептор, индивидууму, нуждающемуся в этом. Конкретные виды рака, которые предполагается лечить такими способами, включают, но не ограничиваются ими, рак груди, матки или яичников.

20 В определенных вариантах реализации предложен способ лечения или профилактики рака со сверхэкспрессией глюкокортикоидного рецептора, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, содержащего эпитоп, нацеливающий на глюкокортикоидный рецептор, индивидууму, нуждающемуся в этом. Конкретные виды рака, которые предполагается лечить такими способами, включают, но не ограничиваются ими,  
25 рак груди, матки или яичников. Конкретные виды рака, которые предполагается лечить такими способами, включают, но не ограничиваются ими, рак простаты, возможно, груди, матки, яичников.

30 Рак груди включает протоковую карциному in situ (DCIS) и инвазивный рак груди. Рак груди может возникать в молочных протоках, дольках, вырабатывающих молоко, и в соединительных тканях. Рак груди включает эстроген-рецептор (ER) отрицательный и гормон-рецептор (HR) отрицательный рак, а также может быть разделен на группу 3 (положительный HER-2) или группу 4 (базальный).

Рак простаты представляет собой рак, который развивается в предстательной железе мужской репродуктивной системы. Это происходит, когда клетки простаты мутируют и начинают бесконтрольно размножаться. Данные клетки могут метастазировать (метастатический рак простаты) из предстательной железы практически в любую другую часть тела, особенно в кости и лимфатические узлы, но, помимо других тканей, в почки, мочевой пузырь и даже мозг. Рак простаты может вызывать боль, затруднения при мочеиспускании, проблемы во время полового акта, эректильную дисфункцию. Другие симптомы потенциально могут развиваться на более поздних стадиях болезни. Уровень выявления рака простаты сильно различается во всем мире, причем в Южной и Восточной Азии выявляются реже, чем в Европе, и особенно в Соединенных Штатах. Рак простаты чаще всего развивается у мужчин старше пятидесяти лет и является одним из наиболее распространенных типов рака у мужчин. Однако многие мужчины, у которых развивается рак простаты, никогда не проявляют симптомов, не получают лечения и в конечном итоге умирают по другим причинам. Это связано с тем, что рак простаты в большинстве случаев развивается медленно, а также потому, что большинство из них старше 60 лет. Следовательно, они часто умирают по причинам, не связанным с раком простаты. Многие факторы, включая генетику и диету, вовлечены в развитие рака простаты. На наличие рака простаты могут указывать симптомы, физикальное обследование, специфический антиген простаты (PSA) или биопсия. Есть опасения по поводу точности теста PSA и его пригодности при скрининге. Подозрение на рак простаты обычно подтверждается взятием биопсии простаты и ее исследованием под микроскопом. Чтобы определить, распространился ли рак простаты, могут быть выполнены дополнительные тесты, такие как компьютерная томография и сканирование костей. Предполагается также сочетание в первую очередь с хирургией и лучевой терапией или другими видами лечения, такими как гормональная терапия, химиотерапия, протонная терапия, криохирurgia, сфокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU).

В определенных вариантах реализации предложен способ ингибирования PARP у субъекта, для которого признана необходимость такого лечения, включающий введение субъекту терапевтически приемлемого количества соединения или композиции, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения заболевания, ослабленного ингибированием PARP, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в данном документе.

В определенных вариантах реализации предложен способ лечения лейкоза, рака толстой кишки, глиобластом, лимфом, меланом, карцином груди или карцином шейки матки у субъекта, для

которого признана необходимость такого лечения, включающий введение субъекту терапевтически приемлемого количества соединения или композиции, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ лечения рака, лишенного зависимого от гомологичной рекомбинации (HR) пути репарации двухцепочечного разрыва (DSB) ДНК, который включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в данном документе. В определенных вариантах реализации рак включает одну или более раковых клеток, обладающих пониженной или отмененной способностью репарации DSB ДНК посредством HR по сравнению с нормальными клетками. В некоторых вариантах реализации раковые клетки имеют фенотип с дефицитом BRCA1 или BRCA2. В некоторых вариантах реализации в раковых клетках отсутствует BRCA1 или BRCA2. В некоторых вариантах реализации способы, предложенные в данном документе, включают лечение индивидуума, который является гетерозиготным по мутации в гене, кодирующем компонент HR-зависимого пути репарации DSB ДНК. В определенном варианте реализации индивидуум является гетерозиготным по мутации BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах реализации способ лечения рака включает лечение рака груди, яичников, поджелудочной железы и/или простаты. В некоторых вариантах реализации способ лечения рака дополнительно включает введение ионизирующего излучения или химиотерапевтического агента.

Основная функция системы репарации ошибочного спаривания ДНК (MMR) заключается в устранении несоответствий по одному основанию и петель вставки-делеции, которые могут возникнуть во время репликации ДНК. Петли вставки-делеции возникают в результате увеличения или уменьшения коротких повторяющихся единиц в микросателлитных последовательностях, также известной как микросателлитная нестабильность (MSI). Необходимо по меньшей мере шесть различных белков MMR. Для распознавания несоответствия белок MSH2 образует гетеродимер с MSH6 или MSH3 в зависимости от типа восстанавливаемого повреждения (MSH6 требуется для коррекции одноосновных ошибочных пар, тогда как MSH3 и MSH6 могут способствовать коррекции петель вставки-делеции). Гетеродимер MLH1 и PMS2 координирует взаимодействие между комплексом распознавания ошибочного спаривания и другими белками, необходимыми для MMR. Эти дополнительные белки могут включать по меньшей мере экзонуклеазу I (EXO1), возможно, геликазу ( $\gamma$ ), ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), одноцепочечный ДНК-связывающий белок (RPA) и ДНК-полимеразы  $\delta$  и  $\epsilon$ . Помимо PMS2, MLH1 может гетеродимеризоваться с двумя дополнительными белками, MLH3 и PMS1. Недавние наблюдения показывают, что PMS2 необходим для коррекции несоответствий по одному основанию, а PMS2 и MLH3 оба вносят вклад в коррекцию петель вставки-делеции. Известны дополнительные гомологи

белков MMR человека, которые необходимы для функций, отличных от MMR. Эти белки включают MSH4 и MSH5, которые необходимы для мейотической (и, возможно, митотической) рекомбинации, но, как предполагается, не участвуют в MMR.

5 Мутации в зародышевой линии генов MMR человека вызывают предрасположенность к наследственному неполипозному раку толстой кишки (HNPCC), одному из наиболее распространенных онкологических синдромов у людей. Преобладание рака толстой кишки и определенный спектр паракишечных раковых заболеваний, диагностируемых в раннем возрасте и передающихся как аутосомно-доминантный признак, составляют клиническое определение синдрома MSI, отличительная черта HNPCC, встречается в около 15-25% спорадических опухолей толстой  
10 кишки и других органов. Согласно международным критериям, высокая степень MSI (MSI-H) определяется как нестабильность в двух или более из пяти локусов или от  $\geq 30\%$  до 40% всех изученных микросателлитных локусов, тогда как нестабильность в меньшем количестве локусов обозначается как MSI-низкий (MSI-L). MSI встречается в значительной части (от 2% до 50% опухолей) среди видов рака, не относящихся к HNPCC (например, рака груди, простаты и легких). На  
15 основе пропорции нестабильных маркеров для этих видов рака можно выделить категории MSS, MSI-L и MSI-H по аналогии с раком HNPCC. В одном варианте реализации предложен способ лечения рака, лишенного пути репарации ошибочного спаривания ДНК. В другом варианте реализации предложен способ лечения рака, демонстрирующего микросателлитную нестабильность из-за сокращения или нарушения путей репарации ДНК. В другом варианте реализации предложен способ  
20 лечения рака, демонстрирующего геномную нестабильность из-за сокращенных или нарушенных путей репарации ДНК.

В определенных вариантах реализации соединение или композиция, описанные в данном документе, могут применяться при приготовлении лекарственного средства для лечения рака, у  
25 которого отсутствует активность репарации двухцепочечных разрывов ДНК (DSB), зависящая от гомологичной рекомбинации (HR), или для лечения пациента с раком, у которого отсутствует HR-зависимая активность репарации DSB ДНК, которая включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции.

HR-зависимый путь репарации DSB ДНК восстанавливает двухцепочечные разрывы (DSB) в ДНК посредством гомологичных механизмов для преобразования непрерывной спирали ДНК.  
30 Компоненты HR-зависимого пути репарации DSB ДНК включают, не ограничиваясь ими, ATM (NM\_000051), RAD51 (NM\_002875), RAD51L1 (NM\_002877), RAD51C (NM\_002876), RAD51L3 (NM\_002878), DMC1 (NM\_007068), XRCC2 (NM\_005431), XRCC3 (NM\_005432), RAD52 (NM\_002879), RAD54L (NM\_003579), RAD54B (NM\_012415), BRCA1 (NM\_007295), BRCA2

(NM\_000059), RAD50 (NM\_005732), MRE11A (NM\_005590) и NBS11M\_00248\_5). Другие белки, участвующие в HR-зависимом пути репарации DSB ДНК, включают регуляторные факторы, такие как EMSY (Wood, et al., *Science*, 291, 1284-1289 (2001); Khanna et al., *Nat. Genet.* 27(3):247-254 (2001); и Hughes-Davies, et al., *Cell*, 115, стр. 523-535).

5 В некоторых вариантах реализации рак, у которого отсутствует HR-зависимая репарация DSB ДНК, включает одну или более раковых клеток, которые имеют сниженную или отмененную способность репарации DSB ДНК через этот путь по сравнению с нормальными клетками, т. е. активность HR-зависимого пути репарации DSB ДНК, уменьшаются или отменяются в одной или более раковых клетках.

10 В конкретных вариантах реализации активность одного или более компонентов HR-зависимого пути репарации DSB ДНК отменяется в одной или более раковых клетках индивидуума, страдающего раком, который лишен HR-зависимой репарации DSB ДНК. Компоненты HR-зависимого пути репарации DSB ДНК включают компоненты, перечисленные выше.

15 В некоторых вариантах реализации изобретения раковые клетки имеют фенотип с дефицитом BRCA1 и/или BRCA2, т. е. активность BRCA1 и/или BRCA2 в раковых клетках снижена или отменена. В определенных вариантах реализации раковые клетки с этим фенотипом имеют дефицит BRCA1 и/или BRCA2, т. е. экспрессия и/или активность BRCA1 и/или BRCA2 снижена или отменена в раковых клетках, например, посредством мутации или полиморфизма в кодирующую нуклеиновую кислоту, или посредством амплификации, мутации или полиморфизма в гене, кодирующем  
20 регуляторный фактор, например ген EMSY, который кодирует регуляторный фактор BRCA2, или посредством эпигенетического механизма, такого как метилирование промотора гена.

BRCA1 и BRCA2 являются опухолевыми супрессорами, аллели дикого типа которых часто теряются в опухолях гетерозиготных носителей. Мутации BRCA1 и/или BRCA2 связаны с раком груди. Амплификация гена EMSY, кодирующего фактор связывания BRCA2, связана с раком груди и  
25 яичников (Jasin M., *Oncogene*, 21(58), 8981-93 (2002); Tutt, et al, *Trends Mol. Med.*, 8(12), 571-6, (2002); and Radice, P. J., *Exp Clin Cancer Res.*, 21(3 Suppl), 9-12 (2002)).

Носители мутаций в BRCA1 и/или BRCA2 также подвержены повышенному риску рака яичников, простаты и поджелудочной железы.

30 В некоторых вариантах реализации индивидуум является гетерозиготным по одной или более вариациям, таким как мутации и полиморфизмы, в BRCA1 и/или BRCA2 или их регуляторе. Обнаружение вариации в BRCA1 и BRCA2 описано, например, в EP 699 754, EP 705 903, Neuhausen, S. L. and Ostrander, E. A., *Genet. Test*, 1, 75-83 (1992); Janatova M., et al, *Neoplasma*, 50(4), 246-50

(2003). Определение амплификации фактора связывания BRCA2 EMSY описано в Hughes-Davies, et al., *Cell*, 115, 523-535.

В определенных случаях мутации и полиморфизмы, связанные с раком, выявляются на уровне нуклеиновой кислоты путем обнаружения присутствия вариантной последовательности нуклеиновой кислоты или на уровне белка путем обнаружения присутствия варианта (т. е. мутантного или аллельного варианта) полипептида.

### **Композиции**

Композиции, включая фармацевтические композиции, любого из подробно описанных в данном документе соединений, охватываются данным описанием. Таким образом, в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение по данному описанию или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Предложенные в данном документе фармацевтические композиции могут иметь форму, подходящую для перорального, буккального, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного, инфузионного или подкожного введения), назального, местного или ректального введения, или форму, подходящую для введения путем ингаляции.

Соединение, как описано в данном документе, в одном аспекте может находиться в очищенной форме. Предложены композиции, содержащие соединение, как описано в данном документе, или его соль, такие как композиции по существу чистых соединений. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая соединение, как описано в данном документе, или его соль, находится в по существу чистой форме. Если не указано иное, «по существу чистый» относится к композиции, которая содержит не более 35% примесей, где примесь означает соединение, отличное от желаемого соединения, или его соль, составляющую большую часть композиции. В одном из вариантов предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, в которой композиция содержит не более чем 25% примесей. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, в которой композиция содержит или не более чем 20% примесей. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, в которой композиция содержит или не более чем 10% примесей. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, в которой композиция содержит или не более чем 5% примесей. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, в которой композиция содержит или не более чем 3% примесей. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, в которой композиция содержит или не более чем 1% примесей. В другом варианте предлагается композиция по существу чистого соединения или его соли, в которой композиция содержит или не более чем 0,5% примесей.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции состоят из любого способа, включая использование одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих наполнители и/или эксципиенты, которые облегчают переработку активных соединений в фармацевтические композиции. В некоторых вариантах реализации подходящий состав зависит от  
5 выбранного пути введения. В разнообразных вариантах реализации используют любые подходящие методики, носители и эксципиенты.

В данном документе предложены фармацевтические композиции, которые включают соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый разбавитель (-ы), эксципиент (-ы) и/или носитель (-ы). Кроме того, в некоторых вариантах реализации описанные в  
10 данном документе соединения вводят в виде фармацевтических композиций, в которых описанные в данном документе соединения смешаны с другими активными ингредиентами, как при комбинированной терапии.

Фармацевтическая композиция в контексте данного документа относится к смеси соединения, описанного в данном документе, с другими химическими компонентами, такими как носители,  
15 стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или эксципиенты. В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В некоторых вариантах реализации на практике способы лечения или применения, предложенные в данном документе, включают введение или применение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения,  
20 предложенного в данном документе. В конкретных вариантах реализации способы лечения, предложенные в данном документе, включают введение такой фармацевтической композиции млекопитающему, страдающему заболеванием или патологическим состоянием, которое необходимо лечить. В одном варианте реализации млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество широко варьируется в зависимости от  
25 тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности применяемого соединения и других факторов. В разнообразных вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, применяют по отдельности или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами в качестве компонентов смесей.

В некоторых вариантах реализации предложенные в данном документе фармацевтические  
30 композиции составлены для внутривенных инъекций. В определенных аспектах составы для внутривенных инъекций, предложенные в данном документе, составлены в виде водных растворов и, в некоторых вариантах реализации, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В определенных вариантах реализации

фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, составлены для введения через слизистые оболочки. В некоторых аспектах композиции для трансмукозного введения включают пенетранты, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, составлены для других парентеральных инъекций, подходящие составы включают водные или неводные растворы, и в одном варианте реализации с физиологически совместимыми буферами или эксципиентами.

В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, составлены для перорального введения. В определенных аспектах, предложенные в данном документе пероральные составы содержат соединения, описанные в данном документе, которые составлены с фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. Такие носители позволяют составлять соединения, описанные в данном документе, в виде таблеток, порошков, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, эликсиров, суспензий, суспензий и т. п. для перорального приема пациентом, подлежащим лечению.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердых эксципиентов с одним или более описанными в данном документе соединениями, необязательно, измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если это желательно, с получением таблеток или ядер драже. Подходящие эксципиенты включают, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как поливинилпирролидон (ПВП или повидон) или фосфат кальция. При желании необязательно добавляют разрыхлители, такие как сшитая натрийкроскармеллоза, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

В определенных вариантах реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, составленная в виде ядер драже с подходящими покрытиями. В определенных вариантах реализации для формирования подходящего покрытия используются концентрированные растворы сахаров, которые необязательно содержат гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации красители и/или пигменты добавляют к

таблеткам, драже и/или их покрытиям, например, для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

5 В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции, которые применяются, включают в себя твердые капсулы из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. В некоторых вариантах реализации твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В определенных вариантах реализации в мягких капсулах активные соединения растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные 10 масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, необязательно добавляю стабилизаторы. В определенных вариантах реализации составы для перорального введения имеют дозировки, подходящие для такого введения.

В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, составлены для буккального или сублингвального введения. В определенных 15 вариантах реализации буккальные или сублингвальные композиции имеют форму таблеток, пастилок или гелей, составленных обычным способом. В определенных вариантах реализации инъекции для парентерального введения включают болюсную инъекцию или непрерывную инфузию. В некоторых вариантах реализации составы для инъекций представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. В некоторых 20 вариантах реализации фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, находится в форме, подходящей для парентеральной инъекции, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных несущих средах, и необязательно содержит агенты для составления рецептур, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Фармацевтические препараты для парентерального введения включают водные растворы активных 25 соединений в водорастворимой форме. В некоторых вариантах реализации суспензии активных соединений готовят в виде подходящих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или несущие среды включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. В определенных вариантах реализации водные суспензии для инъекций содержат 30 вещества, увеличивающие вязкость суспензии, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензии также содержат подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений, что позволяет приготовить высококонцентрированные растворы. В альтернативных вариантах реализации активный ингредиент находится в форме порошка

для смешивания с подходящей несущей средой, например стерильной апиrogenной водой, перед применением.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, вводят местно. В конкретных вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, входят в состав различных композиций для местного введения, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, лечебные палочки, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические соединения необязательно содержат солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты, повышающие тоничность, буферы и/или консерванты.

В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, составлены для трансдермального введения описанных в данном документе соединений. В некоторых вариантах реализации для введения таких композиций используются устройства для трансдермальной доставки и пластыри для трансдермальной доставки. В некоторых вариантах реализации композиции представляют собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или адгезиве. Такие пластыри включают те, которые созданы для непрерывной, пульсирующей или доставки по запросу фармацевтических агентов. В некоторых вариантах реализации трансдермальная доставка описанных в данном документе соединений осуществляется с использованием ионтофоретических пластырей и т. п. В некоторых вариантах реализации скорость абсорбции снижается за счет использования мембран, регулирующих скорость, или улавливания соединения в полимерной матрице или геле. И наоборот, усилители абсорбции необязательно используются для увеличения абсорбции. Усилитель абсорбции и носитель включают абсорбируемые фармацевтически приемлемые растворители, которые способствуют прохождению соединения через кожу. Например, трансдермальные устройства имеют форму повязки, содержащей поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно барьер, контролирующий скорость, для доставки соединения к коже хозяина с контролируемой и заранее определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также средство для закрепления устройства на коже.

В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, составлены для введения путем ингаляции. В определенных вариантах реализации в таких фармацевтических композициях, составленных для ингаляции, описанные в данном документе соединения находятся в форме аэрозоля, спрея или порошка. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, вводят путем ингаляции терапевтический агент может быть удобно доставлен в форме аэрозольного спрея из упаковок под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например,

дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В определенных аспектах аэрозоля под давлением стандартная дозировка может быть определена с помощью клапана для подачи отмеренного количества. В определенных вариантах реализации капсулы и картриджи, например, только в качестве примера, желатин для использования в ингаляторе или инсуффляторе составляют в смесь порошка соединения, описанного в данном документе, и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, входят в состав ректальных композиций, таких как клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, желейные суппозитории или удерживающие клизмы. В некоторых вариантах реализации ректальные композиции необязательно содержат обычные основы суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, ПЭГ и тому подобное. В определенных формах суппозитория композиций сначала плавят легкоплавкий воск, такой как, но не ограничиваясь этим, смесь глицеридов жирных кислот, необязательно в сочетании с маслом какао.

В различных вариантах реализации, предложенных в данном документе, фармацевтические композиции составляют обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в фармацевтически приемлемые препараты. В некоторых вариантах реализации подходящий состав зависит от выбранного пути введения. В различных вариантах реализации используют любые подходящие методы, носители и эксципиенты. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в данном документе, производят обычным способом, например, только в качестве примера, посредством способов обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или прессования.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции включают по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент и соединение, описанное в данном документе, как активный ингредиент в форме свободной кислоты или свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, описанные в данном документе способы и фармацевтические композиции включают применение N-оксидов, кристаллических форм (также известных как полиморфы), а также активных метаболитов данных соединений, имеющих тот же тип активности. В некоторых ситуациях описанные в данном документе соединения существуют в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем предложенных в данном документе соединений. Кроме того, в данный документ включены сольватированные и

несольватированные формы описанных в данном документе соединений. Сольватированные соединения включают соединения, которые сольватированы фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Сольватированные формы соединений, представленных в данном документе, также считаются раскрытыми в данном документе. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в данном документе, включают другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты, такие как консерванты, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. В дополнительных вариантах реализации описанные в данном документе фармацевтические композиции также содержат другие терапевтически ценные вещества.

Способы приготовления композиций, содержащих описанные в данном документе соединения, включают составление соединений с одним или более инертными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями с образованием твердого, полутвердого или жидкого вещества. Твердые композиции включают, но не ограничиваются ими, порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых растворено соединение, эмульсии, содержащие соединение, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы или наночастицы, содержащие соединение, как раскрыто в данном документе. Полутвердые композиции включают, но не ограничиваются ими, гели, суспензии и кремы. В различных вариантах реализации композиции находятся в жидких растворах или суспензиях, твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед применением, или в виде эмульсий. Данные композиции необязательно содержат незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные агенты pH и так далее.

В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, принимает форму жидкости, в которой агенты присутствуют в растворе, в суспензии или в том и другом. В некоторых вариантах реализации, когда композицию вводят в виде раствора или суспензии, первая часть агента присутствует в растворе, а вторая часть агента присутствует в форме частиц в суспензии в жидкой матрице. В некоторых вариантах реализации жидкая композиция включает гелевый состав. В других вариантах реализации жидкая композиция является водной.

Подходящие водные суспензии необязательно содержат один или более полимеров в качестве суспендирующих агентов. Подходящие полимеры включают водорастворимые полимеры, такие как целлюлозные полимеры, например гидроксипропилметилцеллюлоза, и водонерастворимые полимеры, такие как поперечно-сшитые карбоксилсодержащие полимеры. Пригодные композиции

необязательно содержат мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

5           Подходящие композиции необязательно включают солюбилизующие агенты, способствующие растворимости соединения, описанного в данном документе. Термин «солюбилизующий агент» обычно включает агенты, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора агента. Солюбилизующие агенты включают определенные приемлемые неионогенные поверхностно-активные вещества, например полисорбат 80,  
10 и офтальмологически приемлемые гликоли, полигликоли, например полиэтиленгликоль 400, и простые эфиры гликолей.

Пригодные композиции необязательно включают один или более агентов, регулирующих рН, или буферных агентов, включая кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат  
15 натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, гидрокарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включают в количестве, необходимом для поддержания рН композиции в приемлемом диапазоне.

Подходящие композиции необязательно включают одну или несколько солей в количестве, необходимом для приведения осмоляльности композиции в приемлемый диапазон. Такие соли  
20 включают соли, содержащие катионы натрия, калия или аммония и анионы хлорида, цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфита; пригодные соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Определенные пригодные композиции необязательно включают один или более консервантов для ингибирования микробной активности. Подходящие консерванты включают ртутьсодержащие  
25 вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

Некоторые пригодные композиции необязательно включают одно или более поверхностно-активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей. Пригодные  
30 неионогенные поверхностно-активные вещества включают глицериды жирных кислот полиоксиэтилена и растительные масла, например, гидрированное касторовое масло полиоксиэтилена

(60); и полиоксиэтиленалкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например октоксинол 10, октоксинол 40.

5 Определенные пригодные композиции, при необходимости, могут содержать один или более антиоксидантов для повышения химической стабильности. Пригодные антиоксиданты включают, только в качестве примера, аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

В некоторых вариантах реализации водные суспензионные композиции упакованы в одноразовые контейнеры, не допускающие повторного закрытия. В альтернативных вариантах реализации применяют повторно закрываемые контейнеры для многократного дозирования, и в этом случае обычно в композицию включают консервант.

10 В разнообразных вариантах реализации использует любую систему доставки гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются примерами средств доставки или несущих сред для гидрофобных лекарственных средств. В определенных вариантах реализации применяют определенные органические растворители, такие как N-метилпирролидон. В некоторых вариантах реализации соединения доставляют с использованием системы замедленного

15 высвобождения, такой как полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтический агент. В приведенных в данном документе вариантах реализации применяют разнообразные материалы с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах реализации капсулы с замедленным высвобождением высвобождают соединения в течение от нескольких недель до более 100 дней. В некоторых вариантах реализации, в зависимости от химической природы и

20 биологической стабильности терапевтического реагента, используют дополнительные стратегии стабилизации белка.

В некоторых вариантах реализации составы или композиции, описанные в данном документе, обладают преимуществом и/или необязательно содержат антиоксиданты, хелатирующие металлы агенты, тиолсодержащие соединения и другие общие стабилизирующие агенты. Примеры таких

25 стабилизирующих агентов включают, но не ограничиваются ими: (a) от около 0,5% до около 2% масс./об. глицерина, (b) от около 0,1% до около 1% масс./об. метионина, (c) от около 0,1% до около 2% масс./об. монотиоглицерина, (d) от около 1 мМ до около 10 мМ ЭДТА, (e) от около 0,01% до около 2% масс./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003% до около 0,02% масс./об. полисорбата 80, (г) от 0,001% до около 0,05% масс./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) сульфат декстрана, (k)

30 циклодекстрины, (l) полисульфат пентозана и другие гепариноиды, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

#### **Режимы дозирования и лечения**

В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие соединение (я), описанное в данном документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. При определенных терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или патологическим состоянием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации количества, эффективные для данного применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания или патологического состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и ответа на лекарства, а также заключения лечащего врача. В определенных случаях для лица, осуществляющего уход, считается уместным определять такие терапевтически эффективные количества с помощью обычных экспериментов (включая, но не ограничиваясь, клинические испытания с повышением дозы).

В некоторых профилактических целях композиции, содержащие описанные в данном документе соединения, вводят пациенту, который предрасположен к конкретному заболеванию, нарушению или патологическому состоянию или иным образом подвержен этому риску. В некоторых вариантах реализации вводимое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». В определенных вариантах реализации данного применения точные количества вводимого соединения зависят от состояния здоровья, веса пациента и тому подобного. В некоторых вариантах реализации для лица, осуществляющего уход, считается подходящим определять такие профилактически эффективные количества с помощью обычных экспериментов (например, клинического испытания с повышением дозы). В определенных вариантах реализации при применении у пациента эффективные количества для этого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или патологического состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные препараты, а также заключения лечащего врача.

В определенных случаях состояние пациента не улучшается или существенно не улучшается после введения соединения или композиции, описанных в данном документе, и, по усмотрению врача, введение соединений необязательно осуществляется хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничить симптомы заболевания или патологического состояния пациента.

В определенных случаях, когда состояние пациента действительно улучшается или существенно не улучшается, по усмотрению врача введение соединений необязательно осуществляется непрерывно; в качестве альтернативы, доза вводимого лекарственного средства необязательно временно снижается или временно приостанавливается на определенный период

времени (например, «лекарственные каникулы»). В некоторых вариантах реализации продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года, включая только в качестве примера 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул включает уменьшение от около 10% до около 100%, включая, только в качестве примера, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100%.

10 В определенных вариантах реализации после улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. В некоторых вариантах реализации дозировка, например поддерживающая доза, или частота введения, или и то, и другое, уменьшают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние при заболевании, расстройстве или патологическом состоянии. Однако в некоторых вариантах реализации пациентам 15 необязательно назначают интермиттирующую терапию на длительной основе при любом повторении симптомов.

В определенных вариантах реализации количество данного агента, которое соответствует эффективному количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, идентичность (например, вес) субъекта или хозяина, 20 нуждающегося в лечении. В некоторых вариантах реализации эффективное количество, тем не менее, определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, окружающими случай, включая, например, конкретный агент, который вводят, путь введения, состояние, которое лечат, и субъекта или хозяина, которого лечат. Однако в определенных вариантах реализации дозы, применяемые для лечения взрослого человека, находятся в диапазоне от около 0,02 до около 5000 мг в день, в 25 конкретном варианте реализации от около 1 до около 1500 мг в день. В разнообразных вариантах реализации желаемая доза обычно представлена в виде разовой дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки.

В некоторых вариантах реализации описанные в данном документе фармацевтические 30 композиции находятся в стандартной лекарственной форме, пригодной для однократного введения точных доз. В некоторых случаях в стандартной лекарственной форме состав делят на стандартные дозы, содержащие подходящие количества одного или более соединений. В определенных вариантах реализации стандартная доза находится в форме упаковки, содержащей дискретные количества

состава. Неограничивающими примерами являются упакованные таблетки или капсулы и порошки во флаконах или ампулах. В некоторых вариантах реализации водные суспензионные композиции упакованы в одноразовые контейнеры, не допускающие повторного закрытия. В альтернативных вариантах реализации применяют повторно закрываемые контейнеры для многократного дозирования, и в этом случае обычно в композицию включают консервант. Только в качестве примера составы для парентеральной инъекции в некоторых вариантах реализации представлены в виде стандартной лекарственной формы, которая включает, но не ограничивается ими, ампулы или контейнеры для нескольких доз с добавленным консервантом.

В определенных вариантах реализации суточные дозы, подходящие для описанных в данном документе соединений, составляют от около 0,01 до около 2,5 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах реализации указанная суточная доза для более крупного субъекта, включая, не ограничиваясь ими, людей, находится в диапазоне от около 0,5 мг до около 100 мг, которую удобно вводить в разделенных дозах, включая, но не ограничиваясь ими, до четырех раз в сутки или в форме пролонгированного действия. В определенных вариантах реализации пригодные стандартные лекарственные формы для перорального введения содержат от около 1 до около 50 мг активного ингредиента. Вышеупомянутые диапазоны являются лишь предположительными, поскольку количество переменных в отношении индивидуального режима лечения велико, и значительные отклонения от этих рекомендуемых значений не редкость. В определенных вариантах реализации дозировки изменяются в зависимости от ряда переменных, не ограничиваясь активностью применяемого соединения, заболеванием или патологическим состоянием, подлежащим лечению, способом введения, требованиями индивидуального субъекта, тяжестью заболевания или патологического состояния, которое лечится, и мнением практикующего специалиста.

В определенных вариантах реализации токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических схем определяют стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь, определение LD<sub>50</sub> (доза, летальная для 50% популяции) и ED<sub>50</sub> (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. В определенных вариантах реализации предпочтительны соединения, демонстрирующие высокие терапевтические индексы. В некоторых вариантах реализации данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, используют для определения диапазона доз для применения на людях. В конкретных вариантах реализации дозировка таких соединений находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED<sub>50</sub> с минимальной токсичностью. В определенных вариантах

реализации дозировка варьируется в данном диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и пути введения.

В определенных вариантах реализации описанные соединения проявляют повышенное сродство к ядерной мишени, повышенную эффективность или повышенный терапевтический индекс по сравнению с немодифицированной ядерной полезной нагрузкой, из которой было получено соединение. В определенных вариантах реализации это более высокое сродство, эффективность или терапевтический индекс может обеспечивать преимущества, такие как возможность введения более низких доз и, таким образом, снижение вероятности токсичности, улучшение терапевтического индекса и снижение общей стоимости терапии. В определенных вариантах реализации суточные дозы, подходящие для введения описанных в данном документе соединений, составляют менее 100% рекомендуемой суточной дозы немодифицированной ядерной полезной нагрузки, или менее чем около 90%, или менее чем около 80%, или менее чем около 70%. или менее чем около 60%, или менее чем около 50%, или менее чем около 40%, или от около 20% до около 90%, или от около 30% до около 90%, или от около 40% до около 90%, или от около 50% до около 90%, или от около 60% до около 90%, или от около 70% до около 90%, или от около 20% до около 80%, или от около 30% до около 80%, или от около 40% до около 80%, или от около 50% до около 80%, или от около 60% до около 80%, или от около 70% до около 80%, или от около 20% до около 70%, или от около 30% до около 70%, или от около 40% до около 70%, или от около 50% до около 70%, или от около 60% до около 70% рекомендуемой суточной дозы немодифицированной ядерной полезной нагрузки.

В определенных вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, применяют при приготовлении или производстве лекарственных средств для лечения заболеваний или патологических состояний, которые опосредованы ферментом поли(АДФ-рибоза)полимеразой (PARP) или в которых ингибирование фермента поли(АДФ-рибоза)полимераза (PARP) облегчает заболевание или патологическое состояние. В некоторых вариантах реализации способ лечения любого из заболеваний или патологических состояний, описанных в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включает введение фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективных количествах для указанного субъекта.

### **Комбинированная терапия**

Описанные в данном документе соединения (например, соединения формулы I или II) также можно применять в комбинации с другими активными ингредиентами. Такие комбинации выбраны

на основе состояния, которое необходимо лечить, перекрестной реактивности ингредиентов и фармакологических свойств комбинации. В одном варианте реализации в данном изобретении предложено применение соединения, как описано в данном документе, в комбинации с другим агентом или способом терапии, таким как другое лечение рака. Например, при лечении рака композиции можно комбинировать с другими противораковыми соединениями (такими как паклитаксел или рапамицин).

Также возможно комбинировать соединение по данному изобретению с одним или более другими активными ингредиентами в стандартной лекарственной форме для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированная терапия могут проводить в виде одновременной или последовательной схемы. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

Комбинированная терапия может обеспечивать «синергизм» и «синергетический» эффект, то есть эффект, достигаемый, когда активные ингредиенты используют вместе, больше, чем сумма эффектов, возникающих в результате использования соединений по отдельности. Синергетический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты: (1) составлены совместно и вводят или доставляют одновременно в комбинированном составе; (2) доставляют поочередно или параллельно в виде отдельных составов; или (3) какой-либо другой схемой. При введении в альтернативной терапии синергетический эффект может быть достигнут, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например, в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах, или посредством различных инъекций в отдельных шприцах. Как правило, во время чередующейся терапии эффективную дозировку каждого активного ингредиента вводят последовательно, т. е. серийно, тогда как в комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят вместе. Синергетический противораковый эффект означает противораковый эффект, который превосходит предсказанные чисто аддитивные эффекты индивидуальных соединений комбинации.

Введение соединений и композиций по настоящему описанию пациенту будет происходить в соответствии с общими протоколами введения химиотерапевтических средств с учетом токсичности, если таковая имеется. Ожидается, что циклы лечения будут повторять по мере необходимости. Также предполагается, что разнообразные стандартные терапии или дополнительные виды лечения рака, а также хирургическое вмешательство, могут применяться в комбинации с описанным активным агентом (ами). Данные терапии включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию, лучевую терапию, иммунотерапию, генную терапию и хирургию.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества

соединения или композиции, описанных в данном документе, в комбинации с ионизирующим излучением или одним или более химиотерапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации описанное в данном документе соединение вводят одновременно с ионизирующим излучением или одним или более химиотерапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединения, описанное в данном документе, вводят последовательно с ионизирующим излучением или одним или более химиотерапевтическими агентами.

В определенных вариантах реализации в данном документе предложен способ лечения рака, который включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в данном документе, в комбинации с ионизирующим излучением и одним или более химиотерапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации описанное в данном документе соединение вводят одновременно с ионизирующим излучением и одним или более химиотерапевтическими агентами. В других вариантах реализации описанное в данном документе соединение вводят последовательно с ионизирующим излучением и одним или более химиотерапевтическими агентами.

В определенных вариантах реализации в данном документе предложен способ лечения рака, который включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в данном документе, в сочетании с ионизирующим излучением. В определенных вариантах реализации облучение вводят в дозе менее чем около 2,5 Гр в сутки, или около 2,0 Гр в сутки, или около 1,8 Гр в сутки, или около 1,6 Гр в сутки, или около 1,4 Гр в сутки, или около 1,2 Гр в сутки. В определенных вариантах реализации дозу менее чем около 2,5 Гр, или около 2,0 Гр, или около 1,8 Гр, или около 1,6 Гр, или около 1,4 Гр, или около 1,2 Гр, вводят около 5 раз в неделю. В определенных вариантах реализации облучение вводят в дозе менее чем около 2,5 Гр в сутки, или около 2,0 Гр в сутки, или около 1,8 Гр в сутки, или около 1,6 Гр в сутки, или около 1,4 Гр в сутки, или около 1,2 Гр в сутки. В определенных вариантах реализации дозу менее чем около 2,5 Гр, или около 2,0 Гр, или около 1,8 Гр, или около 1,6 Гр, или около 1,4 Гр, или около 1,2 Гр, вводят около 6 раз в неделю. Предполагается, что путем введения излучение в сочетании с соединением или композицией, описанными в данном документе, специфическая химическая простатэктомия простаты может быть выполнена без вредных побочных эффектов, таких как импотенция и недержание мочи после хирургической простатэктомии из-за разрушения сосудов и нервов.

Терапия рака также может включать в себя различные комбинированные способы лечения как с химическим, так и с лучевым лечением. Комбинированная химиотерапия включает применение химиотерапевтических средств, таких как цисплатин, этопозид, иринотекан, камптостар, топотекан,

паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, таксотер, тамоксифен, 5-фторурацил, метоктрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA® (гефитиниб), TARCEVAR® (гидрохлорид эрлотиниба), антитела к EGFR, GLEEVEC® (иматиниб), интрон, ага-С, адриаминцин, цитоксан, гемцитабин, урациловая горчица, хлорметины, ифосфамид, мелфалан, 5 хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, доксорубицин, дактиномицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксиформин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид, 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, 10 преднизон, флуоксиместерон, дростанолон пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортианизен, гидроксипрогестерон, аминоглутетимид, эстрамустин, медроксипрогестерона ацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастразол, летразол, капецитабин, дролоксифен, 15 гексаметилмеламин, Авастин, герцептин, Бексар, Велкейд, Зевалин, Трисенокс, Кселода, Винорелбин, Порфимер, Erbitux® (цетуксимаб), Липосомал, Тиотепа, Альтретамин, Мелфалан, Трастузумаб, Летрозол, Фулвестрант, Эксеместан, Ифосфомид, Ритуксимаб, C225, Кампат, карбоплатин, прокарбазин, мехлорэтамин, циклофосфамид, камптотецин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, нитрозомочевина, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин, пликомицин, 20 митомицин, этопозид (VP 16), ралоксифен, агенты, связывающие рецепторы эстрогена, паклитаксел, гемцитабин, навельбин, ингибиторы фарнезил-протеинтрансферазы, трансплатина (transplatinum), 5-фторурацил, винкристин, винбластин и метотрексат или любой аналог или вариант производного вышеизложенного.

Другие факторы, которые вызывают повреждение ДНК, такие как лучевая терапия, широко 25 используются, включая так называемые гамма-лучи, рентгеновские лучи и/или направленную доставку радиоизотопов к опухолевым клеткам. Также рассматриваются другие формы повреждающих факторов ДНК, такие как микроволны и УФ-излучение. Наиболее вероятно, что все эти факторы влияют на широкий спектр повреждений ДНК, предшественников ДНК, репликации и репарации ДНК, а также сборки и поддержания хромосом. Диапазоны дозировки рентгеновских 30 лучей варьируются от суточных доз от 50 до 200 рентген в течение продолжительных периодов времени (например, от 3 до 4 недель) до разовых доз от 2000 до 6000 рентген. Диапазоны дозировки радиоизотопов широко варьируются и зависят от периода полураспада изотопа, силы и типа испускаемого излучения, а также от поглощения неопластическими клетками. Термины «приведенный в контакт» и «экспонированный» в применении к клетке используются в данном

5 документе для описания способа, посредством которого терапевтическая конструкция и химиотерапевтический или радиотерапевтический агент доставляются в клетку-мишень или помещаются в непосредственное соседство с клеткой-мишенью. Для достижения уничтожения клеток или стазиса оба агента доставляются в клетку в объединенном количестве, эффективном для уничтожения клетки или предотвращения ее деления.

10 Иммунотерапия, как правило, полагается на применение иммунных эффекторных клеток и молекул для нацеливания и разрушения раковых клеток. Иммунный эффектор может быть, например, антителом, специфичным к некоторому маркеру на поверхности опухолевой клетки. Само по себе антитело может служить эффектором терапии или может рекрутировать другие клетки, чтобы реально  
15 влиять на их уничтожение. Антитело также может быть конъюгировано с лекарственным средством или токсином (химиотерапевтическим, радионуклеотидным, цепью рицина А, токсином холеры, токсином коклюша и т. д.) и служить просто как нацеливающий агент. Альтернативно, эффектором может быть лимфоцит, несущий поверхностную молекулу, которая напрямую или опосредованно взаимодействует с мишенью опухолевой клетки. Разнообразные эффекторные клетки включают  
цитотоксические Т-клетки и НК-клетки.

20 Таким образом, иммунотерапия может применяться как часть комбинированной терапии в сочетании с генной терапией. Общий подход к комбинированной терапии обсуждается ниже. Как правило, опухолевая клетка должна нести какой-либо маркер, который поддается нацеливанию, т. е. не присутствует в большинстве других клеток. Существует много опухолевых маркеров, и любой из них может быть пригодным для нацеливания в контексте настоящего описания. Общие опухолевые  
маркеры включают карциноэмбриональный антиген, простатоспецифический антиген, антиген, связанный с опухолью мочевыводящих путей, фетальный антиген, тирозиназу (p97), gp68, TAG-72, HMFG, сиалированный антиген системы Льюис, MucA, MucB, PLAP, эстрогеновый рецептор, рецептор ламинина, erb B и p155.

25 В еще одном варианте реализации вторичное лечение представляет собой вторичную генную терапию, при которой терапевтический полинуклеотид вводят до, после или одновременно с первым химиотерапевтическим агентом. Доставка химиотерапевтического агента в сочетании с вектором, кодирующим продукт гена, будет иметь комбинированный антигиперпролиферативный эффект на  
ткани-мишени.

30 Приблизительно 60% людей с онкологическими заболеваниями будут подвергаться хирургическому вмешательству того или иного типа, которое включает профилактические, диагностические или этапные, лечебные и паллиативные операции. Лечебная хирургия представляет собой лечение рака, которое может использоваться в сочетании с другими видами лечения, такими как

лечение по настоящему описанию, химиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия, генная терапия, иммунотерапия и/или альтернативные методы лечения. Лечебная хирургия включает резекцию, при которой всю или часть раковой ткани физически удаляют, иссекают и/или разрушают. Резекция опухоли означает физическое удаление по меньшей мере части опухоли. В дополнение к резекции опухоли хирургическое лечение включает лазерную хирургию, криохирургию, электрохирургию и хирургию под микроскопом (хирургия Мооса). Также предполагается, что настоящее описание можно применять в сочетании с удалением поверхностных злокачественных опухолей, предраковых состояний или случайных количеств нормальной ткани.

Введение соединения или композиции, как описано в данном документе, может предшествовать или следовать за другим противораковым агентом или лечением с интервалами в диапазоне от минут до недель. В вариантах реализации, где другой противораковый агент и экспрессионная конструкция применяют отдельно, обычно можно гарантировать, что значительный период времени не истек между временем каждой доставки, так что агент и экспрессирующая конструкция все еще будут способны оказывать выгодно комбинированное воздействие на клетку. Например, в таких случаях предполагается, что активный агент (ы) могут быть приведены в контакт с клеткой, тканью или организмом двумя, тремя, четырьмя или более способами практически одновременно (т. е. в течение менее чем приблизительно минуты). В других аспектах один или более агентов могут быть введены в течение около 1 минуты, около 5 минут, около 10 минут, около 20 минут, около 30 минут, около 45 минут, около 60 минут, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 6 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 12 часов, около 15 часов, около 18 часов, около 21 часа, около 24 часов, около 28 часов, около 31 часа, около 35 часов, около 38 часов, около 42 часов, от около 45 часов, до около 48 часов или более до и/или после введения активного агента (ов). В определенных других вариантах реализации агент можно вводить в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 12 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 18 дней, около 20 дней, около 21 дня до и/или после введения активного агента (ов). Однако в некоторых ситуациях может быть желательно значительно продлить период времени для лечения, когда несколько недель (например, около 1, около 2, около 3, около 4, около 6 или около 8 недель или более) проходят между соответствующими введениями.

### **Наборы**

Предложены наборы для применения для достижения противоракового действия, содержащие соединение или композицию, описанные в данном документе. В определенных вариантах реализации набор включает стандартную дозу соединения или композиции, описанных в данном документе, и инструкции по их введению. В определенных аспектах набор дополнительно содержит второе

лекарство, подходящее для противораковой терапии, или инструкции по совместному введению дополнительной противораковой терапии (такой как лучевая или генная терапия). В другом аспекте наборы для применения для достижения противоракового действия содержат низкую дозу (например, менее чем около 500 мг/день, или менее чем около 400 мг/день, или менее чем около 300 мг/день, или  
5 менее чем около 200 мг/день) соединения или композиции, описанных в данном документе, и второго лекарственного средства, подходящего для противораковой терапии. В еще одном варианте наборы для применения для достижения противоракового действия включают высокую дозу (например, более чем около 500 мг/день) соединения или композиции, как описано в данном документе, и второе лекарственное средство, подходящее для противораковой терапии.

## 10 Способы изготовления лекарственного средства

В дополнительном аспекте данного описания предложено применение описанных в данном документе соединений и композиций при производстве лекарственного средства. В частности, предложено производство лекарственного средства для лечения рака или заболеваний или патологических состояний, которые могут быть опосредованы, по меньшей мере частично,  
15 блокированием репарации ДНК и/или активации транскрипции, например, ингибированием PARP. Кроме того, фармацевтические композиции соединения, описанного в данном документе, также предназначены для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний или патологических состояний, которые могут быть опосредованы, по меньшей мере частично, ингибированием PARP.

## 20 ПРИМЕРЫ

Данное описание дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Примеры, приведенные ниже, не являются ограничивающими, они просто представляют разнообразные аспекты описания. Сплошные и пунктирные клинья внутри структур, раскрытых в данном документе, иллюстрируют относительную стереохимию, причем абсолютная стереохимия изображена только в  
25 том случае, если она конкретно указана или обозначена.

Соединения, имеющие структуру любого соединения, Формулы или любой подформулы, описанной в данном документе, могут быть синтезированы с использованием стандартных методов синтеза, известных специалистам в данной области. Соединения настоящего описания можно синтезировать с использованием общих синтетических методик, изложенных в общих методах  
30 синтетических примеров.

Если желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров с использованием любого подходящего общепринятого метода

разделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные можно получить реакцией смеси энантиомеров, например рацемата, и подходящего хирального соединения. Затем диастереомеры можно разделить любыми удобными способами, например кристаллизацией, и выделить желаемый энантиомер. В другом процессе разделения рацемат можно разделить с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если желательно, конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного продукта в одном из описанных способов.

Хроматография, перекристаллизация и другие обычные способы разделения также могут использоваться с промежуточными продуктами или конечными продуктами, когда желательно получить конкретный изомер соединения или иным образом очистить продукт реакции.

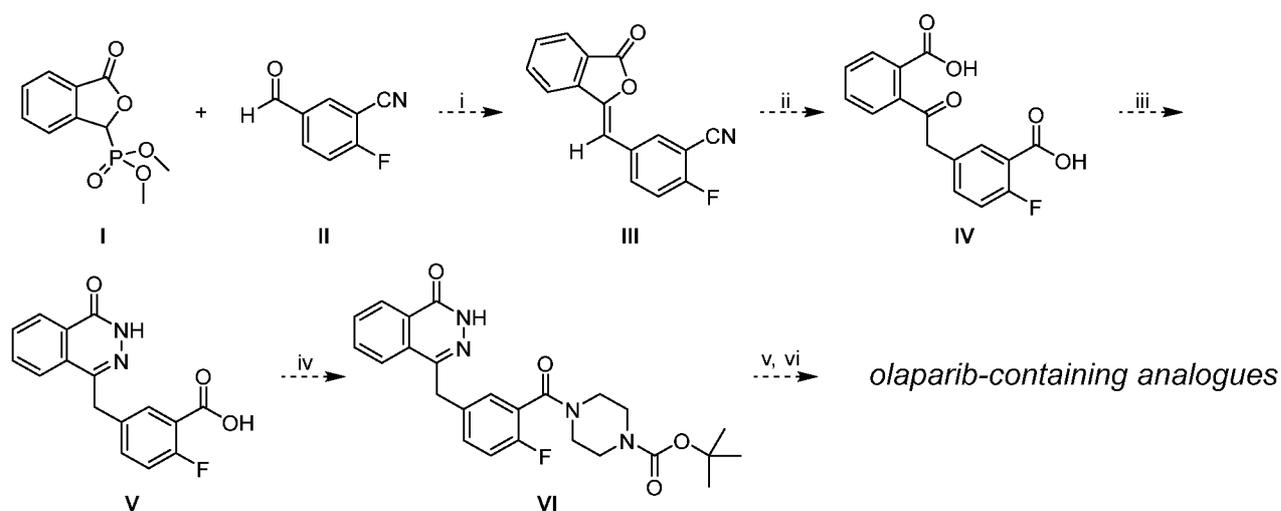
## ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  записывали на спектрометрах Varian 400 МГц или Bruker Avance III 500 МГц. Спектры записаны относительно сигнала остаточного хлороформа ( $\delta$  7,26,  $^1\text{H}$ ), ДМСО ( $\delta$  2,54,  $^1\text{H}$ ) или метанола ( $\delta$  3,34,  $^1\text{H}$ ), если не указано иное. Химические сдвиги указаны в м. д. ( $\delta$ ); мультиплетность обозначается с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), квин. (квинтет), секст. (секстет), м (мультиплет) и шир. (широкий). Константы спин-спинового взаимодействия,  $J$ , указаны в герцах. Хроматография на силикагеле проводили с использованием Teledyne Isco CombiFlash<sup>®</sup> Rf+ с использованием картриджей Hi-Purit Silica Flash (National Chromatography Inco) или картриджей RediSep Rf Gold C18 (Teledyne Isco). Аналитическую ВЭЖХ выполняли на Waters ACQUITY UPLC с фотодиодным матричным детектором с использованием колонки Waters ACQUITY BEH Shield RPC18 (2,1 × 50 мм, 1,7 мкм). Аналитическую ЖХМС проводили на Waters ACQUITY UPLC с масс-детектором Waters 3100. Хиральную ВЭЖХ выполняли на Waters Alliance e2695 с детектором на фотодиодной матрице с использованием колонок Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, Chiralpak<sup>®</sup> IA, Chiralpak<sup>®</sup> IB, Chiralpak<sup>®</sup> IC, Chiralcel<sup>®</sup> OD-H или Chiralcel<sup>®</sup> OJ-H. Оптические вращения были получены на цифровом поляриметре Jasco P-2000 и представлены как  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{T}}$  температура (Т), концентрация ( $c = \text{г}/100 \text{ мл}$ ) и растворитель. Если не указано иное, использовали коммерчески доступные реагенты и растворители в полученном виде.

## ОБЩИЕ СПОСОБЫ

### *Общий способ 1*

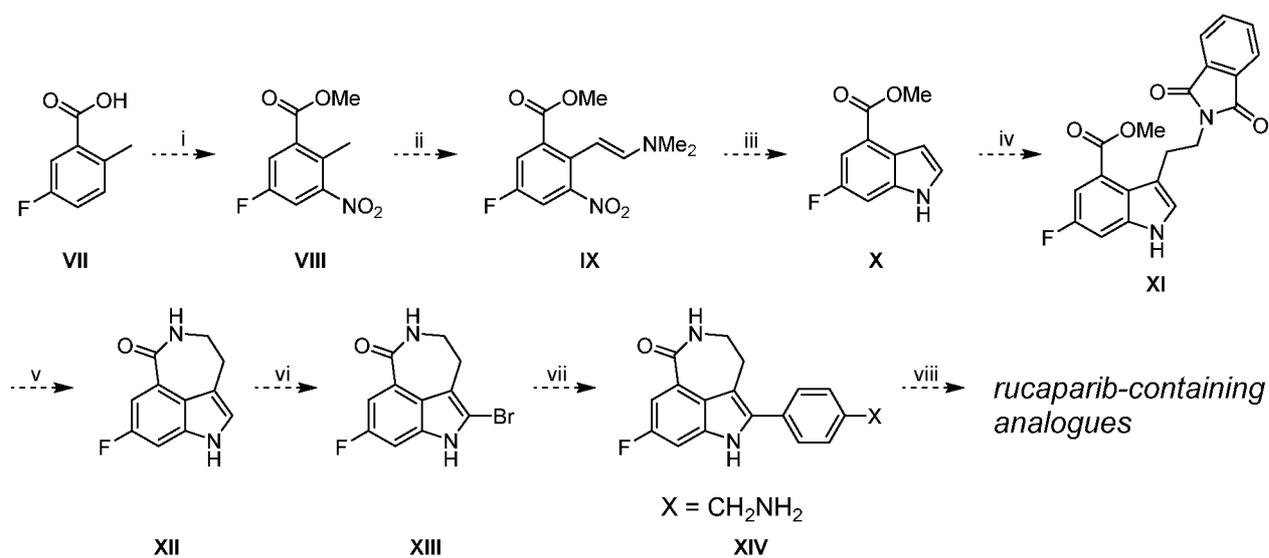
Олапариб-содержащие аналоги можно получить в соответствии со способом, описанным Menear *et al.* (Menear, K. A. *et al.* *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6581-6591).



**Схема 1.** Предлагаемый путь получения олапариб-содержащих аналогов: (i)  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ, комнатная температура; (ii) а. водн.  $\text{NaOH}$ , ТГФ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ; б.  $2\text{ M HCl}$ ; (iii)  $\text{H}_2\text{NNH}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (iv) Вос-пиперазин, НАТУ, DIPEA, DMA; (v)  $\text{HCl}$ , диоксан; (vi) с использованием промежуточных продуктов **A** или промежуточных продуктов **C**, НАТУ,  $\text{HOBT}$ , ДМФА или с использованием промежуточных продуктов **B** или промежуточных продуктов **D**,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА.

### Общий способ 2

Рукапариб-содержащие аналоги можно получить в соответствии со способом, описанным Gillmore *et. al.* (Gillmore, A. T. *et al.Org. Process Res.Dev.* **2012**, *16*, 1897-1904).

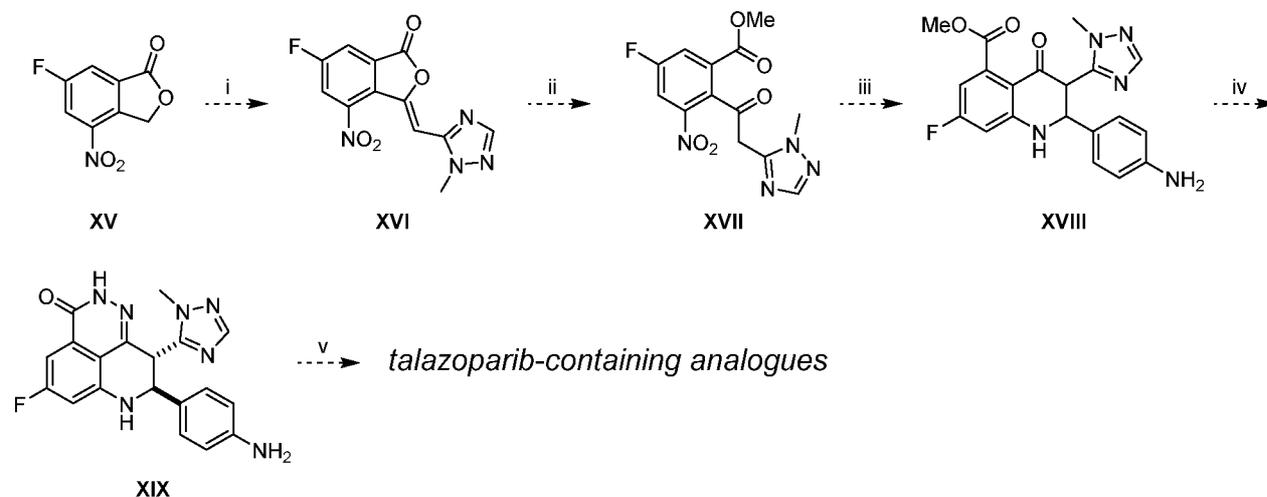


**Схема 2.** Предлагаемый путь получения рукапариб-содержащих аналогов: (i) а.  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; б.  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; (ii) ДМФА, DMA,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $120\text{ }^\circ\text{C}$ ; (iii)  $\text{H}_2$ , Pd/C, AcONa,  $\text{MeOH}$ ; (iv)

фталимидоацетальдегид, ТФУ, TES, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (v) водн. MeNH<sub>2</sub>; (vi) pyr•HBr<sub>3</sub>, ТГФ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (vii) Ar-B(OR)<sub>2</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМА; (viii) с использованием промежуточных продуктов **A** или промежуточных продуктов **C**, НАТУ, НОВт, ДМФА или с использованием промежуточных продуктов **B** или промежуточных продуктов **D**, Et<sub>3</sub>N, ДМФА.

### 5 Общий способ 3

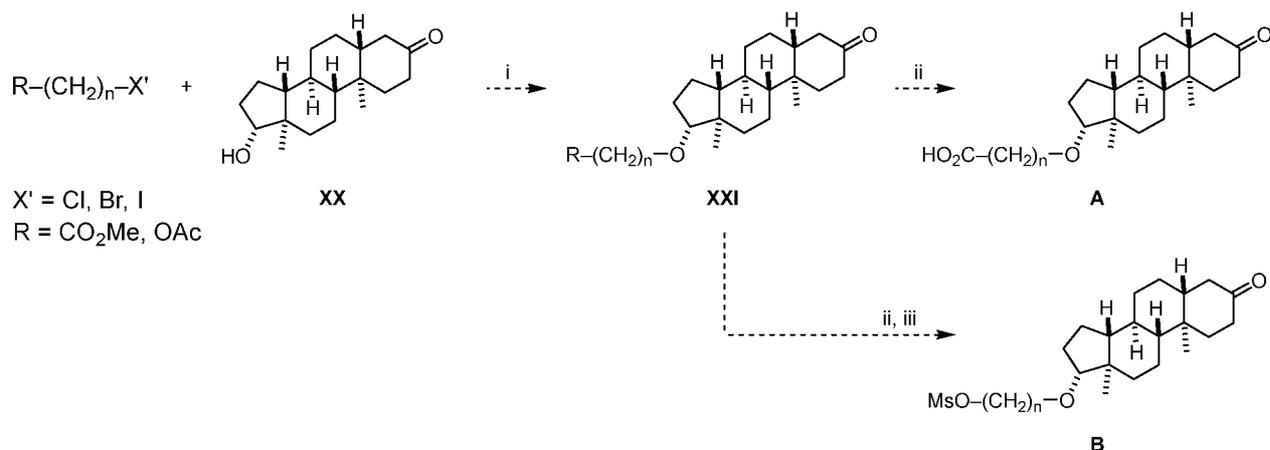
Талазопариб-содержащие аналоги можно получить в соответствии со способом, описанным Wang *et al.* (Wang, B. *et al. J. Med. Chem.* **2016**, 59, 335-357).



**Схема 3.** Предлагаемый путь получения талазопариб-содержащих аналогов: (i) 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегид, Et<sub>3</sub>N, Ac<sub>2</sub>O, 2-Ме-ТГФ, от комнатной температуры до 80 °С, 2 ч; (ii) MeOH, комнатная температура, в течение ночи; (iii) аминобензальдегид, TiCl<sub>3</sub>, ТГФ, MeOH, от 0 °С до комнатной температуры; (iv) а. H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>, MeOH, комнатная температура, в течение ночи; б. хиральное разделение; (v) с использованием промежуточных продуктов **A** или промежуточных продуктов **C**, НАТУ, НОВт, ДМФА или с использованием промежуточных продуктов **B** или промежуточных продуктов **D**, Et<sub>3</sub>N, ДМФА.

### Общий способ 4

ДНТ-содержащие промежуточные соединения могут быть получены путем обработки коммерчески доступного ДНТ (**XX**) желаемой связывающей группой с получением промежуточных продуктов, таких как **XXI**. Когда R = CO<sub>2</sub>Me, сложноэфирная группа может быть слегка омылена с образованием карбоксилатных промежуточных продуктов **A**. Когда R = OAc, мягкое омыление высвобождает первичный спирт, который затем можно обработать метансульфонилхлоридом с получением промежуточных продуктов **B**.

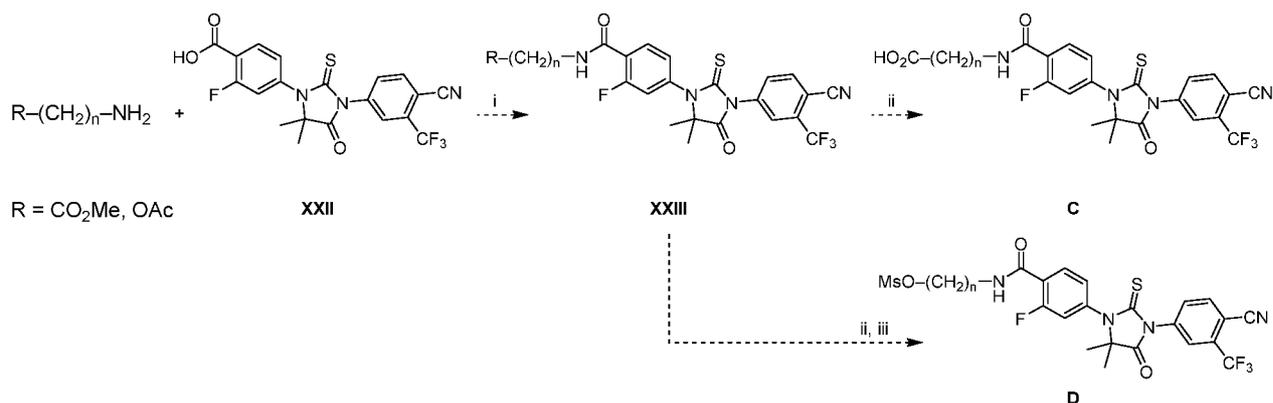


**Схема 4.** Предлагаемый способ получения ДНТ-содержащих промежуточных продуктов: (i)  $Et_3N$ , ДМФА; (ii) водн.  $LiOH$ ,  $MeOH$ ; (iii)  $MsCl$ ,  $Et_3N$ , ДМФА.

#### Общий способ 5

5 Энзалутамид-содержащие промежуточные продукты можно получить, исходя из карбоновой кислоты **XXII** (Jadhavar, *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5222-5228) и связывание с желаемой прикрепляющей группой с получением промежуточных продуктов, таких как **XXIII**. Когда  $R = CO_2Me$ , сложноэфирная группа может быть слегка омылена с образованием карбоксилатных промежуточных соединений **C**. Когда  $R = OAc$ , мягкое омыление высвобождает первичный спирт, который затем можно обработать метансульфонилхлоридом с получением промежуточных соединений **D**.

10

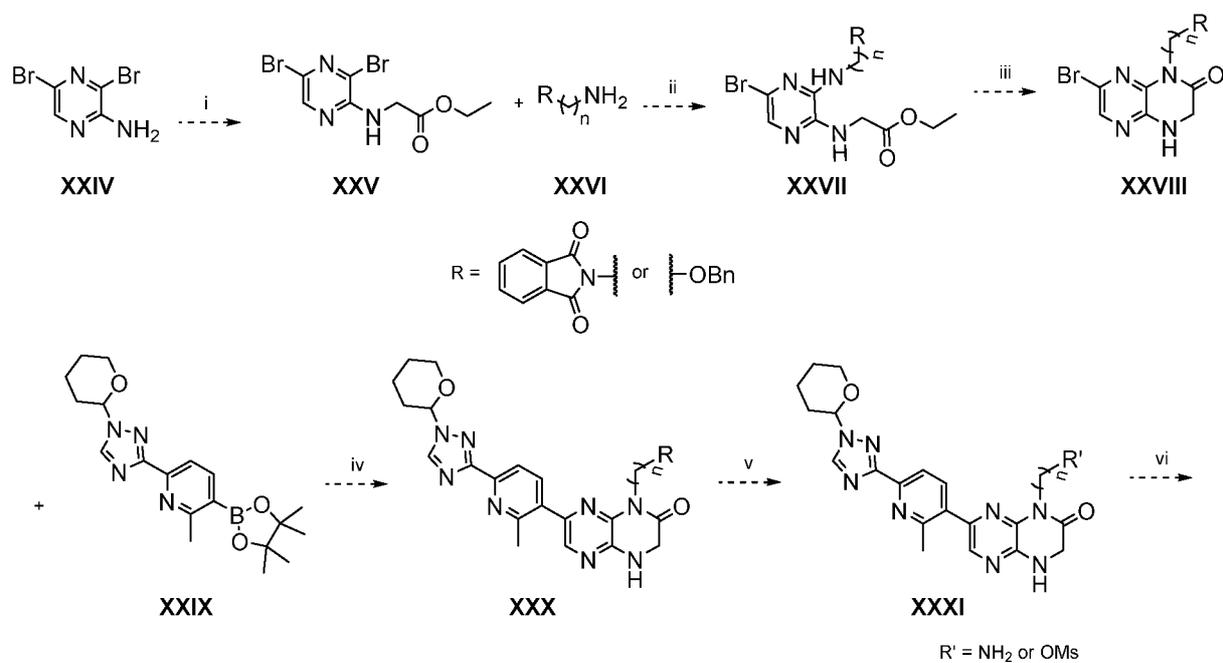


**Схема 5.** Предлагаемый путь получения энзалутамид-содержащих промежуточных продуктов: (i)  $NATU$ ,  $NOBt$ , ДМФА; (ii) водн.  $LiOH$ ,  $MeOH$ ; (iii)  $MsCl$ ,  $Et_3N$ , ДМФА.

### Общий способ 6

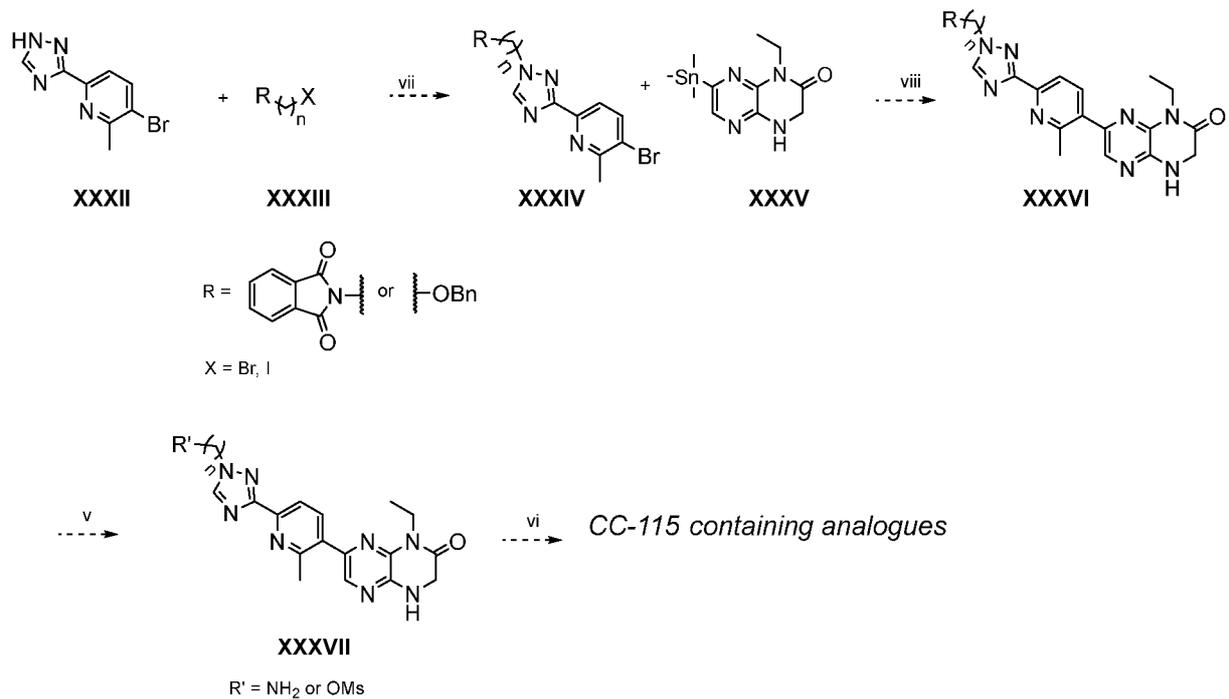
CC-115-содержащие аналоги можно получить в соответствии со способом, описанным Mortensen *et al.* (Mortensen, D. S. *et al. J. Med.Chem.* **2015**, *58*, 5599-5608).

#### (A)

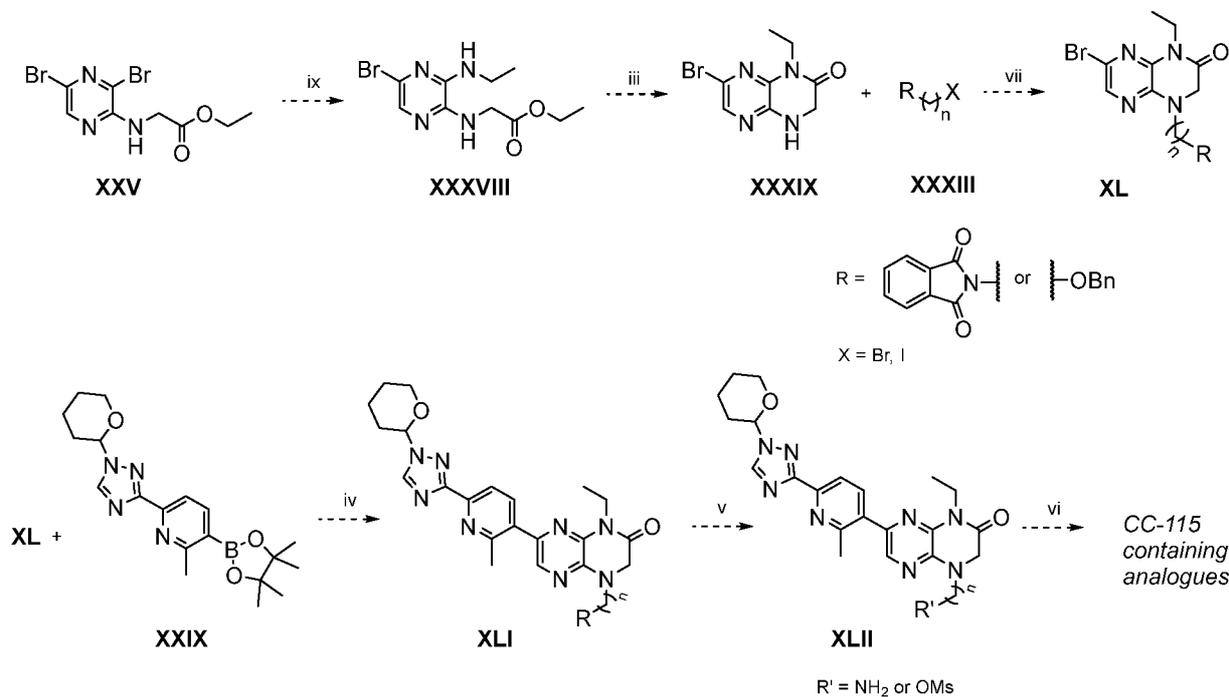


5 CC-115 containing analogues

#### (B)



(C)

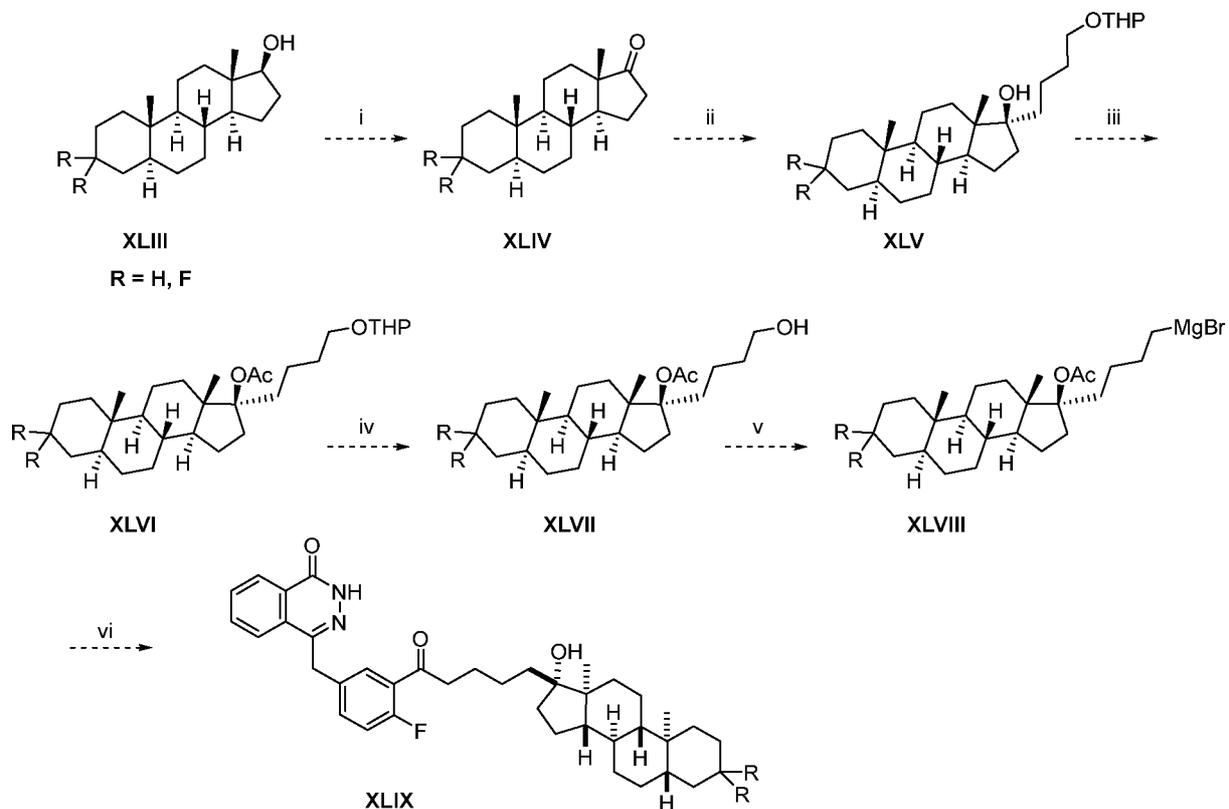


**Схема 6.** Предлагаемый путь получения CC-115-содержащих промежуточных продуктов: (i)

- 5 этилбромацетат,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ДМФА; ii) DIPEA, NMP; iii) AcOH, MeOH; iv)  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ДМФА; v)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, или  $\text{H}_2$ , Pd/C; vi) с использованием промежуточного соединения **XXII**, НАТУ,

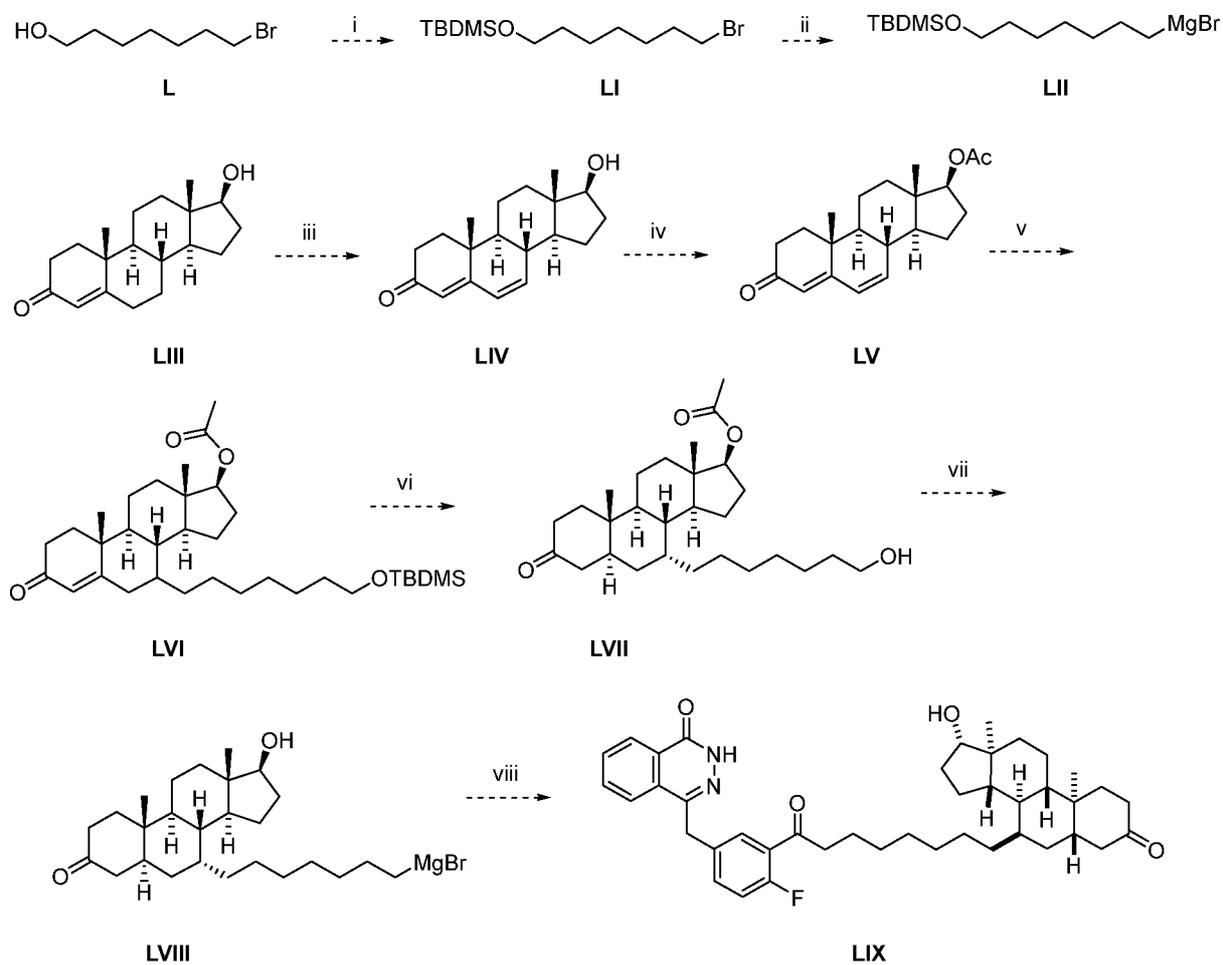
DIPEA, ДМФА или MsCl, промежуточного соединения XX, Et<sub>3</sub>N, ДМФА и 2М HCl/MeOH; vii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА; viii) три(о-толил)фосфин, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, ДМФА; ix) EtNH<sub>2</sub>·HCl, DIPEA, NMP.

*Общий способ 7*



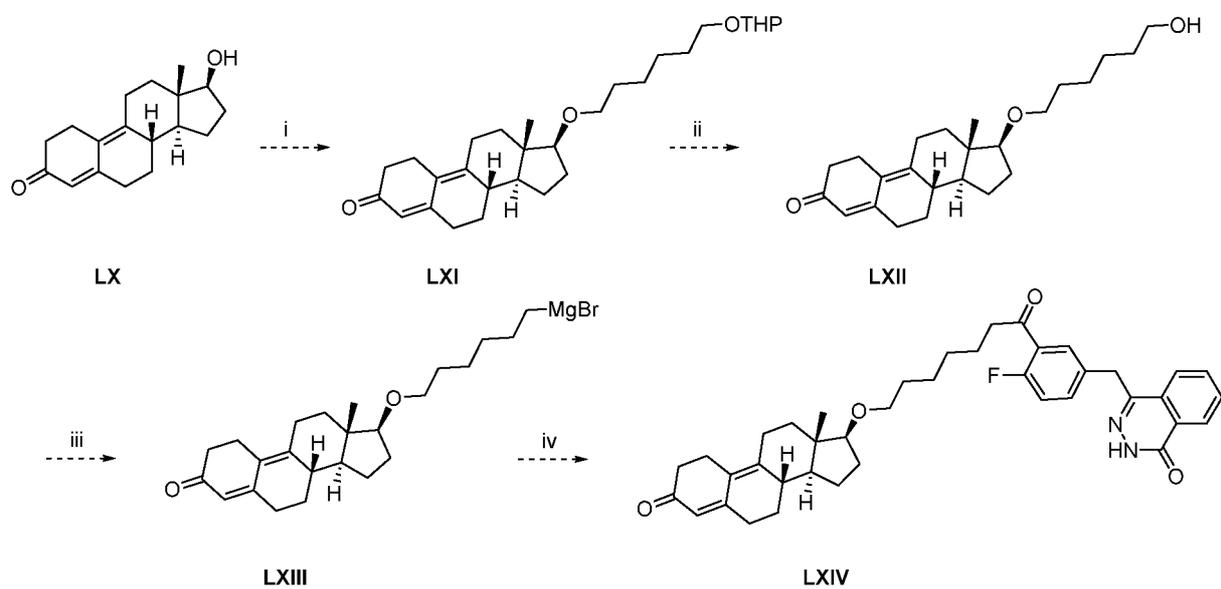
5 **Схема 7.** (i) PCC, NaOAc, ДХМ; (ii) BrMg(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OTHP, ТГФ; (iii) AcCl, DIPEA, ДХМ; (iv) HCl, диоксан; (v) (a) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub> (b) Mg, ТГФ; (vi) V, Ni катализатор, сухой ТГФ.

**Общий способ 8**



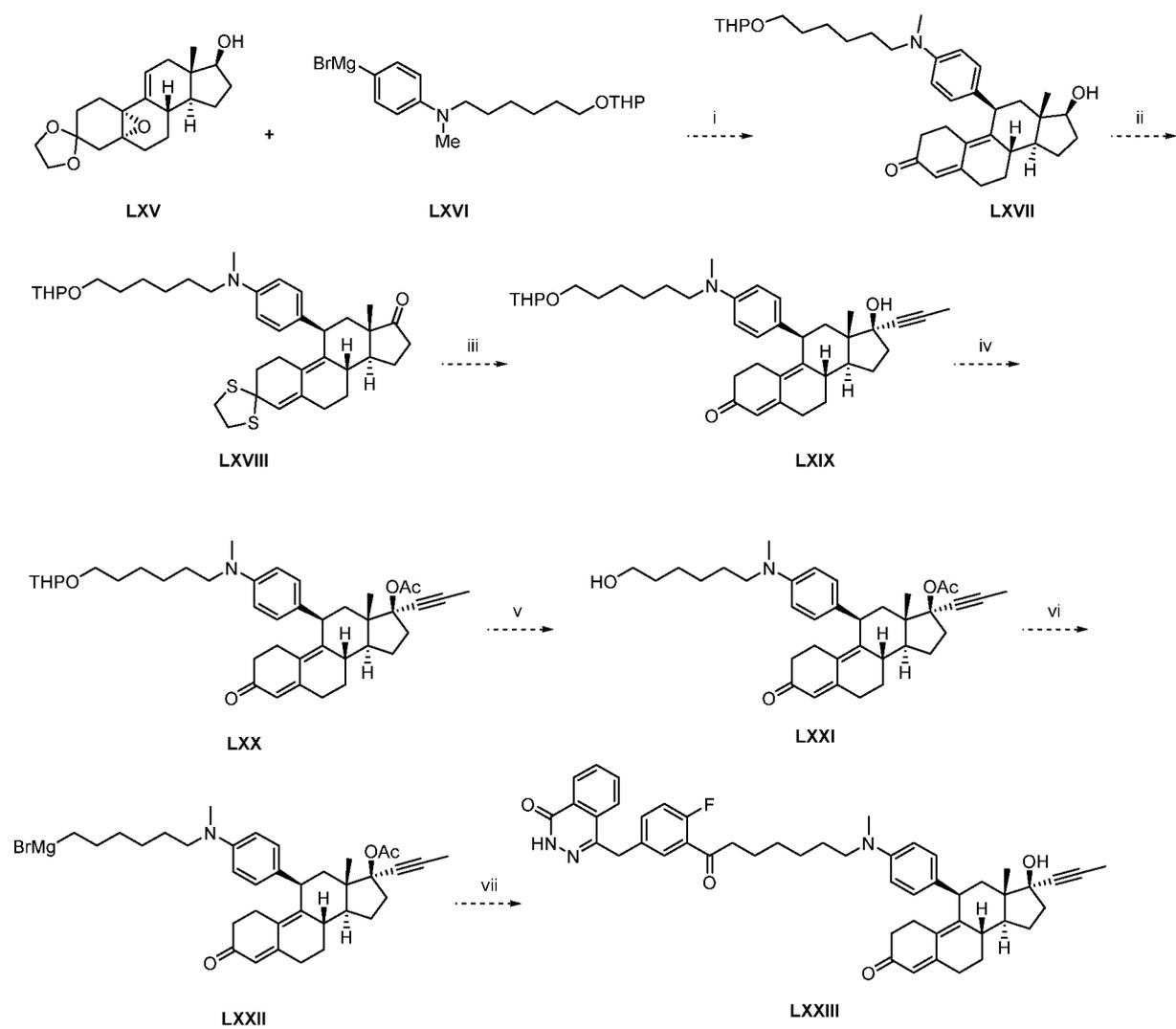
**Схема 8.** (i) TBDMS-Cl, TEA, DMAP, ДХМ; (ii) Mg, ТГФ; (iii) Хлоранил, t-BuOH; (iv) AcCl, DIPEA, ДХМ; (v) CuI, THF, **LII**; (vi) (a) NaBH<sub>4</sub> (b) TBAF, ТГФ; (vii) (a) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub> (b) Mg, ТГФ; (viii) V, Ni катализатор, сухой ТГФ.

*Общий способ 9*



**Схема 9.** (i) Основание,  $\text{Br-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$ ; (ii) HCl, диоксан; (iii) (a)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$  (b) Mg, ТГФ; (iv) V, Ni катализатор, сухой ТГФ.

Общий способ 10



**Схема 10.** (i) CuI, ТГФ; (ii) (a) HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH (b) Окисление; (iii) (a) Li—C≡C—Li, ТГФ (b) HCl; (iv) AcCl, DIPEA, ДХМ; (v) HCl, диоксан; (vi) (a) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub> (b) Mg, ТГФ; (vii) (a) V, Ni катализатор, сухой ТГФ (b) NaOH, EtOAc.

5

Общий способ 11

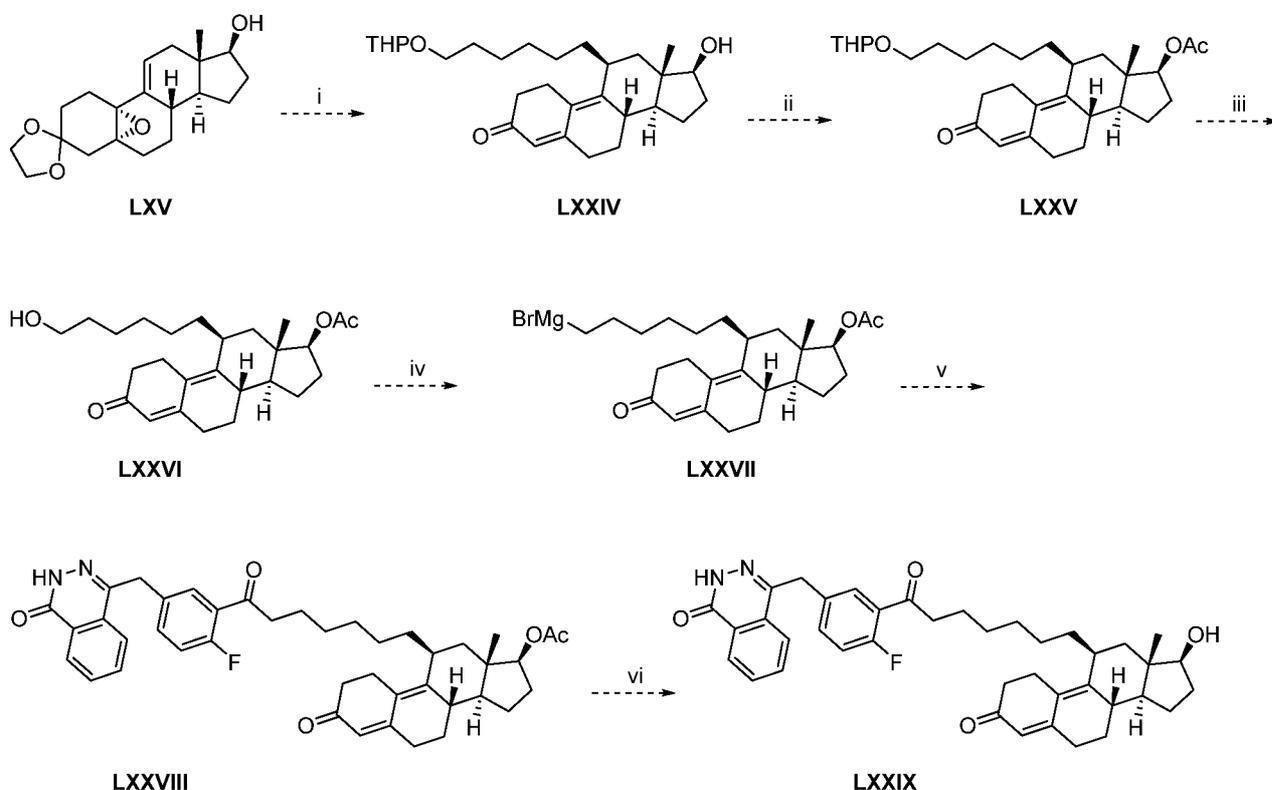
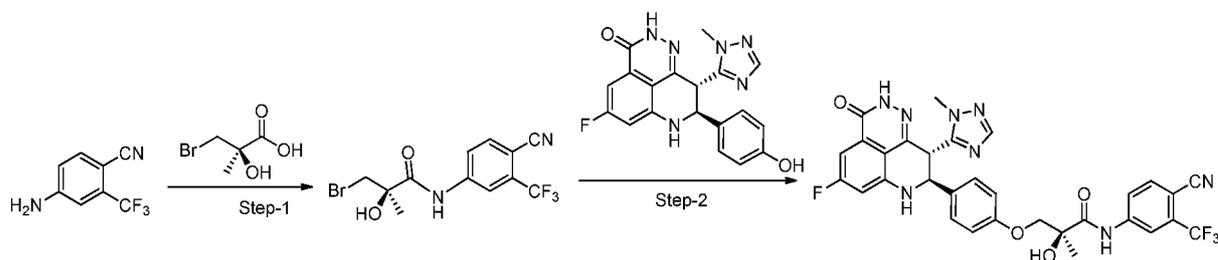


Схема 11. (i)  $\text{THPO-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$ , CuI, ТГФ; (ii) AcCl, DIPEA, ДХМ; (iii) HCl, диоксан; (iv) (a)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ ; (b) Mg, ТГФ; (v) V, Ni катализатор, сухой ТГФ; (vi) NaOH, EtOAc.

5

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример S-1. Получение (*S*)-*N*-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-((8*S*,9*R*)-5-фтор-9-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-3-оксо-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиrido[4,3,2-де]фалазин-8-ил)фенокси)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (Соединение 1.1a)



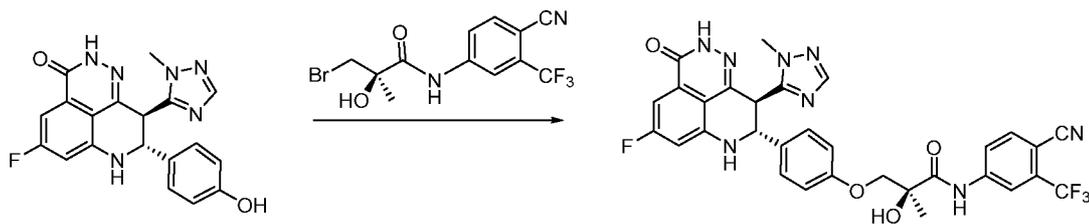
10 Стадия-1: Получение (*R*)-3-бром-*N*-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида

К раствору (R)-3-бром-2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (1,50 г, 3,79 ммоль) в DMA (15 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (1,50 г, 3,79 ммоль) при 0 °С, и смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 часов. Затем к смеси добавляли раствор 4-амино-2-(трифторметил)бензонитрила (0,84 г, 4,5 ммоль, 1,2 экв.) в DMA (5 мл), и смесь перемешивали при 5 комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией CombiFlash, получая указанное в 10 заголовке соединение. ЖХМС 350 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2: Получение (S)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-((8S,9R)-5-фтор-9-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-оксо-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]фталазин-8-ил)фенокси)-2-гидрокси-2-метилпропанамида**

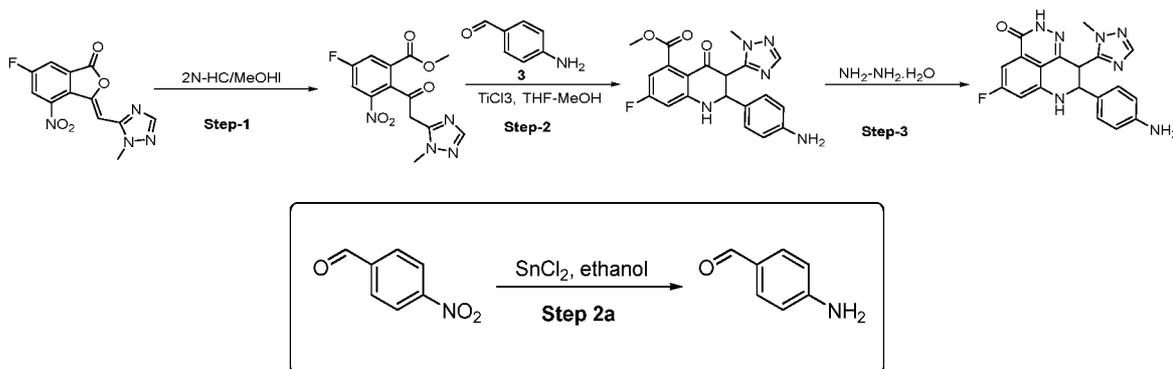
К перемешанному раствору (8S,9R)-5-фтор-8-(4-гидроксифенил)-9-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-15 5-ил)-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-de]фталазин-3(7H)-она (100 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (60 % суспензия в минеральном масле; 20,8 мг, 0,52 ммоль) при 0 °С с последующим добавлением (R)-3-бром-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (0,44 г, 0,31 ммоль, 2 экв.), и полученную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию гасили 20 ледяной водой и экстрагировали EtOAc (50 мл), органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазной хроматографией с получением соединения 1.1a. ЖХМС 649 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,21 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,21- 7,12 (m, 3H), 6,88 (dd, *J* = 10,8, 2,5 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,52 (d, *J* = 13,8 Гц, 1H), 4,30 (d, *J* = 13,8 Гц, 1H), 25 3,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

**Пример S-2. Получение (S)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-((8R,9S)-5-фтор-9-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-оксо-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]фталазин-8-ил)фенокси)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (Соединение 1.1b)**



К перемешанному раствору (8R,9S)-5-фтор-8-(4-гидроксифенил)-9-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-де]фталазин-3(7H)-она (100 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (60 % суспензия в минеральном масле; 20,8 мг, 0,52 ммоль) при 0 °С с последующим добавлением (R)-3-бром-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (0,44 г, 0,31 ммоль, 2 экв.), и полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (50 мл), органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазной хроматографией с получением соединения 1.1b. ЖХМС 649 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,38 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,20 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,4, 2,8Hz, 3H), 4,80 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,99 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

15 **Пример S-3. Получение 8-(4-аминофенил)-5-фтор-9-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-де]фталазин-3(7H)-она**



20 **Стадия-1: Получение метил-5-фтор-2-(2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетил)-3-нитробензоата**

К (Z)-6-фтор-3-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метилден)-4-нитроизобензофуран-1(3H)-ону (10 г, 34,48 ммоль) добавляли и 2 н. HCl/ MeOH (50 мл) при 0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения

реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли.  
ЖХМС 323 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2а: Получение 4-аминобензальдегида**

5 К перемешиваемому раствору 4-нитробензальдегида (5 г, 33,1 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли SnCl<sub>2</sub> (37,35 г, 165,5 ммоль, 5 экв.) при 0 °С, и смесь нагревали при 80 °С в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который суспендировали в воде (100 мл) и подщелачивали, используя раствор NaHCO<sub>3</sub> (pH ~ 8). Затем водный слой экстрагировали EtOAc  
10 (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (300 мл), водой (200 мл), соевым раствором (150 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки. ЖХМС 122 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Стадия-2: Получение метил-2-(4-аминофенил)-7-фтор-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-карбоксилата**

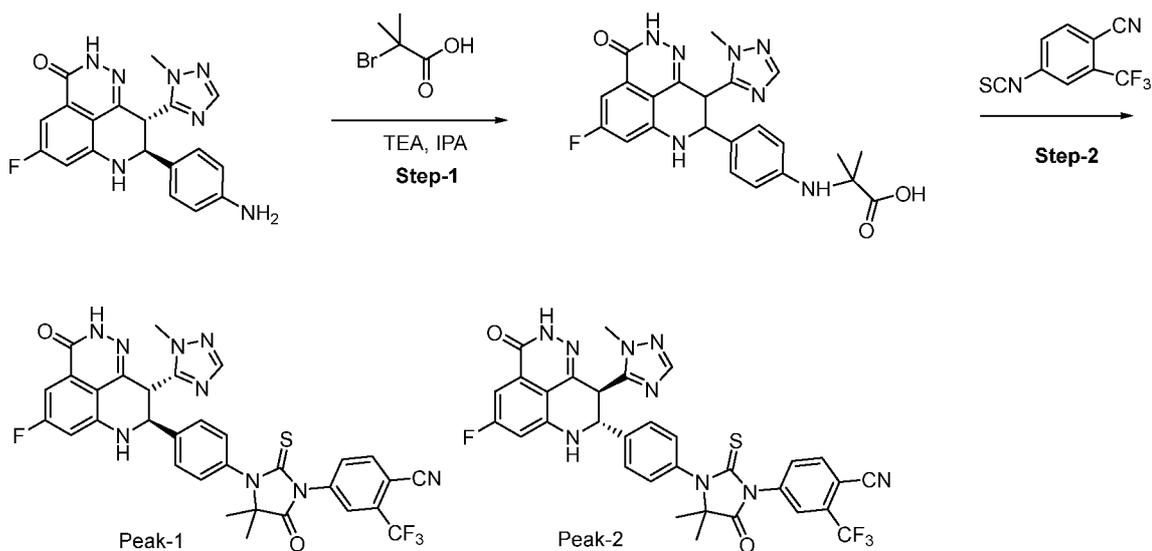
К перемешиваемому раствору гидрохлоридной соли метил-5-фтор-2-(2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетил)-3-нитробензоата (5,6 г, 15,6 ммоль) в ТГФ (60 мл), MeOH (10 мл) добавляли 4-аминобензальдегид (3,8 г, 31,2 ммоль, 2 экв.). Затем к смеси при комнатной температуре по каплям в течение 20 минут добавляли хлорид титана (III) (20%-ный раствор в 2N HCl (50 мл), и смесь  
20 перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По завершении растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который растворяли в воде (300 мл) и подщелачивали, используя насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (pH ~ 8). Затем водный слой экстрагировали EtOAc (400 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (300 мл), водой (300 мл), соевым раствором (100 мл),  
25 сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией CombiFlash, получая указанное в заголовке соединение. ЖХМС 396 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-3: Получение 8-(4-аминофенил)-5-фтор-9-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-8,9-дигидро-2H-пиродо[4,3,2-de]фталазин-3 (7H)-она**

30 К перемешиваемой суспензии метил-2-(4-аминофенил)-7-фтор-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-4-оксо-1,2,3, 4-тетрагидрохинолин-5-карбоксилата (1,50 г, 3,79 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли гидразингидрат (8 мл) при 0 °С, и полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (20 мл) с получением осадка, который добавляли, фильтровали через воронку Бюхнера. Полученное твердое вещество промывали водой (10 мл × 2) и *n*-пентаном (10 мл × 2), сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС 378 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,29 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,02 (t, *J* = 6,7 Гц, 3H), 6,89(d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,85 (d, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,71 (d, *J* = 11,4 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H).

**Пример S-4. Получение 4-(3-(4-((8*S*,9*R*)-5-фтор-9-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-3-оксо-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-де]фталазин-8-ил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (Пик-1) (Соединение 1.2а) и 4-(3-(4-((8*R*,9*S*)-5-фтор-9-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-3-оксо-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-де]фталазин-8-ил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (Пик-2) (Соединение 1.2б)**



**Стадия-1: Получение 2-(4-(5-фтор-9-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-3-оксо-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-де]фталазин-8-ил)фениламино)-2-метилпропановой кислоты**

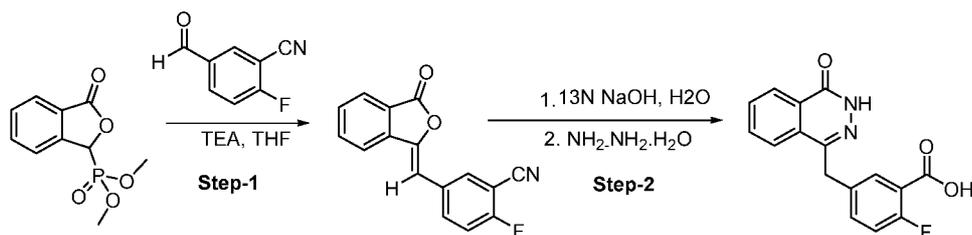
К перемешанному раствору 8-(4-аминофенил)-5-фтор-9-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-8,9-дигидро-2*H*-пиридо[4,3,2-де]фталазин-3(7*H*)-она (0,500 г, 1,48 ммоль) в 2-пропаноле (12 мл) добавляли триэтиламин (0,64 мл, 4,44 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением 2-бром-2-метилпропановой кислоты (0,44 г, 2,65 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревали до 80 °С в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении, подкисляли 1 н. HCl (pH~2) и экстрагировали EtOAc (300 мл). Органический

слой промывали водой (150 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с *n*-пентаном/ диэтиловым эфиром (3:1) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС 464 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 **Стадия-2: Получение 4-(3-(4-((8*S*,9*R*))-5-фтор-9-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-3-оксо-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]фталазин-8-ил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (Соединение 1.2a) и 4-(3-(4-((8*R*,9*S*))-5-фтор-9-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-3-оксо-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]фталазин-8-ил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-**  
10 **(трифторметил)бензонитрила (Соединение 1.2b)**

К перемешиваемому раствору 2-(4-(5-фтор-9-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-3-оксо-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]фталазин-8-ил)фениламино)-2-метилпропановой кислоты (0,20 г, 0,431 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли триэтиламин (0,18 мл, 1,29 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,196 г, 0,863 ммоль, 2 экв.), и смесь  
15 облучали микроволновым излучением при 80 °С в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (80 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением  
20 неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси стереоизомеров. Материал дополнительно подвергали хиральной очистке с получением соединения 1.2a и соединения 1.2b. Пик-1 (соединение 1.2a): ЖХМС 674,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,16 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 6,95 (dd, *J* = 10,9, 2,4 Гц, 1H), 5,05-4,89 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H). Пик-2 (соединение 1.2b): ЖХМС 674,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,19- 8,12 (m, 2H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,25 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (dd, *J* = 10,8, 2,5 Гц, 1H), 5,05-4,90 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

**Пример S-5. Получение 2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензойной кислоты**



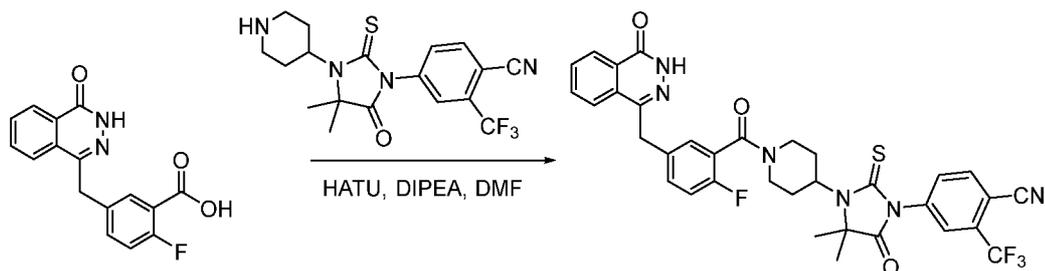
**Стадия-1: Получение (Z)-2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензонитрила**

К перемешиваемому раствору диметил-3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-илфосфоната (10 г, 41,28 ммоль) и 2-фтор-5-формилбензонитрила (6,15 г, 41,28 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли триэтиламин (5,76 мл, 41,28 ммоль, 1 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По завершении добавляли воду (200 мл), и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера. Полученное твердое вещество промывали водой (50 мл), смесью гексанов (50 мл), диэтиловым эфиром (30 мл), сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС 266 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (1H, m), 8,05 (1H, m), 7,98 (1H, m), 7,79 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,30 (1H, m), 6,35 (1H, s).

**Стадия-2: Получение 2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензойной кислоты**

К перемешанной суспензии (Z)-2-фтор-5-((3-оксоизобензофуран-1(3H)-илиден)метил)бензонитрила (3,7 г, 13,94 ммоль) в воде (20 мл) добавляли 13 н. раствор NaOH (5 мл), и смесь нагревали в атмосфере азота при 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 70 °С, и добавляли гидразингидрат (10 мл) и перемешивали в течение 16 часов при 70 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 2N HCl (pH 1-2) при 0-5 °С с получением осадка. Осажденное твердое вещество отфильтровали через воронку Бюхнера, промывая водой (50 мл), смесью *n*-гексанов (50 мл), диэтиловым эфиром (30 мл), сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС 299 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,22 (1H, br s), 12,61 (1H, s), 8,27 (1H, m), 7,99-7,81 (4H, m), 7,59 (1H, m), 7,25 (1H, m), 4,36 (2H, s).

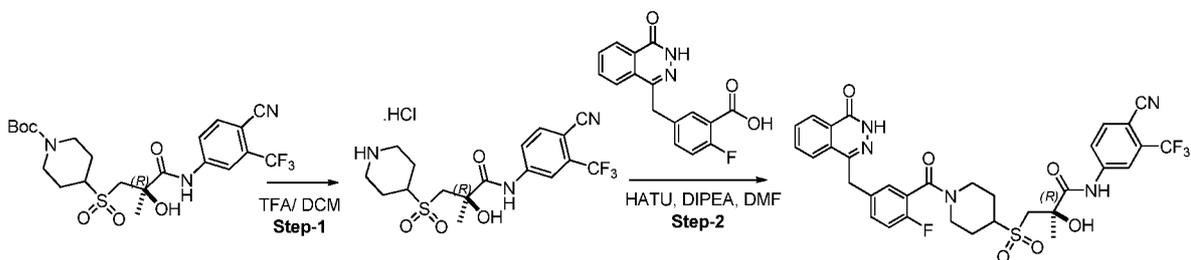
**Пример S-6. Получение 4-(3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пиперидин-4-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (Соединение 1.3)**



К перемешиваемому раствору 2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензойной кислоты (0,300 г, 1,03 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (0,78 г, 2,06 ммоль, 2 экв.) при 0 °С, и смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем DIPEA (0,57, 3,10 ммоль, 3 экв.) и 4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(пиперидин-4-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,49 г, 1,24 ммоль, 1,2 экв.) последовательно добавляли к смеси при 0 °С, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По завершении смесь разбавляли EtOAc (250 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией CombiFlash, получая соединение 1.3. ЖХМС 677 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,56 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,84 (dt, *J* = 21,4, 7,3 Гц, 2H), 7,43 (td, *J* = 7,3, 6,2, 3,1 Гц, 1H), 7,30 (dd, *J* = 6,4, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,60 (d, *J* = 10,7 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,16 (t, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,78 (d, *J* = 10,7 Гц, 1H), 1,55 (d, *J* = 12,2 Гц, 6H).

**Пример S-7. Получение (R)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пиперидин-4-илсульфонил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (Соединение 1.4)**



20

**Стадия-1: Получение (R)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-метил-3-(пиперидин-4-илсульфонил)пропанамида гидрохлорида**

К раствору (R)-трет-бутил-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фениламино)-2-гидрокси-2-метил-3-оксипропилсульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (0,2 г, 0,38 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (2 мл) при 0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении.

5 Неочищенный остаток растирали с *n*-пентаном/диэтиловым эфиром (3:1) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС 420 [M+H]<sup>+</sup>.

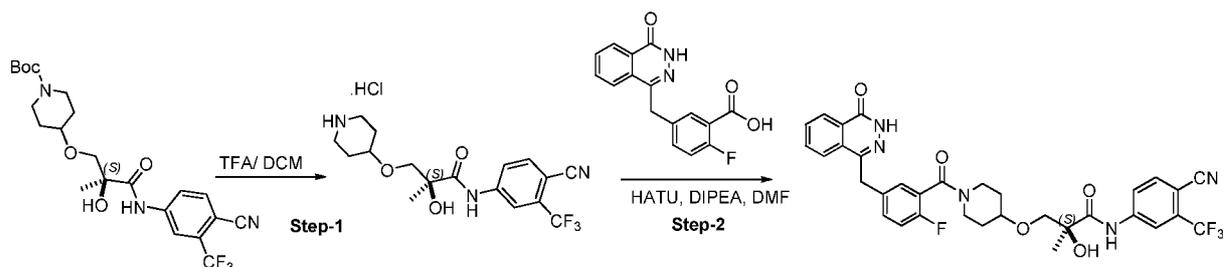
**Стадия-2: Получение (R)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пиперидин-4-илсульфонил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (Соединение 1.4)**

10 К перемешиваемому раствору 2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензойной кислоты (0,095 г, 0,335 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,24 г, 0,63 ммоль, 2 экв.) при 0 °С, и смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем к смеси последовательно добавляли DIPEA (0,20, 1,5 ммоль, 5 экв.) и (R)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-метил-3-(пиперидин-4-

15 илсульфонил)пропанамида (0,075 г, 0,402 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения, добавляли воду (10 мл), и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера. Полученное твердое вещество промывали водой (10 мл × 2), *n*-пентаном (10 мл × 2), сушили при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали обращенно-

20 фазной хроматографией с получением Соединения 1.4. ЖХМС 700 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,58 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 8,32-8,21 (m, 2H), 8,09 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (dt, *J* = 22,4, 7,3 Гц, 2H), 7,39 (ddd, *J* = 8,3, 4,9, 2,3 Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,18 (td, *J* = 8,8, 3,5 Гц, 1H), 5,91 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,62 (ddd, *J* = 30,4, 10,8, 6,7 Гц, 2H), 3,46 (dd, *J* = 9,6, 4,6 Гц, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 1,79 (dd, *J* = 22,4, 12,6 Гц, 1H), 1,62 (d, *J* = 27,0 Гц, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,45 (dd, *J* = 14,4, 8,0 Гц, 1H), 1,31 (s, 4H).

25 **Пример S-8. Получение (S)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофалазин-1-ил)метил)бензоил)пиперидин-4-илокси)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (Соединение 1.5)**



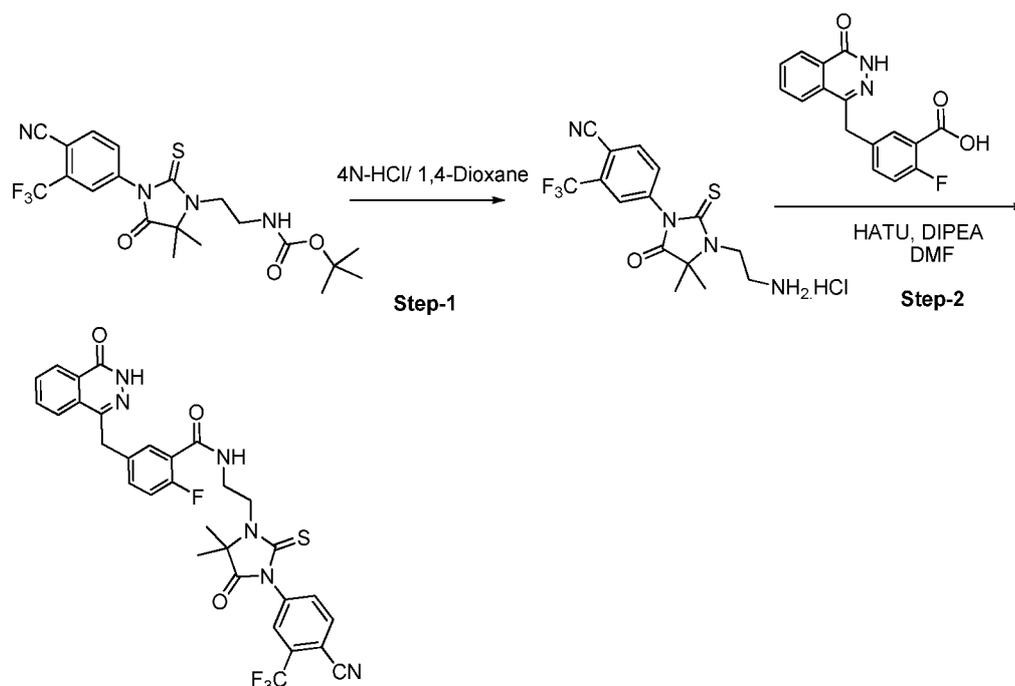
**Стадия-1: Получение (S)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-метил-3-(пиперидин-4-илокси)пропанамида гидрохлорида**

К раствору (S)-трет-бутил-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фениламино)-2-гидрокси-2-метил-3-оксопропокси)пиперидин-1-карбоксилата (0,3 г, 0,64 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при 5 0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с *n*-пентаном/диэтиловым эфиром (3:1) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС 372 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2: Получение (S)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(1-(2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензоил)пиперидин-4-илокси)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (Соединение 1.5)**

К перемешиваемому раствору 2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензойной кислоты (0,1 г, 0,335 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,25 г, 0,67 ммоль, 2 экв.) при 0 °С, и смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем к смеси последовательно добавляли DIPEA (0,22, 1,67 15 ммоль, 5 экв.) и (S)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-метил-3-(пиперидин-4-илокси)пропанамида гидрохлорид (0,17 г, 0,402 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения, добавляли воду (10 мл), и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера. Полученное твердое вещество промывали водой (10 мл × 2), *n*-пентаном (10 мл × 2), сушили 20 при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали хроматографией CombiFlash с получением Соединения 1.5. ЖХМС 652 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,7, 3,6 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,22 (td, *J* = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 4,60 (q, *J* = 8,6, 7,4 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,71-3,41 (m, 4H), 3,02 (q, *J* = 9,1, 4,8 Гц, 1H), 2,78 (t, *J* = 13,0 25 Гц, 1H), 2,23 (d, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,10 (t, *J* = 11,4 Гц, 1H), 1,94 (d, *J* = 13,8 Гц, 1H), 1,46 (s, 4H).

**Пример S-9. Получение N-(2-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этил)-2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензамида (Соединение 1.6)**



**5 Стадия-1: Получение 4-(3-(2-аминоэтил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорида**

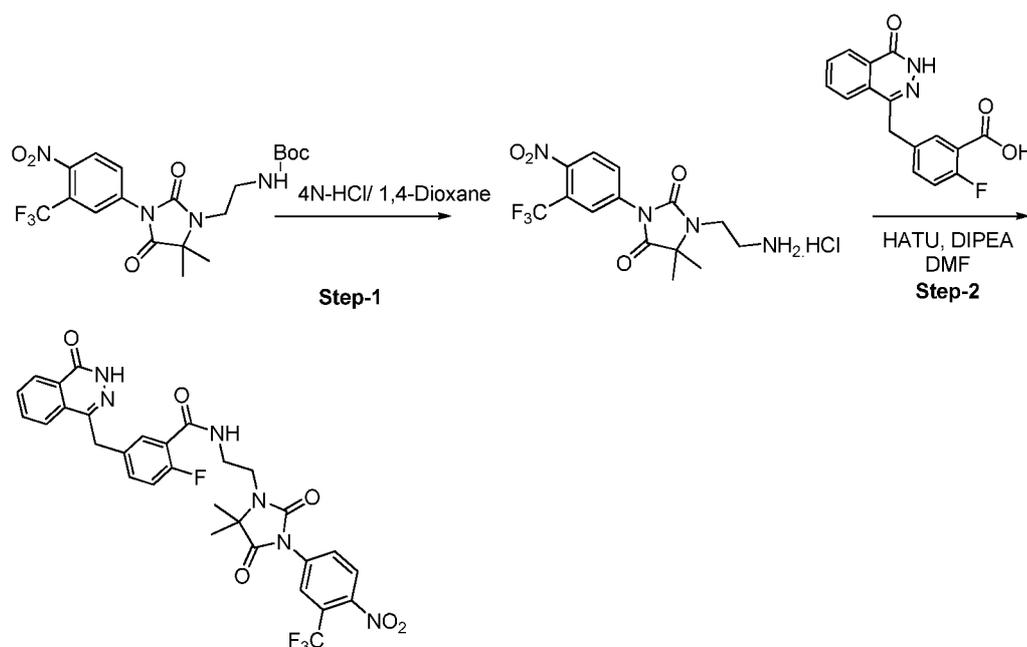
К трет-бутил-2-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этилкарбамату (0,250 г, 0,548 ммоль) добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (10 мл) при 0 °C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в форме гидрохлоридной соли. ЖХМС 357 [M+H]<sup>+</sup>

**10 Стадия-2: Получение N-(2-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этил)-2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензамида**

К перемешиваемому раствору 2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензойной кислоты (0,100 г, 0,335 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (0,25 г, 0,37 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °C, и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем к смеси последовательно добавляли DIPEA (0,29 мл, 1,67 ммоль, 5 экв.) и 4-(3-(2-аминоэтил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид (0,144 г, 0,368 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °C, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 75 минут. За ходом реакции следили с

помощью ТСХ. После завершения, добавляли воду (10 мл), и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера. Полученное твердое вещество промывали водой (10 мл × 2) и *n*-пентаном (10 мл × 2), сушили при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС 637 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,62 (s, 1H), 8,48 (q, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,1, 2,4 Гц, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 7,7, 4,8, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J* = 10,5, 8,4 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,84 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,65 (q, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,54 (s, 6H).

10 **Пример S-10. Получение N-(2-(5,5-диметил-3-(4-нитро-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)этил)-2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензамида (Соединение 1.7)**



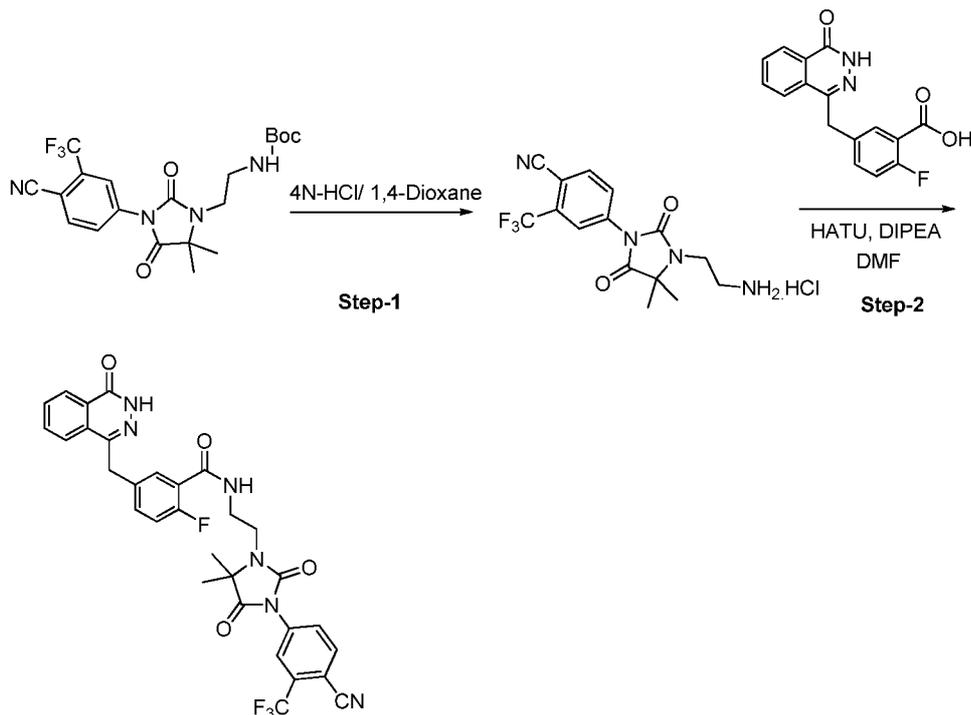
**Стадия-1: Получение 1-(2-аминоэтил)-5,5-диметил-3-(4-нитро-3-(трифторметил) фенил) имидазолидин-2,4-диона гидрохлорида**

15 К трет-бутил-2-(5,5-диметил-3-(4-нитро-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)этилкарбамату (0,250 г, 0,54 ммоль) добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (10 мл) при 0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в форме гидрохлоридной соли. ЖХМС 361 [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия-2: Получение N-(2-(5,5-диметил-3-(4-нитро-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)этил)-2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензамида**

К перемешанной суспензии 2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензойной кислоты (0,100 г, 0,335 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,255 г, 0,675 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С, и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси последовательно добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,67 ммоль, 5 экв.) и 1-(2-аминоэтил)-5,5-диметил-3-(4-нитро-3-(трифторметил)фенил)имидазолидин-2,4-диона гидрохлорид (0,146 г, 0,369 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С, и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 75 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения, добавляли воду (10 мл), и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера. Полученное твердое вещество промывали водой (10 мл × 2) и *n*-пентаном (10 мл × 2), сушили при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение. LCMS 641 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,61 (s, 1H), 8,40 (q, *J* = 4,5, 3,9 Гц, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,29-8,22 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,91-7,77 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 6,9, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 7,8, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 7,22 (dd, *J* = 10,4, 8,5 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,50 (dq, *J* = 20,4, 6,9 Гц, 4H), 1,45 (s, 6H).

**Пример S-11. Получение N-(2-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)этил)-2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензамида (Соединение 1.8)**



**Стадия-1: Получение 4-(3-(2-аминоэтил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорида**

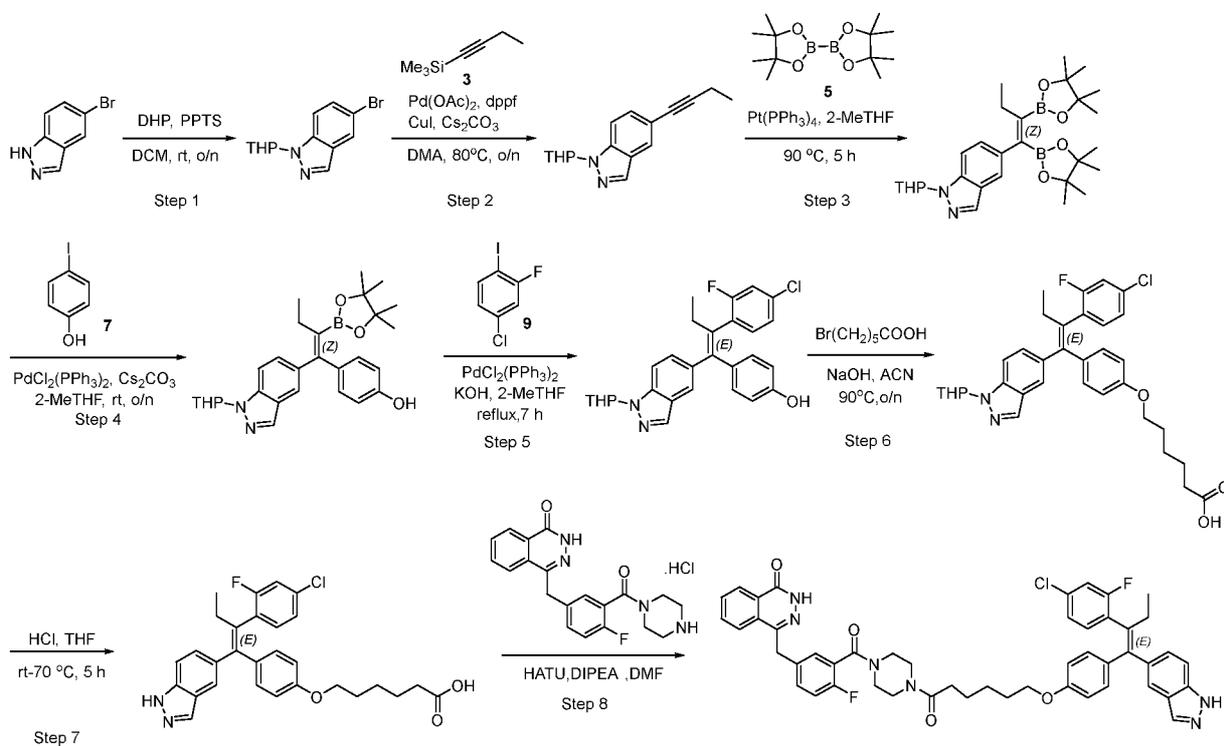
К трет-бутил-2-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)этилкарбамату (0,250 г, 0,56 ммоль) добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (10 мл) при 0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС 341 [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия-2: Получение N-(2-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)этил)-2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензамида**

К перемешанной суспензии 2-фтор-5-((4-оксо-3,4-дигидрофталазин-1-ил)метил)бензойной кислоты (0,100 г, 0,335 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (0,255 г, 0,675 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С, и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси последовательно добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,67 ммоль, 5 экв.) и 4-(3-(2-аминоэтил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид (0,146 г, 0,369 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С, и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 75 минут. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения, добавляли воду (10 мл), и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера. Полученное твердое вещество промывали водой (10 мл × 2) и *n*-пентаном (10 мл × 2), сушили при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

который очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение. LCMS 621 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12,61 (s, 1H), 8,40 (q, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,28- 8,22 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,90-7,77 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 7,0, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 7,8, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 7,22 (dd, *J* = 10,5, 8,4 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,50 (dq, *J* = 20,2, 6,7 Гц, 4H), 1,44 (s, 6H).

**Пример S-12. Получение (*E*)-4-(3-(4-(6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1*H*-индазол-5-ил)бут-1-ен-1-ил)фенокси)гексаноил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2*H*)-она (Соединение 2.49)**



10 **Стадия-1: Получение 5-бром-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазола**

В 250 мл круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, резиновой перегородкой и входом N<sub>2</sub>, загружали 5-бром-1*H*-индазол (3,6 г, 18,27 ммоль) и безводный дихлорметан (40 мл). К этому раствору одной порцией добавляли 3,4-дигидро-2*H*-пиран (7,68 г, 91,36 ммоль) при комнатной температуре с последующим добавлением PPTS (460 мг, 1,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), промывали соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали,

15

концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (РЕ/ЕА=10/1) с получением 5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола.

**Стадия-2: Получение 5-(бут-1-инил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола**

Смесь 5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола (2,52 г, 8,98 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,85 г, 17,96 ммоль), CuI (171,1 мг, 0,898 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (201,6 мг, 0,898 ммоль), dppf (497,8 мг, 0,898 ммоль) и N,N-диметилацетамида дегазировали с помощью трех циклов вакуум/азот. Добавляли бут-1-ин-1-илтриметилсилан (1,7 г, 13,46 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80 °С под N<sub>2</sub> в течение ночи. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и водой, а затем фильтровали через целит. Отделяли водный слой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили, фильтровали, концентрировали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ/ЕА=10/1) с получением 5-(бут-1-инил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола.

**Стадия-3: Получение (Z)-5-(1,2-бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-1-енил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола**

Раствор 5-(бут-1-инил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола (3,4 г, 13,37 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3,75 г, 14,71 ммоль), Pt(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (166,35 мг, 0,134 ммоль) и 2-метилтетрагидрофурана (40 мл) дегазировали с помощью трех циклов вакуум/N<sub>2</sub> и затем нагревали с обратным холодильником под N<sub>2</sub> в течение 5 часов. ТСХ показала завершение реакции. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры. Реакционный раствор применяли непосредственно на следующей стадии.

**Стадия-4: Получение (Z)-4-(1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-1-енил)фенола**

Смесь предыдущего реакционного раствора (1,0 экв.), 4-йодфенола (2,94 г, 13,37 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (489,1 мг, 0,668 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,71 г, 26,74 ммоль) и воды (1 мл) интенсивно перемешивали при комнатной температуре под N<sub>2</sub> в течение ночи. ТСХ показала завершение реакции. Реакционный раствор применяли непосредственно на следующей стадии.

**Стадия-5: Получение (E)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенола**

Смесь предыдущего реакционного раствора (1,0 экв.), 4-хлор-2-фтор-1-йодбензола (5,14 г, 20,05 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (98 мг, 0,14 ммоль) и KOH (4 М, 3,13 г, 73,53 ммоль) дегазировали с помощью трех циклов вакуум/N<sub>2</sub>, а затем нагревали с обратным холодильником под N<sub>2</sub> в течение 7 часов. ТСХ

показала завершение реакции. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водные фазы снова экстрагировали этилацетатом. Экстракты объединяли, сушили, фильтровали, концентрировали и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением (E)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенола.

**Стадия-6: Получение (E)-6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексановой кислоты**

Смесь (E)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенола (1 г, 2,09 ммоль), NaOH (335,5 мг, 8,38 ммоль), 6-бромгексановой кислоты (0,82 мг, 4,19 ммоль), KI (34,9 мг, 0,21 ммоль) в ACN перемешивали при 90 °C в течение ночи. ТСХ показала завершение реакции. Раствор концентрировали. Неочищенный продукт помещали в воду и доводили до pH=4 лимонной кислотой, затем фильтровали с получением (E)-6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексановой кислоты.

**Стадия-7: Получение (E)-6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексановой кислоты**

Добавляли смесь (E)-6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексановой кислоты (2 г, влажная масса) в диоксане (20 мл), 10% HCl (4 мл). Затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 5 часов. ТСХ показала завершение реакции. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=3/1~ДХМ/ТГФ=6/1) с получением (E)-6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексановой кислоты. ЖХМС 507 [M+1]<sup>+</sup>.

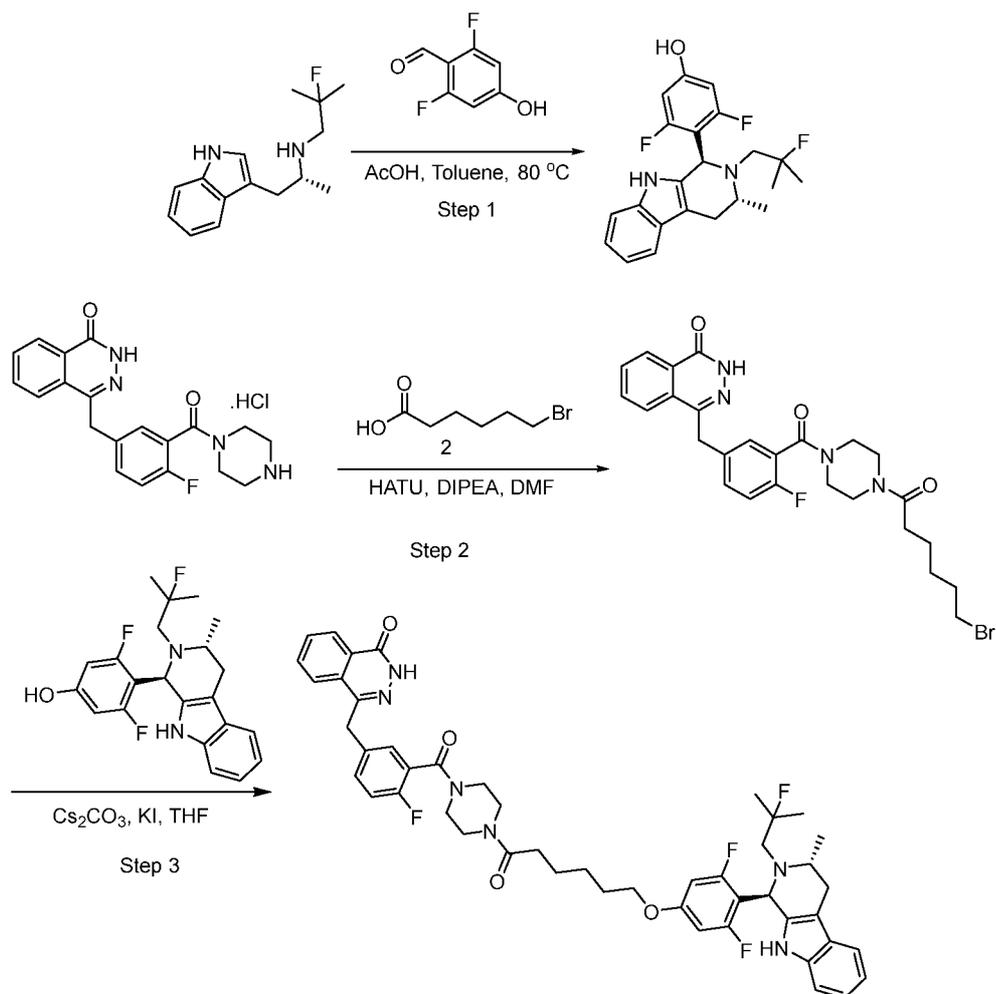
**Стадия-8: Получение (E)-4-(3-(4-(6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексанойл)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она**

К перемешиваемому раствору (E)-6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексановой кислоты (0,150 г, 296 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли NATU (0,168 г, 0,444 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси последовательно добавляли DIPEA (0,27 мл, 1,48 ммоль, 5 экв.) и 4-(4-фтор-3-(пиперазин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорид (0,143 г, 0,355 ммоль, 1,2 экв.), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По завершении смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл), и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера. Полученный

неочищенный продукт очищали хроматографией Combiflash с получением указанного в заголовке Соединения 2.49. ЖХМС 855 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (br s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,89 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,31-7,18 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,83-6,72 (m, J = 7,9 Гц, 2H), 6,67-6,56 (m, J = 7,5 Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,61 (br s, 4H), 3,50 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 3,14 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 2,35 (d, J = 7,9 Гц, 4H), 1,62 (br s, 2H), 1,49 (br s, 2H), 1,36 (br s, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

10 **Пример S-13. 4-(3-(4-(6-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиrido[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)гексаноил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Соединение 2.50)**



**Стадия-1: Получение 3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенола**

5 Раствор (R)-N-(1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)-2-фтор-2-метилпропан-1-амин 1 (2 г, 8,05 ммоль), 2,6-дифтор-4-гидроксibenзальдегида (1,27 г, 8,05 ммоль) и AcOH (3,87 г, 64,4 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли ДХМ/MeOH 10/1, промывали насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и солевой раствор, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с PE/EtOAc 8/1 с получением 3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенола. ЖХМС 389 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Стадия-2: Получение 4-(3-(4-(6-бромгексаноил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она**

К перемешиваемому раствору 6-бромгексановой кислоты (0,200 г, 1,03 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли NATU (0,783 г, 1,55 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. Затем к смеси последовательно добавляли DIPEA (0,94 мл, 5,14 ммоль, 5 экв.) и 4-(4-фтор-3-(пиперазин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорид (0,624 г, 1,55 ммоль, 1,5 экв.), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По завершении смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл), и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией CombiFlash с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС 543 [M+H]<sup>+</sup>

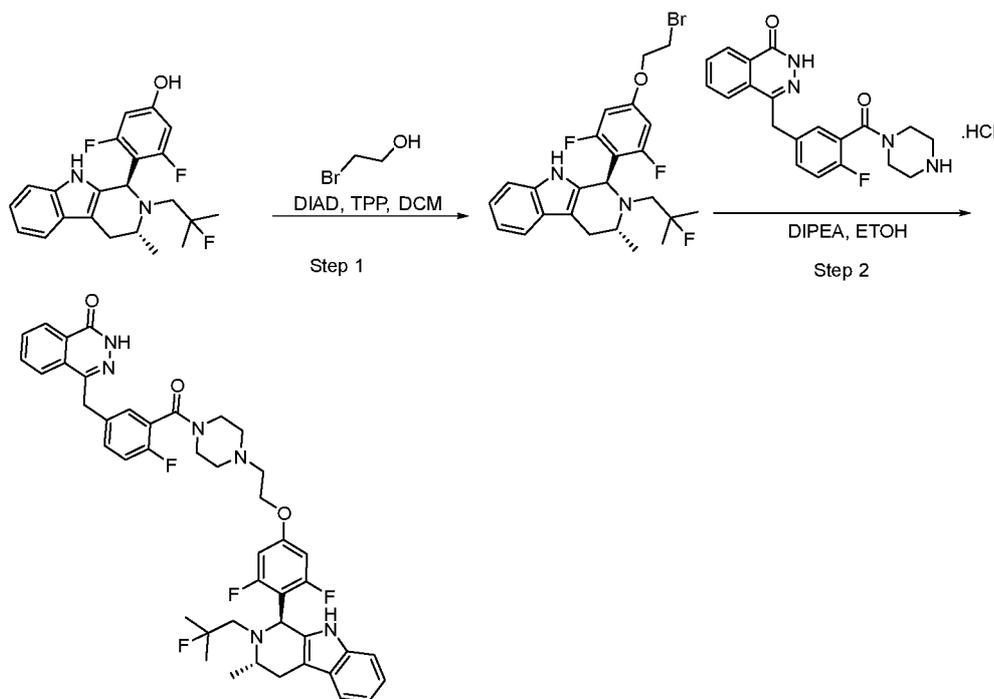
20 **Стадия-3: Получение 4-(3-(4-(6-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксигексаноил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она**

25 К перемешанному раствору 3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенола (0,050 г, 0,12 ммоль) в ТГФ (3 мл) последовательно добавляли CsCO<sub>3</sub> (0,104 г, 0,332 ммоль, 2,5 экв.), KI (0,004 г, 0,0257 ммоль, 0,2 экв.) и 4-(3-(4-(6-бромгексаноил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (0,104 г, 0,193 ммоль, 1,5 экв.), и полученную смесь нагревали при 80 °C 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (35 мл × 30 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

который очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение 2.50. ЖХМС 851 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,59 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,96 (br s, 2H), 3,63 (br s, 1H), 3,51 (br s, 4H), 3,14 (br s, 2H), 2,87 (br s, 2H), 2,78 (br s, 1H), 2,67 (br s, 2H), 2,38 (br s, 1H), 2,35-2,24 (m, 3H), 1,70 (br s, 2H), 1,53 (br s, 2H), 1,40 (br s, 2H), 1,22 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 1,15 (br s, 2H), 1,10 (s, 2H), 1,04 (d, J = 6,6 Гц, 2H).

10 **Пример S-14. 4-(3-(4-(2-(3,5-дифтор-4-((1S,3S)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Соединение 2.51)**



**Стадия-1: Получение (1R,3R)-1-(4-(2-бромэтокси)-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола**

15 К перемешанному раствору 3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенола (0,10 г, 0,257 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 2-бромэтанол (0,064 г, 0,515 ммоль, 2,0 экв.) и трифенилфосфин (0,202 г, 0,773 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере азота при 0 °С с последующим добавлением DIAD (0,28 мл, 1,28 ммоль, 5 экв.), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции

следили с помощью ТСХ. После завершения смесь разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией CombiFlash, получая указанное в заголовке соединение.

5 **ЖХМС** 495 [M+H]<sup>+</sup>

*Стадия-2: Получение 4-(3-(4-(2-(3,5-дифтор-4-((1S,3S)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она*

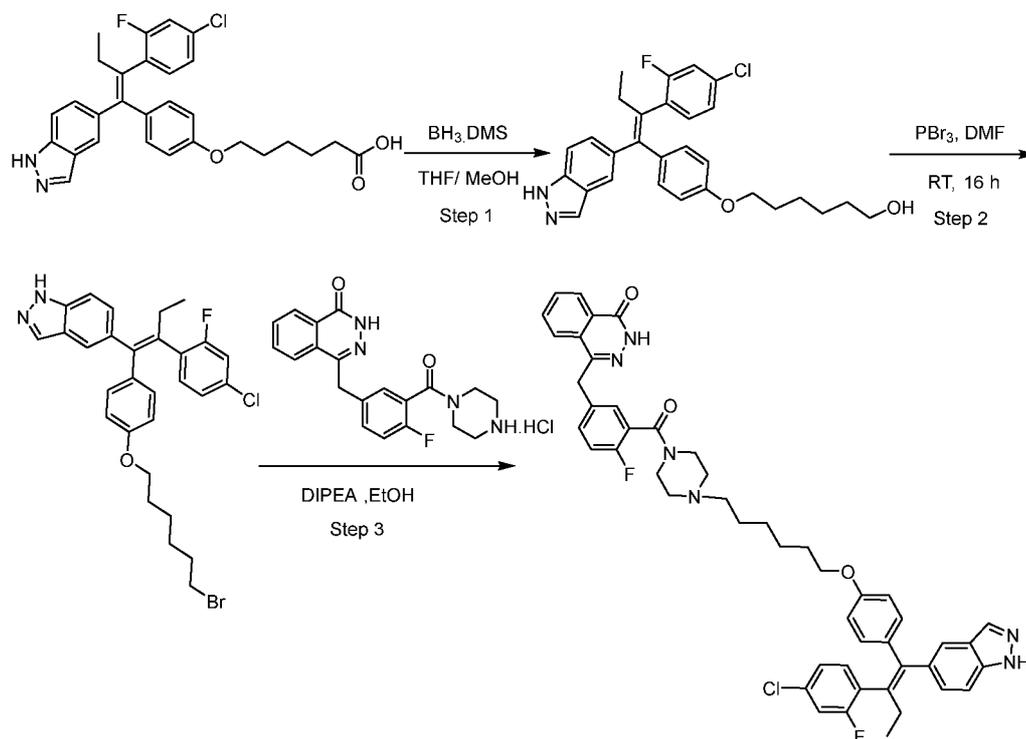
К перемешанному раствору (1R,3R)-1-(4-(2-бромэтокси)-2,6-дифторфенил)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола (0,030 г, 0,0607 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли DIPEA (0,039 г, 303 ммоль, 5 экв.) и 4-(4-фтор-3-(пиперазин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорид (0,036 г, 0,091 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение

15 **ЖХМС** 781 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,59 (br s, 1H), 10,51 (br s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,93-7,78 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,32 (br s, 1H), 7,28-7,13 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 7,0, 13,6 Гц, 2H), 6,67 (d, *J* = 11,4 Гц, 2H), 5,12 (br s, 1H), 4,32 (br s, 2H), 4,09 (br s, 2H), 3,60 (br s, 2H), 3,51 (br s, 2H), 3,15 (br s, 3H), 2,4-2,3 (m, 4H), 2,86 (br s, 1H), 2,69 (d, *J* = 11,8 Гц, 2H), 2,35 (d, *J* = 14,5 Гц, 4H), 1,21 (br s, 1H), 1,16 (br s, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H).

20

**Пример S-15. Е)-4-(3-(4-(6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)гексил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-он (Соединение 2.52)**



**Стадия-1: Получение (E)-6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексан-1-ола**

К перемешанному раствору (E)-6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексановой кислоты (0,150 г, 0,296 ммоль) в ТГФ:МеОН (2:1) (15 мл) добавляли 5  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  (0,112 г, 1,48 ммоль, 5,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Через 2 часа смесь медленно гасили, используя МеОН (5 мл), и кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. За ходом реакции дополнительно следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь 10 концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией CombiFlash, получая указанное в заголовке соединение. **ЖХМС** 493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Стадия-2: Получение (E)-5-(1-(4-(6-бромгексилокси)фенил)-2-(4-хлор-2-фторфенил) бут-1-енил)-1H-индазола**

К перемешанному раствору (E)-6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексан-1-ола (0,080 мг, 0,160 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли 15  $\text{PBr}_3$  (0,175 г, 0,670 ммоль, 4 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь медленно гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (pH ~8) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои

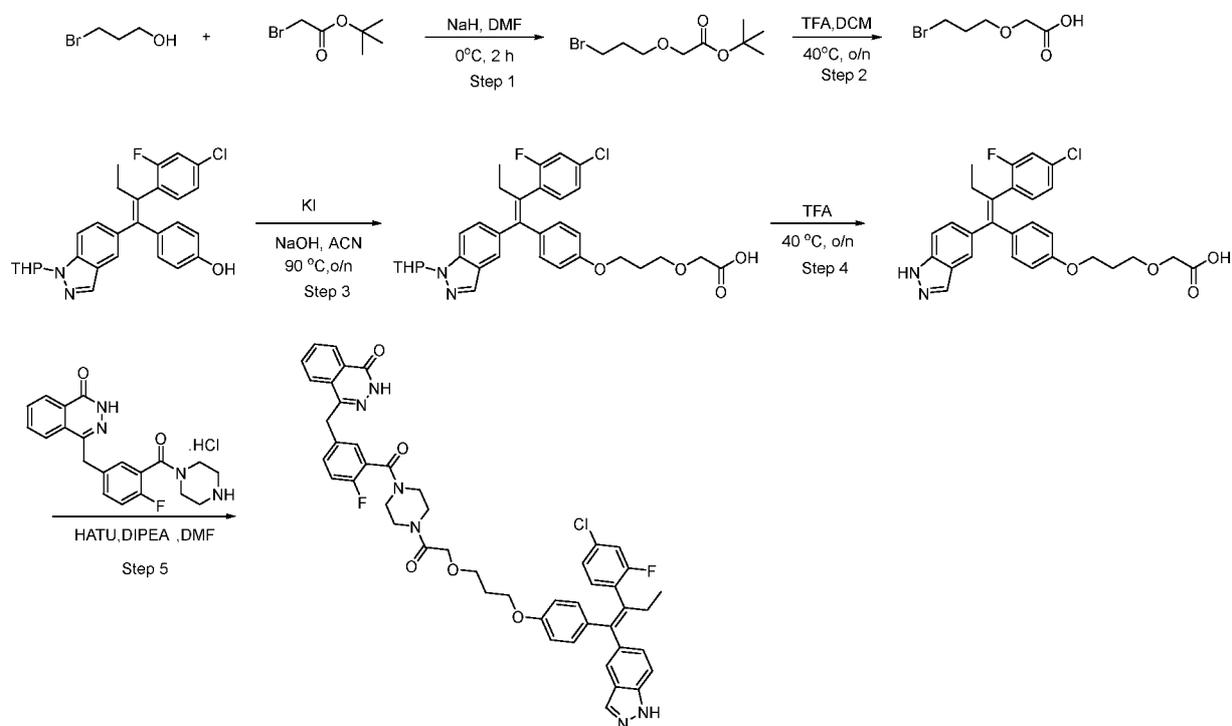
промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией CombiFlash, получая указанное в заголовке соединение. ЖХМС 555 [M+H]<sup>+</sup>

5 **Стадия-3: Получение (E)-4-(3-(4-(6-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)феноксигексил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она**

К перемешанному раствору (E)-5-(1-(4-(6-бромгексилокси)фенил)-2-(4-хлор-2-фторфенил)бут-1-енил)-1H-индазола (0,050 г, 0,902 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли DIPEA (0,058 г, 0,451 ммоль, 5 экв.) и 4-(4-фтор-3-(пиперазин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорид (0,054 г, 0,135 ммоль, 1,5 экв.), и смесь нагревали при 80 °С в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение 2.52. ЖХМС 841 [M+H]<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,37 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,24-7,10 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,85 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,66 (br s, 2H), 2,58 (br s, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,57 (br s, 2H), 1,46 (d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,40 (br s, 3H), 1,29 (br s, 3H), 1,01- 0,84 (m, 3H).

**Пример S-16. Получение (E)-4-(3-(4-(2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)ацетил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она (Соединение 2.53)**



**5 Стадия-1: Получение трет-бутил 2-(3-бромпропокси)ацетата**

Раствор 3-бромпропан-1-ола (10 г, 71,95 ммоль) и трет-бутил-2-бромацетата (14,03 г, 71,95 ммоль) в ДМФА (150 мл) охлаждали до 0°C, добавляли NaH (2,88 г, 71,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. ТСХ показала завершение реакции. Раствор выливали в 1н. HCl и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EA/PE=30/1, с получением трет-бутил-2-(3-бромпропокси)ацетата.

**10 Стадия-2: Получение 2-(3-бромпропокси)уксусной кислоты**

Смесь трет-бутил-2-(3-бромпропокси)ацетата (2 г, 7,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли ТФУ (5 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. ТСХ показала завершение реакции. Раствор выливали в ледяную воду и доводили до pH=12 с помощью 6M NaOH и экстрагировали EtOAc. Водный слой доводили до pH=2 с помощью 6M HCl и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-(3-бромпропокси)уксусной кислоты.

**Стадия-3: Получение (E)-2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)уксусной кислоты**

Смесь (E)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенола (0,9 г, 1,89 ммоль), NaOH (302,4 мг, 7,56 ммоль), 2-(3-бромпропокси)уксусной кислоты (738,9 мг, 3,77 ммоль) и KI (31,5 мг, 0,19 ммоль) в ACN (10 мл) перемешивали при 90 °С в течение ночи. ТСХ показала завершение реакции. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который разбавляли водой и доводили до pH=2 с помощью 2н. HCl, затем фильтровали с получением (E)-2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)уксусной кислоты.

10 **Стадия-4: Получение (E)-2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1Н-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)уксусной кислоты**

Смесь (E)-2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)уксусной кислоты **5** (800 мг, 1,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0 °С, а затем добавляли ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи. ТСХ показала завершение реакции. Раствор концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=30/1) с получением (E)-2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1Н-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)уксусной кислоты. **ЖХМС 509 [M+H]<sup>+</sup>**

**Стадия-5: Получение (E)-4-(3-(4-(2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1Н-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)ацетил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2Н)-она**

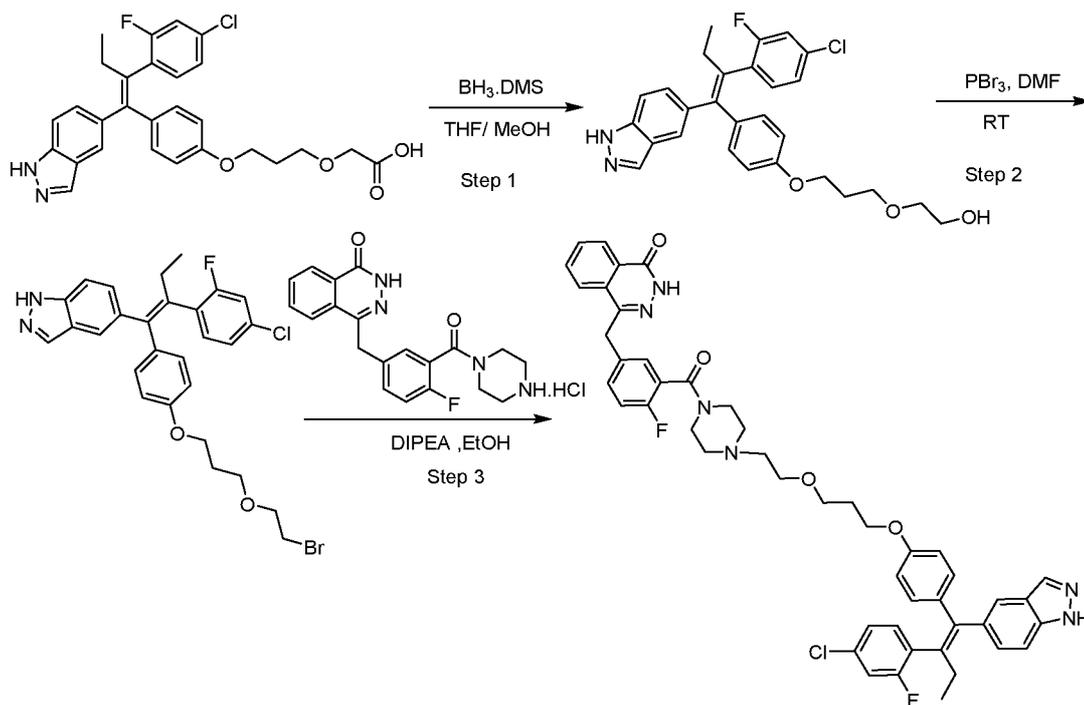
20 К перемешиваемому раствору (E)-2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1Н-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)уксусной кислоты (0,10 г, 0,196 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли НАТУ (0,112 г, 0,295 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси последовательно добавляли DIPEA (0,101 г, 0,787 ммоль, 4 экв.) и 4-(4-фтор-3-(пиперазин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2Н)-она гидрохлорид (0,063 г, 0,157 ммоль, 0,8 экв.), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По завершении смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл), и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **2.53. ЖХМС 857 [M+H]<sup>+</sup>**

30 **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,10 (br s, 1H), 12,59 (br s, 1H), 8,26 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,35 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,29-7,03 (m, 5H), 6,78 (br s, 2H), 6,63 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,32 (br s, 2H), 4,14 (br

s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,88 (br s, 2H), 3,59 (br s, 2H), 3,50 (br s, 2H), 3,43 (br s, 2H), 3,16 (br s, 2H), 2,35 (d,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 1,87 (br s, 2H), 0,89 (t,  $J = 7,5$  Гц, 3H).

**Пример S-17. Получение (E)-4-(3-(4-(2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)этил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она**  
(Соединение 2.54)

5



**Стадия-1: Получение (E)-2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)этанола**

К перемешиваемому раствору (E)-2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)уксусной кислоты (0,170 г, 0,334 ммоль) в ТГФ:МеОН (2:1) (15 мл) добавляли 10  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  (0,127 г, 1,67 ммоль, 5,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Через 2 часа смесь медленно гасили с помощью метанола (5 мл), а затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. За ходом 15 реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией CombiFlash, получая указанное в заголовке соединение. ЖХМС 495  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Стадия-2: Получение (E)-5-(1-(4-(3-(2-бромэтокси)пропокси)фенил)-2-(4-хлор-2-фторфенил)бут-1-енил)-1H-индазола**

К перемешанному раствору (E)-2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)этанола (0,090 мг, 0,182 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли PBr<sub>3</sub> (0,197 г, 0,728 ммоль, 4 экв.) при 0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По завершении смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией CombiFlash, получая указанное в заголовке соединения. ЖХМС 557 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Стадия-3: Получение (E)-4-(3-(4-(2-(3-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-енил)фенокси)пропокси)этил)пиперазин-1-карбонил)-4-фторбензил)фталазин-1(2H)-она**

К перемешанному раствору ((E)-5-(1-(4-(3-(2-бромэтоксипропокси)фенил)-2-(4-хлор-2-фторфенил)бут-1-енил)-1H-индазола (0,030 г, 0,0539 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли DIPEA (0,027 г, 0,215 ммоль, 4 экв.) и 4-(4-фтор-3-(пиперазин-1-карбонил)бензил)фталазин-1(2H)-она гидрохлорид (0,032 г, 0,0809 ммоль, 1,5 экв.), и смесь нагревали при 80 °С в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией CombiFlash, получая указанное в заголовке соединения 2.54. ЖХМС 843 [M+H]<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,37 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,88-7,76 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,40 (br s, 2H), 7,26-7,06 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,79 (br s, 2H), 4,93-4,8 (m, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,13 (br s, 2H), 2,66 (br s, 2H), 2,44 (d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,84 (br s, 2H), 1,59 (br s, 2H), 1,01-0,90 (m, 3H).

25 Соединения из Таблицы 1А и 1В можно получать или получали в соответствии с экспериментальными деталями, приведенными в примерах синтеза, с использованием соответствующих исходных материалов и реагентов.

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Следующие методы предназначены для оценки биологических свойств исследуемых препаратов *in vitro*.

30 а. **Анализ поли(АДФ-рибоза)полимераз 1 (PARP1) и поли(АДФ-рибоза)полимераз 2 (PARP2) горячих точек RBC:** Анализ проводили в Reaction Biology Corporation (RBC; Malvern, PA). Принцип анализа является радиоизотопным на основе фильтра анализа связывания, где введение радиоизотопов-меченого NAD<sup>+</sup> в субстрат, захваченный на фильтр, обнаруживается после вымывания

свободного NAD<sup>+</sup>. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения Excel и GraphPad Prism для подгонки кривой IC<sub>50</sub>. Каждый анализ проводили с PJ34 в качестве положительного контроля. Результаты представлены в Таблице 2.

- 5           i.     **Анализ PARP1:** рекомбинантный PARP1 человека в конечной концентрации 2,5 нМ объединяли с гистоном H4 (20 μ M) и испытуемыми препаратами в разнообразных концентрациях в реакционном буфере (50 mM Tris-HCL, pH 8,0, 50 mM NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 1% ДМСО и 20 μ г/мл активированной ДНК). Раствор инокулировали в течение 20 минут при комнатной температуре, и реакцию инициировали добавлением [аденилат-<sup>32</sup>P]-никотинамид адениндинуклеотида, <sup>32</sup>P-NAD<sup>+</sup> в конечной концентрации 10 μ M. После инкубации в течение 2 часов при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали и промывали 0,75% фосфорной кислотой для обнаружения радиоактивности.
- 10
- ii.    **Анализ PARP2:** рекомбинантный PARP2 человека в конечной концентрации 2,5 нМ объединяли с гистоном H3 (20 μ M) и испытуемыми препаратами в различных концентрациях в реакционном буфере (50 mM Tris-HCL, pH 8,0, 50 mM NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 1% ДМСО и 20 μ г/мл активированной ДНК). Раствор инокулировали в течение 20 минут при комнатной температуре, и реакцию инициировали добавлением [аденилат-<sup>32</sup>P]-никотинамид адениндинуклеотида, <sup>32</sup>P-NAD<sup>+</sup> в конечной концентрации 10 μ M. После инкубации в течение 2 часов при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали и промывали 0,75% фосфорной кислотой для обнаружения радиоактивности.
- 15
- 20       b.     **Анализ связывания AR:** AR в цитозоле LNCaP использовали для определения аффинности связывания исследуемых препаратов и эталонного соединения – прогестерона (Sigma, номер по каталогу: E2785, Сент-Луис, Миссури). IC<sub>50</sub> определяли с использованием 8 концентраций/соединение. Цитозоль высевали в количестве 200 мкг/лунку (100 мкл) в 96-луночный конический полипропиленовый планшет (Agilent, номер по каталогу: 5042-1385, Санта-Клара, Калифорния) и смешивали с 3 мкл испытуемого соединения. После добавления 100 мкл <sup>3</sup>H-метилтриенолона (PerkinElmer, номер по каталогу: NET590250UC, Сан-Хосе, Калифорния) планшет герметично закрывали и встряхивали при 300 об./мин при 4 °C в течение 24 часов. После инкубации, 100 мкл буфера для адсорбции радиолиганда, содержащего 10 mM трис-HCl, pH 7,4; 1,5 mM ЭДТА; 1 mM DTT; 0,25% древесного угля; 0,0025% декстрана добавляли в индивидуальную лунку. Планшет
- 25
- 30       встряхивали в течение 15 минут при 4°C с последующим центрифугированием при 3000 об./мин в течение 30 минут при 4°C. 150 мкл супернатанта переносили в сцинт-пробирку (PerkinElmer, номер по каталогу: 6000192) и смешивали с 2 мл Ultima Gold Cocktail (PerkinElmer, номер по каталогу: 6013329). Радиоактивность подсчитывали с помощью сцинтилляционного счетчика TriCarb 2910 TR

(PerkinElmer). Ингибирование радиоактивности испытуемыми образцами рассчитывали с использованием следующего уравнения:

$$\% \text{ Ингибирования} = (1 - (\text{Аналитическая ячейка} - \text{Среднее\_LC}) / (\text{Среднее\_HC} - \text{Среднее\_LC})) \times 100\%.$$

Значения  $IC_{50}$  были рассчитаны и нанесены на график с использованием модели «логарифм (ингибитор) в зависимости от ответа - переменный наклон», включенной в GraphPad Prism 5 (Сан-Диего, Калифорния). Значения  $K_i$  были дополнительно рассчитаны с использованием приведенного ниже уравнения, где [L] представляла собой концентрацию радиолиганда (1 нМ), используемую в данном исследовании. Значение  $K_d$  составляло 0,332 нМ. Результаты представлены в Таблице 2.

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$$

10 с. **Трансактивация AR:** AR человека, клонированный в основу вектора CMV, использовали для исследования трансактивации. Клетки HEK-293 высевали из расчета 80000 клеток на лунку 24-луночного планшета в DME+5% csFBS. Двадцать четыре часа спустя клетки трансфицировали с использованием липофектамина (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) с 0,25 мкм. мкг GRE-LUC, 0,01 мкг CMV-LUC (Люцифераза Renilla) и 25 нг AR в среде OPTIMEM. Клетки обрабатывали через 24  
15 часа после трансфекции разнообразными лигандами (конечные концентрации от  $10^{-12}$  до  $10^{-5}$  М), и анализ люциферазы проводили через 48 часов после трансфекции. Значения для люциферазы светлячков были нормализованы по отношению к значениям люциферазы Renilla, и значения были представлены в виде относительных световых единиц (RLU). Анализы на агонисты и антагонисты для испытуемого препарата проводили в отсутствие и в комбинации с 0,1 нМ R1881, соответственно.  
20 Данные были представлены как значения  $EC_{50}$  (для агонистов) и  $IC_{50}$  (для антагонистов), полученные из четырехпараметрической логистической кривой. Каждый эксперимент проводили с R1881 в качестве агониста. Результаты в отношении антагонизма AR проиллюстрированы в Таблице 3.

d. **Анализы клеточной культуры и пролиферации:** клетки 22RV1 и HT-29 получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Клетки культивировали в среде,  
25 рекомендованной ATCC. Среду для культивирования клеток получали от Fisher Scientific (Уолтем, Массачусетс), а сыворотку получали от Hyclone (Сан-Анджело, Техас).

Клетки высевали с различной плотностью в соответствующей питательной среде в 96-луночные планшеты. Через 24 часа клетки обрабатывали в трех или четырех повторностях испытуемыми препаратами, приготовленными в диапазоне концентраций путем серийного  
30 разбавления исходных растворов ДМСО в питательной среде, и инкубировали в течение трех-семи дней. Количество жизнеспособных клеток 22RV1 и HT-29 измеряли с помощью теста CellTiter Glo (CTG, Promega, Мэдисон, Висконсин) после трех дней обработки. Данные о жизнеспособности клеток

наносили на график с использованием GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, Калифорния). Кроме того, модель нелинейной регрессии с сигмоидальным ответом на дозу и переменным наклоном в GraphPad Prism использовали для расчета значения  $IC_{50}$  отдельных испытуемых образцов. Результаты анализов проиллюстрированы в Таблице 4.

- 5 е. **Дополнительные анализы пролиферации клеток:** другие линии раковых клеток испытывают в анализе пролиферации клеток. Например, испытывают раковые клетки LnCaP, PC-3, MCF-7, HCC1428, BT474, HCT-116, SK-OV-3 или OVCAR3. Клетки культивируют в среде, рекомендованной поставщиком (например, ATCC или JCRB Cell Bank), при 37 °C в среде с 5%  $CO_2$ . Для анализа пролиферации клетки помещают в питательную среду в 96-луночные планшеты.
- 10 Плотность посева регулируют в зависимости от типа клетки. Спустя 24 часа клетки обрабатывают в трех или четырех повторностях с приготовлением испытуемых препаратов в диапазоне концентраций путем последовательного разбавления исходных растворов ДМСО в питательной среде и обычно инкубируют в течение трех-семи дней, при этом среду, содержащую испытуемый продукт, заменяют через три или четыре дня. Количество жизнеспособных клеток измеряют с помощью теста CellTiter
- 15 Glo (CTG, Promega, Мэдисон, Висконсин) или аналогичного. Данные о жизнеспособности клеток наносят на график с использованием GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, Калифорния). Кроме того, модель нелинейной регрессии с сигмоидальным ответом на дозу и переменным наклоном в GraphPad Prism использовали для расчета значения  $IC_{50}$  отдельных испытуемых образцов. Точно так же клетки HEK-293 и HeLa также могут быть протестированы
- 20 методами, известными в данной области.
- f. **Ядерная транслокация:** клетки LNCaP помещают на покровные стекла в 24-луночные планшеты в питательной среде. Через 24 часа после посева среду меняют на RPMI + 1% csFBS, и клетки выдерживают в данной среде в течение двух дней. Среда снова заменяют, и клетки обрабатывают. Клетки фиксируют через 4 часа после обработки и иммуноокрашивают AR с
- 25 использованием антитела AR N20 (Santa Cruz Biotechnology, Санта-Крус, Калифорния). Ядро окрашивают DAPI. Клетки визуализируют с помощью конфокального микроскопа.
- g. **Анализ связывания ER:** связывание ER $\alpha$  оценивали с помощью анализа конкурентного связывания LanthaScreen® TR-FRET ER Alpha в Thermo Fisher. В данном анализе меченое тербием антитело против GST использовали для непрямого мечения GST-меченного альфа-лиганд-
- 30 связывающего домена ER (LBD) путем связывания с его GST-меткой. Конкурентное связывание с ER Alpha-LBD (GST) было обнаружено по способности испытуемого соединения вытеснять флуоресцентный лиганд (индикатор Fluormone™ ES2 Green) из ER Alpha-LBD (GST), что приводит к потере сигнала FRET между Tb-анти-GST-антителом и индикатором. При проведении анализа

индикатор Fluormone™ ES2 Green добавляли к лигандным испытуемым соединениям или контрольным растворителям с последующим добавлением смеси ER Alpha-LBD (GST) и тербия анти-GST антитела. После периода инкубации при комнатной температуре рассчитывали соотношение эмиссии TR-FRET, равное 520:495, и использовали его для определения IC<sub>50</sub> по кривой зависимости доза-ответ соединения. Результаты представлены в Таблице 5.

5 h. **Функциональные анализы ER и PR:** клетки COS трансфицируют 25 нг прогестеронового рецептора крысы (PR) и 250 нг GRE-LUC или 50 нг эстрогенового рецептора человека α (ER) и 250 нг ERE-LUC. Клетки также трансфицируют 10 нг CMV-renilla LUC в среде OptiMEM с использованием реагента для трансфекции липофектамина. Спустя двадцать четыре часа после трансфекции среду  
10 меняют на DME + 5% csFBS (w/o) и обрабатывают соединениями в присутствии 0,1 нМ прогестерона для PR и эстрадиола для ER. Через двадцать четыре часа после обработки клетки собирают и проводят анализ люциферазы с использованием двойного набора для анализа люциферазы. Значения для люциферазы светлячков нормализованы по отношению к значениям люциферазы Renilla и представлены в виде отношения.

15 i. **Оценка испытуемого соединения на модели ксенотрансплантата мыши:** Для изучения противоопухолевой активности испытуемого соединения in vivo эксперименты по росту опухоли проводят на модели ксенотрансплантата клеточной линии. Самцов мышей NOD SCID Gamma (NSG) содержат по пять животных в клетке и имеют свободный доступ к воде и коммерческому корму для грызунов. Клетки 22RV1 (выращенные в RPMI + 10% FBS), смешанные с 50% базальной мембраной  
20 матригеля, имплантируют подкожно кастрированным мышам. В качестве альтернативы используют устойчивую к антиандрогену линию клеток, отличную от 22RV1, такую как MR49F или VCaP. Когда опухоли достигают 200-500 мм<sup>3</sup>, животных рандомизируют и вводят внутрибрюшинно несущую среду (DMCO:ПЭГ-300: кукурузное масло в соотношении 10:30:60) или испытуемое соединение. Опухоли измеряются трижды в неделю, и объем рассчитывают по формуле длина \* ширина \* ширина \* 0,5. По  
25 истечении 28 дней лечения животных умерщвляют, опухоли взвешивают и хранят для дальнейшей обработки. Подавление роста опухоли (TGI) рассчитывается путем сравнения измерений опухолей контрольной группы с другими исследуемыми группами. TGI рассчитывают для каждой группы по следующей формуле:

$$\text{TGI (\%)} = [1 - (\text{TV}_{\text{Обработка\_ДеньN}} - \text{TV}_{\text{Обработка\_День0}}) / (\text{TV}_{\text{Несущая среда\_ДеньN}} - \text{TV}_{\text{Несущая среда\_День0}})] \times 100\%$$

30 TV<sub>Обработка\_ДеньN</sub> представляет собой средний объем опухоли в группе лечения в данный день, TV<sub>Обработка\_День0</sub> представляет собой средний объем опухоли в группе лечения в первый день лечения, TV<sub>Несущая среда\_ДеньN</sub> представляет собой средний объем опухоли в контрольной группе несущей среды в

данный день, и  $TV_{\text{Несущая среда\_День0}}$  представляет собой средний объем опухоли в группе несущей среды в первый день лечения.

j. **Ингибирование ДНК-ПК:** Ингибирование активности ДНК-ПК испытуемыми соединениями оценивают с помощью анализа связывания с фильтром на основе радиоизотопов (анализ киназ горячих точек от Reaction Biology Corporation) следующим образом. Испытуемые соединения растворяют в 100% ДМСО до определенных концентраций. Последовательное разведение испытуемых соединений проводят с помощью Integra Viaflo Assist в ДМСО. Субстрат, ДНК-ПКtide (Anaspec, Фремонт, Калифорния; № 60210-5), готовят в реакционном буфере (20 mM Hepes (pH 7,5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл БСА, 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 mM ДТТ, 1% ДМСО), так что его конечная концентрация в реакции будет 20 мкМ. Активатор ДНК-ПК, содержащий дцДНК, помещают в раствор (10 мкг/мл в конечной реакции). ДНК-ПК (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния; № PR9107A) помещают в раствор субстрата (5 нМ в конечной реакции), и раствор осторожно перемешивают. Соединения в 100% ДМСО вводят в реакционную смесь киназы с помощью акустической технологии (Echo550; нанолитровый диапазон), и реакционную смесь инкубируют в течение 20 мин при комнатной температуре. <sup>33</sup>P-АТФ (удельная активность 10 мкКи/мкл) вводят в реакционную смесь, чтобы инициировать реакцию, которую инкубируют в течение 2 часов при комнатной температуре. Радиоактивность определяют методом связывания с фильтром. Данные по киназной активности выражают как процент остающейся киназной активности в испытуемых образцах по сравнению с реакциями с несущей средой (диметилсульфоксид). Значения IC<sub>50</sub> и подгонки кривых получены с использованием GraphPad Prism.

**Таблица 2. Ингибирование PARP in vitro и связывание AR**

№	PARP1 IC <sub>50</sub> (мкМ)	PARP2 IC <sub>50</sub> (мкМ)	AR IC <sub>50</sub> (мкМ)
1.1a	>1	>1	ND
1.2a	0.001	0.0003	>3.75
1.1b	0.060	0.030	ND
1.2b	0.050	0.020	ND
1.3	0.003	0.0006	ND
1.4	0.0006	0.0002	1.03
1.5	0.002	0.0004	6.67
1.6	0.005	0.0006	0.094
1.7	0.007	0.001	4.62

№	PARP1 IC <sub>50</sub> (мкМ)	PARP2 IC <sub>50</sub> (мкМ)	AR IC <sub>50</sub> (мкМ)
1.8	0.010	0.001	0.503
2.49	0.204	0.009	ND
2.50	0.021	0.003	ND
2.51	0.028	0.004	ND
2.52	0.187	0.029	ND
2.53	0.095	0.006	ND
2.54	0.040	0.005	ND

ND: Не определено

**Таблица 3. Функциональный антагонизм NHR *in vitro***

№	AR Ant IC <sub>50</sub> (мкМ)
1.1a	>10
1.2a	>10
1.1b	>10
1.2b	>10

**Таблица 4. Подавление роста клеток *in vitro***

№	22Rv1 IC <sub>50</sub> (мкМ)	HT-29 IC <sub>50</sub> (мкМ)
1.1a	>10	>10
1.2a	>10	>10
1.1b	>10	>10
1.2b	>10	>10
1.4	21	>30
1.5	14	20
1.6	6	10
1.7	3	10
1.8	5	17

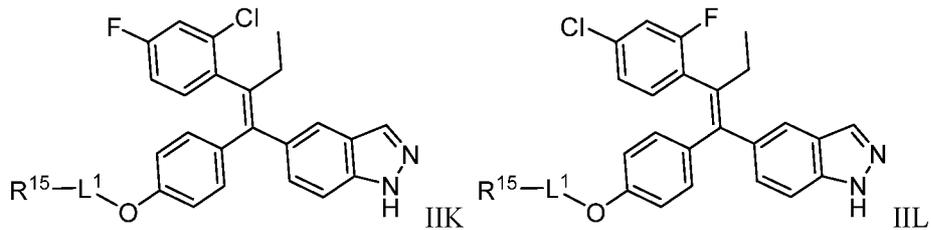
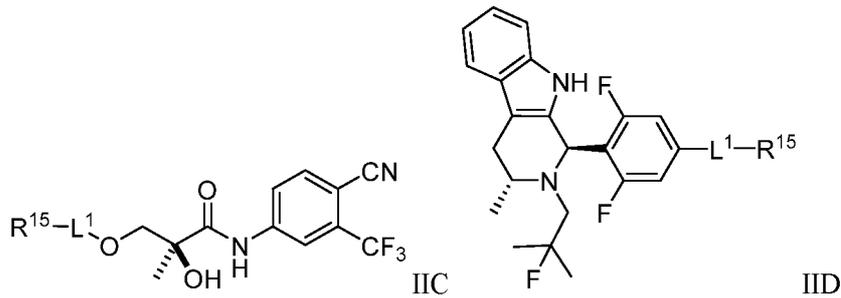
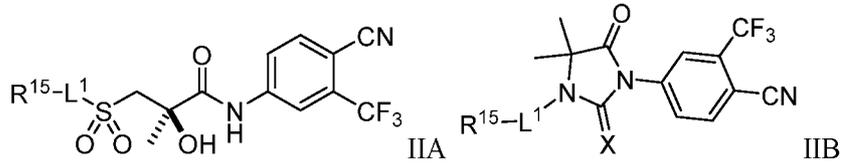
Таблица 5: Связывание с NHR in vitro

№ соединения	ER $\alpha$ IC <sub>50</sub> (нМ)
2.49	4.4
2.50	5.7
2.51	44
2.52	5.3
2.53	3.4
2.54	64.1 (34.5*)

\*ER $\alpha$  K<sub>i</sub> (нМ)

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IIА, IIВ, IIС, IID, IIК или IIЛ или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

X представляет собой O или S;

L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь, необязательно замещенный алкилен или  
 10 необязательно замещенный гетероалкилен; и

R<sup>15</sup> представляет собой ядерную полезную нагрузку;

при условии, что когда соединение имеет формулу IIА или IIС, ядерная полезная нагрузка не является производным куркумина.

2. Соединение по п. 1, в котором L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь или необязательно  
 15 замещенный алкилен.

3. Соединение по п. 1, в котором L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенный гетероалкилен.

4. Соединение по п. 1, в котором  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный гетероалкилен.
5. Соединение по п. 1, в котором  $L^1$  представляет собой алкилен или гетероалкилен.
6. Соединение по п. 1, в котором  $L^1$  представляет собой ковалентную связь.
- 5 7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X представляет собой S.
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X представляет собой O.
9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором ядерная полезная нагрузка связывается с белком, участвующим в процессе репарации повреждений ДНК.
10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором ядерная полезная нагрузка связывает поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP), ДНК-зависимую протеинкиназу (DNA-PK), гистондеацетилазу (HDAC), энхансер гомолога zeste 2 (EZH2), гистонацетилтрансферазу (HAT), метилтрансферазу, бромодомен, фактор транскрипции миелина 1 (MYT1), p53, меланоцитстимулирующий гормон (MSH), гомолог mlh1 (MLH), ERCC1, апуриновую/апиримидиновую эндонуклеазу 1 (APE1), топоизомеразу I (Торо I), топоизомеразу II (Торо II), Wee1, киназу контрольной точки 1 (Chk1), киназу контрольной точки 2 (Chk2), атаксию-телеангиэктазию (ATR) или мутированную атаксию-телеангиэктазию (ATM).
- 15 11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором ядерная полезная нагрузка включает олапариб (AZD-2281), рукапариб (AG014699, PF-01367338), нирапариб, талазопариб (BMN-673), велипариб (ABT-888), CEP 9722, E7016, BGB-290, 3-аминобензамид, метоксиамин, CC-115, MSC2490484A, AZD6738, VX-970, AZD0156, GDC-0575, MK-8776, LY2606368, AZD1775, белотекан, CRLX101, иринотекан, LMP 400, LMP 776, NKTR-102, топотекан, доксорубицин, эпирубицин, этопозид, идарубицин, митоксантрон, тенипозид, вориностаб, ромидепсин (Istodax), хидамид, панобиностаб (Farydak), белиностаб (PXD101), панобиностаб (LBH589), вальпроевую кислоту (как вальпроат Mg), моцетиностаб (MGCD0103), абексинастаб (PCI-24781), энтиностаб (MS-275), SB939, ресминостаб (4SC-201), гивиностаб (ITF2357), квизиностаб (JNJ-26481585), HBI-8000, кветрин, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, сульфорафан, таземетостаб, МАК638, CPI-1205), DS-3201b, анакардиновую кислоту, MG149, C646, S-аденозилметионин, JQ1, I-BET 151 (GSK1210151A), I-BET 762 (GSK525762), OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, олинон, LY294002 или их аналог.
- 20 25 30 12. Соединение по п. 11, в котором аналог сохраняет биологическую активность, сравнимую с той, которую наблюдали в исходной немодифицированной ядерной нагрузке.

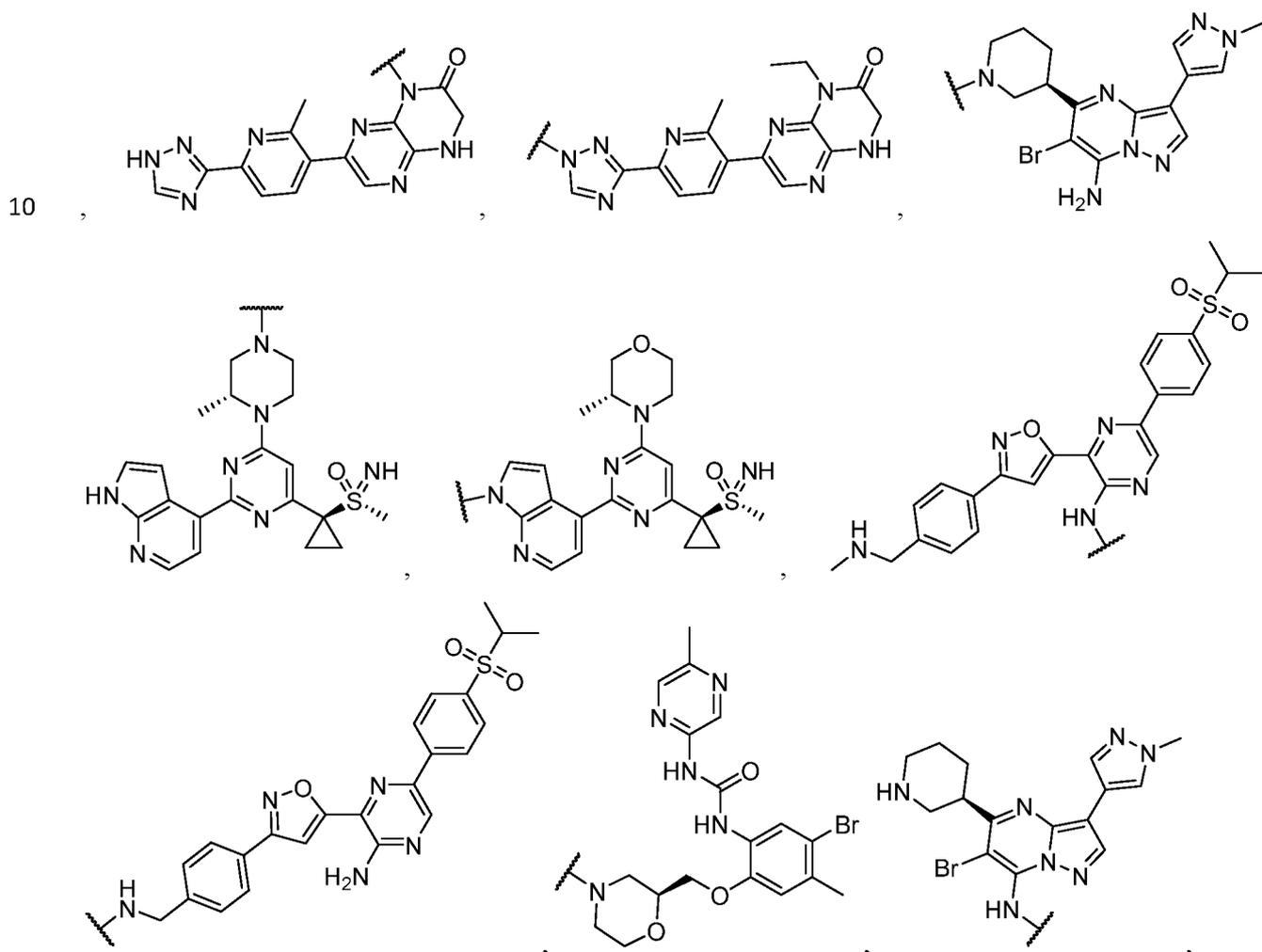
13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором ядерная полезная нагрузка связывается с каталитическим доменом поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP).

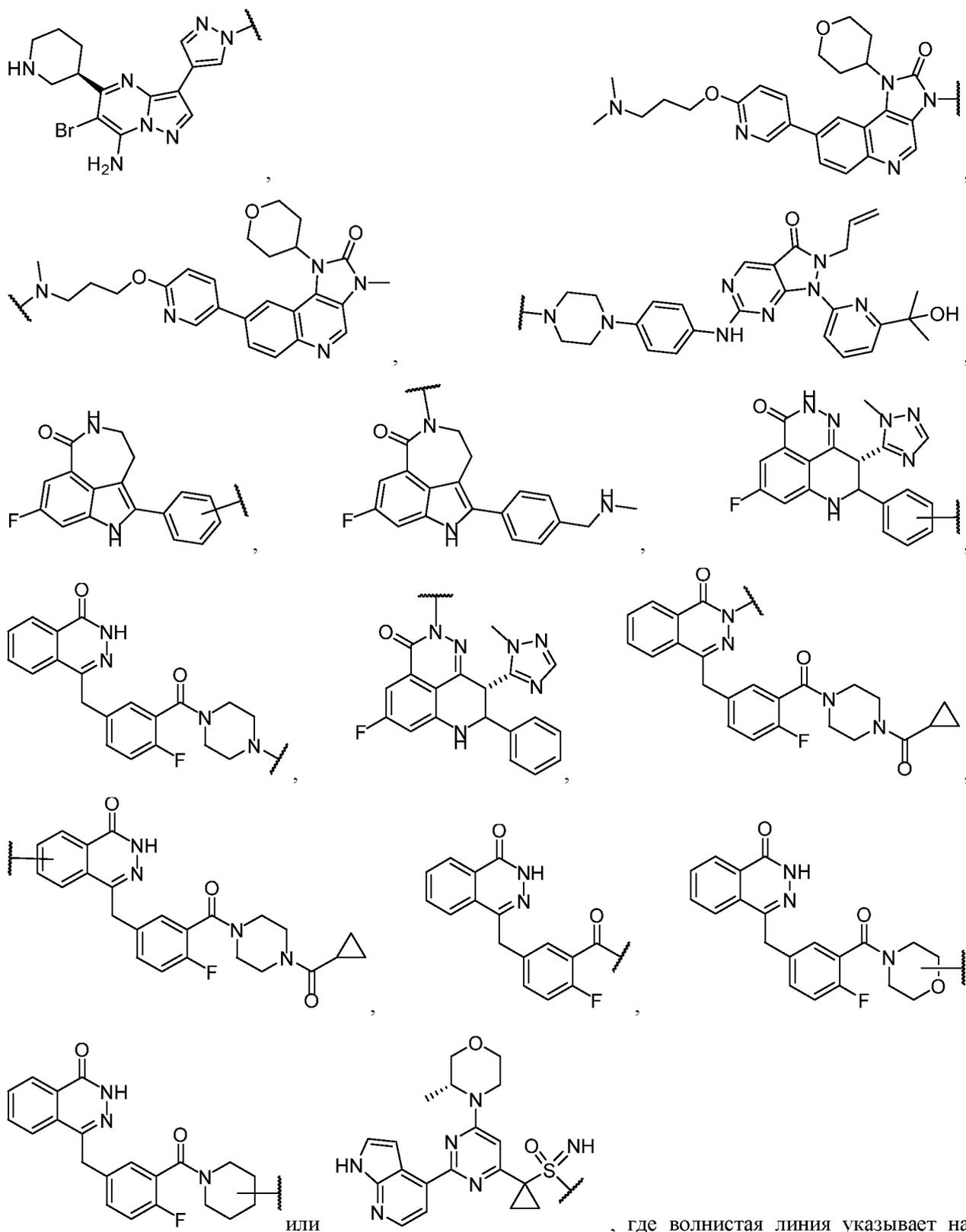
14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором каталитический домен содержит консервативный мотив HYE.

5 15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором ядерная полезная нагрузка связывается с поли(АДФ-рибоза)полимеразой (PARP) с  $IC_{50}$ , равной менее чем около 500 нМ.

16. Соединение по любому из пп. 13-15, в котором PARP включает PARP-1 и/или PARP-2 или их вариант.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором  $R^{15}$  представляет собой:



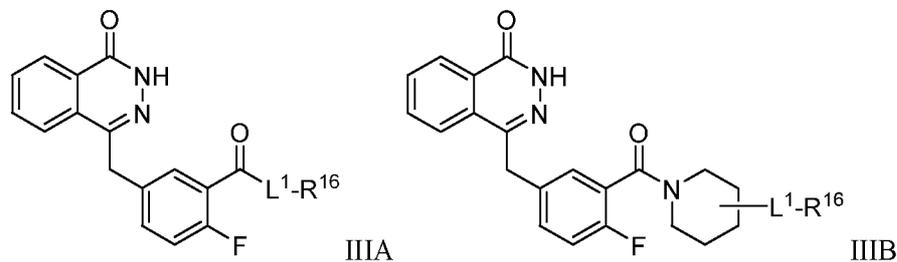


5

точку присоединения.

, где волнистая линия указывает на

18. Соединение формулы IIIA или IIIB или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.

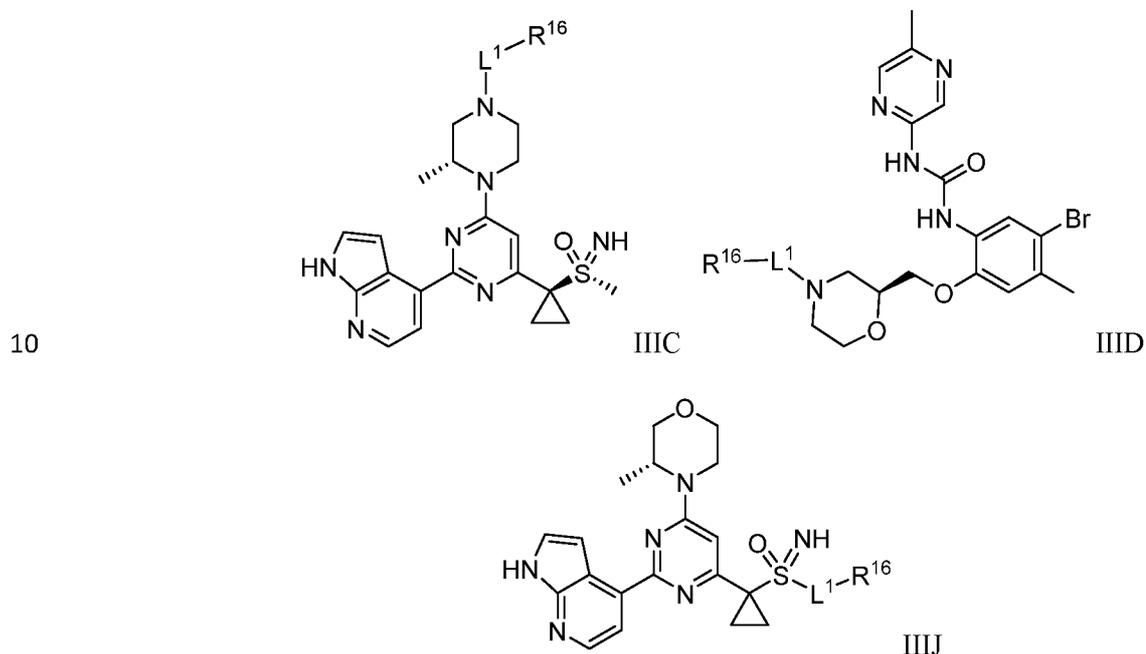


где:

5 L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь, необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный гетероалкилен; и

R<sup>16</sup> представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор.

19. Соединение формулы IIIC, IIID или IIJJ или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:

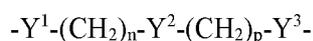


где:

L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь или связывающий фрагмент; и

R<sup>16</sup> представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор.

20. Соединение по п. 19, в котором  $L^1$  представляет собой соединение формулы:



где каждый  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо представляют собой связь,  $-CR^{11}R^{12}-$ ,  $-NR^{11}-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_{0-2}-$ ,  $-NR^{11}C(O)-$ ,  $-C(O)NR^{11}-$ ,  $-NR^{11}S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR^{11}-$ ,  $-CR^{12}=N-NR^{11}-$ ,  $-NR^{11}-N=CR^{12}-$  или  $-C(O)-$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл;

каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл; и

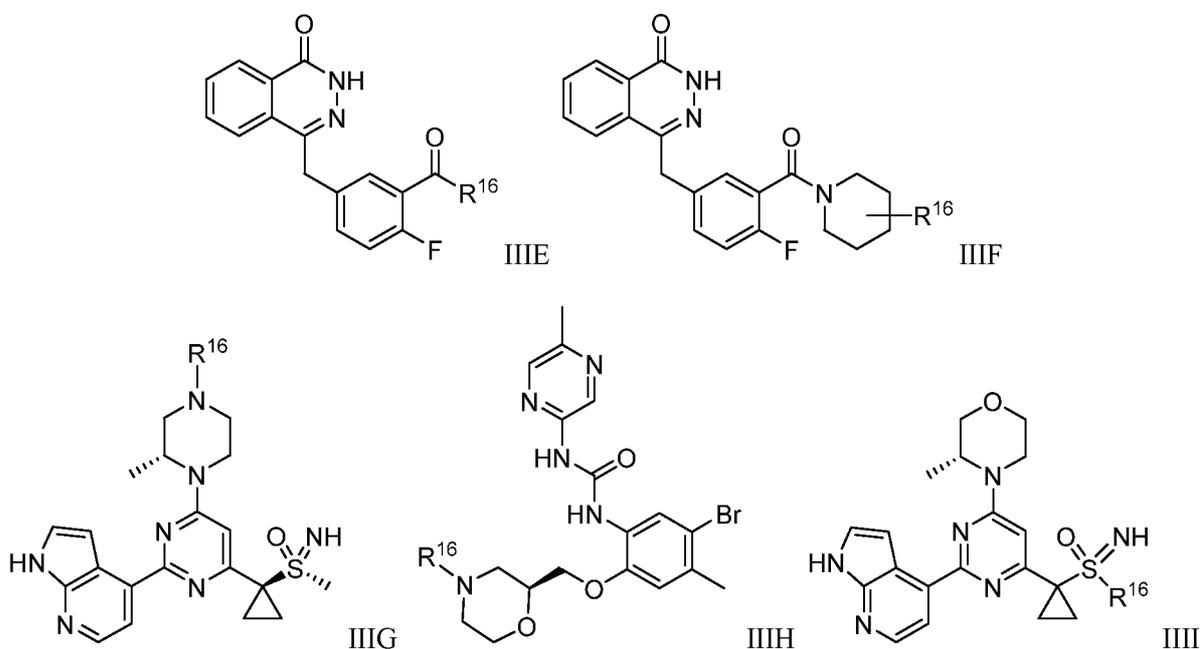
$n$  и  $p$  каждый независимо равны 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

21. Соединение по п. 19 или 20, в котором  $L^1$  содержит небiorазлагаемый фрагмент.

22. Соединение по п. 19 или 20, в котором  $L^1$  содержит неустойчивый по отношению к кислотам фрагмент.

23. Соединение по п. 19 или 20, в котором  $L^1$  содержит гидразоновый фрагмент.

24. Соединение формулы IIIЕ, IIIF, IIIG, IIIH или IIII или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.



15 где  $R^{16}$  представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор.

25. Соединение по любому из пп. 18-24, в котором эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, представляет собой эпитоп, нацеливающий на ядерный стероидный рецептор.

26. Соединение по любому из пп. 18-24, в котором эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, выбран из эпитопа, нацеливающего на эстрогеновый рецептор, эпитопа, нацеливающего на глюкокортикоидный рецептор, эпитопа, нацеливающего на прогестероновый рецептор, или эпитопа, нацеливающего на андрогеновый рецептор.

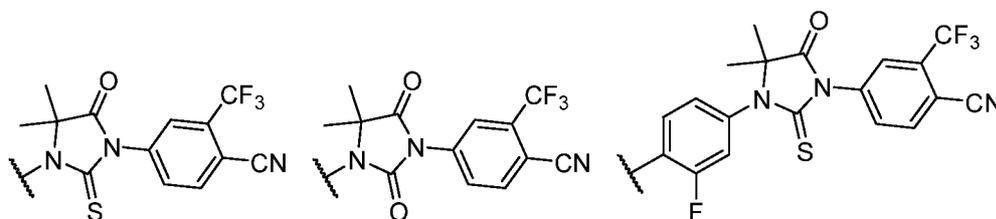
27. Соединение по любому из пп. 18-24, в котором эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, получен из агониста андрогенового рецептора, антагониста андрогенового рецептора, селективного модулятора андрогенового рецептора (SARM), агониста эстрогенового рецептора, антагониста эстрогенового рецептора, селективного модулятора эстрогенового рецептора (SERM), антагониста глюкокортикоидного рецептора, агониста глюкокортикоидного рецептора, селективного модулятора глюкокортикоидного рецептора (SGRM), антагониста прогестеронового рецептора, агониста прогестеронового рецептора, селективного модулятора прогестеронового рецептора (SPRM) или их комбинации.

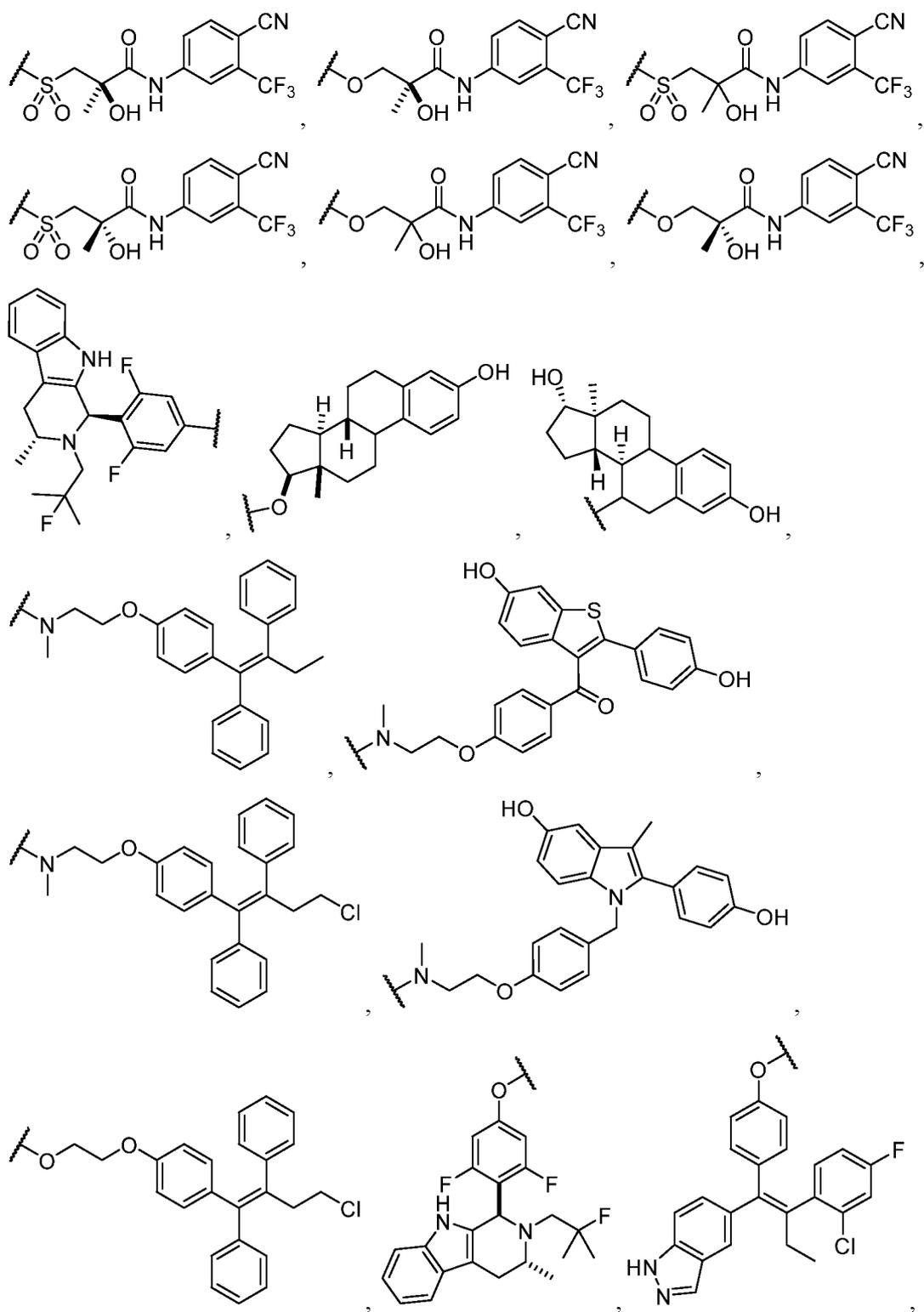
28. Соединение по любому из пп. 18-24, в котором эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, получен из эстрогена, эстетрола, эстриола, эстрона, прогестерона, энобосарма, бикалутамида, апалутамида, тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола, флутамида, нилалутамида, энзалутамида, тамоксифена, торемифена, ралоксифена, базедоксифена, оспемифена, мегестрола ацетата, эстрамустина, абиратерона, LGD-2941, BMS-564929, остарина или их аналога.

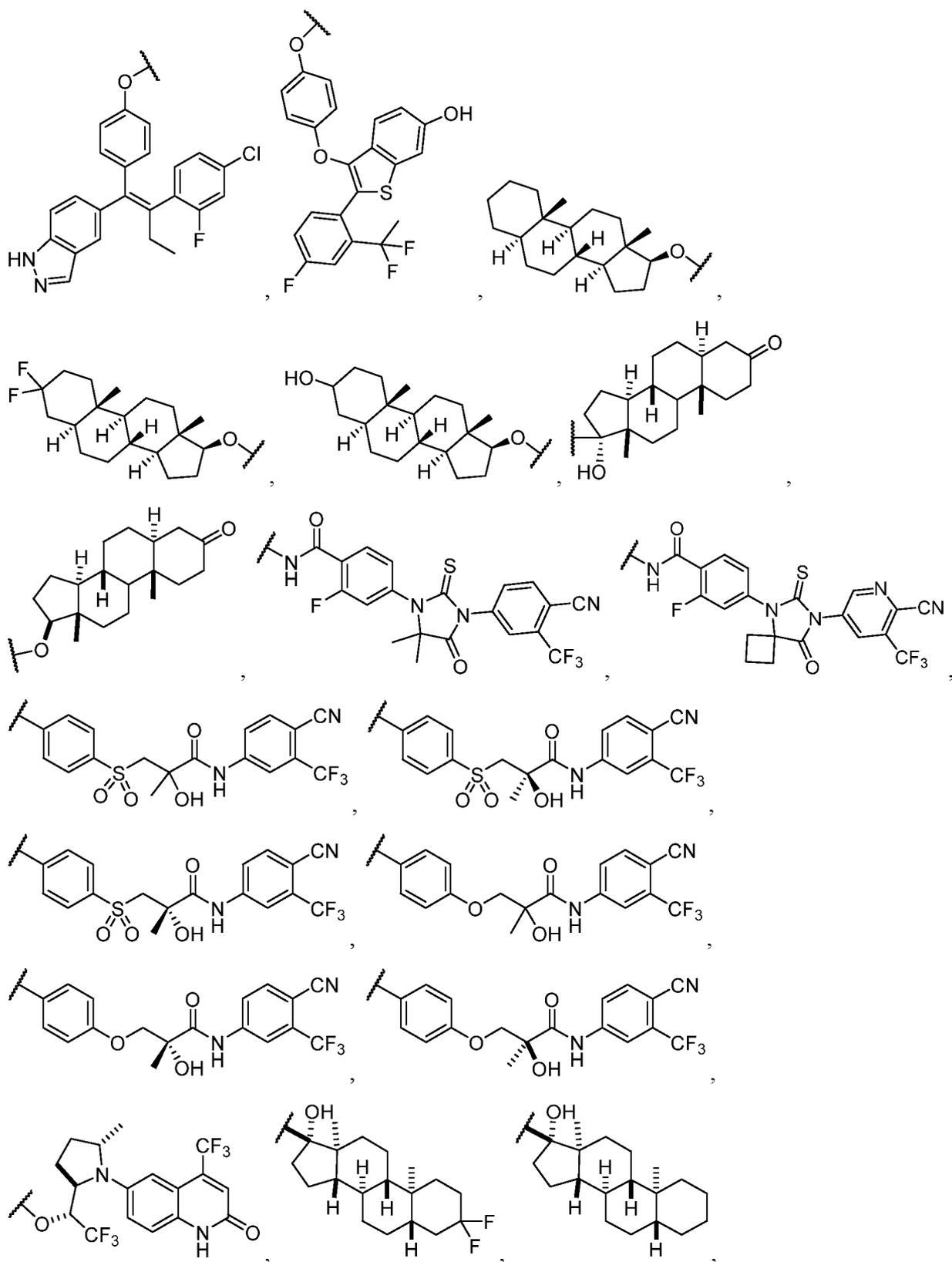
29. Соединение по любому из пп. 18-24, в котором эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, способен связываться с лиганд-связывающим доменом ядерного стероидного рецептора.

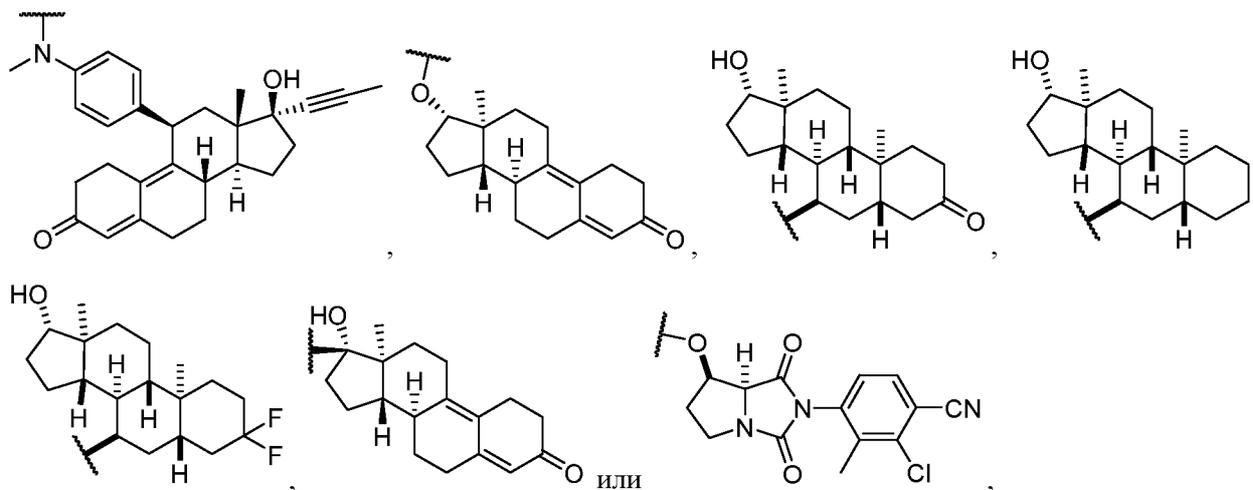
30. Соединение по любому из пп. 18-29, в котором эпитоп, нацеливающий на ядерный рецептор, связывается с ядерным стероидным рецептором с  $IC_{50}$  менее чем около 500 нМ или  $EC_{50}$  менее чем около 1 мкМ.

31. Соединение по любому одному из пп. 18-24, в котором  $R^{16}$  представляет собой:









где волнистая линия указывает точку присоединения.

32. Соединение, представленное в Таблице 1A или Таблице 1B, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.
33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.
- 5 34. Способ лечения или профилактики состояния, которое может быть улучшено путем ингибирования PARP, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 33 индивиду, нуждающемуся в этом.
35. Способ лечения или профилактики рака, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 33 индивиду, нуждающемуся в этом.
36. Способ по п. 35, в котором введение включает пероральное введение.
37. Способ по п. 35, дополнительно включающий введение дополнительного химиотерапевтического агента.
38. Способ по п. 37, в котором дополнительным химиотерапевтическим агентом является цисплатин или этопозид, иринотекан, камптостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, таксотер, тамоксифен, 5-фторурацил, метокстрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778123, BMS 214662, гефитиниб, эрлотиниба гидрохлорид, антитела к EGFR, матиниб, интрон, цитарабин, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловая горчица, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилтиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-

тиогуанин, флударабинфосфат, пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, доксорубицин, дактиномицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид, 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дростанолона пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклютетимид, эстрамустин, медроксипрогестерона ацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастразол, летразол, капецитабин, дролоксифен, гексаметилмеламин, авастин, герцептин, бексар, велкейд, зевалин, трисенокс, кселода, винорелбин, порфимер, цетуксимаб, липосомал, тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, летрозол, фулвестрант, экземестан, ифосфомид, ритуксимаб, C225, кампат, карбоплатин, прокарбазин, мехлорэтамин, циклофосфамид, камптотecin, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, нитрозмочевина, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин, пликомицин, митомицин, этопозид (VP 16), ралоксифен, агенты, связывающие эстрогеновые рецепторы, паклитаксел, гемцитабин, навельбин, ингибиторы фарнезил-протеинтрансферазы, трансплатин, 5-фторурацил, винкристин, винбластин и метотрексин или аналог, или их производное.

39. Способ по любому из пп. 34-38, дополнительно включающий проведение пациенту лучевой терапии.
40. Способ по любому из пп. 34-38, в котором рак представляет собой BRCA положительный рак.
41. Способ по любому из пп. 34-38, в котором рак представляет собой солидную опухоль.
42. Способ по любому из пп. 34-38, в котором рак представляет собой рак, поражающий В-клетки.
43. Способ по любому из пп. 34-38, в котором рак представляет собой рак крови, рак легких, рак груди, рак фаллопиевых труб, рак мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, рак простаты или рак кожи.
44. Способ по п. 43, в котором представляет собой рак печени, меланому, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, множественную миелому, нейробластому, карциному груди, карциному яичников, карциному легких, опухоль Вильмса, карциному шейки матки, карциному яичка, саркому мягких тканей, хронический лимфоцитарный лейкоз, первичную макроглобулинемию, карциному мочевого пузыря, хронический гранулоцитарный лейкоз, первичную карциному головного мозга, злокачественную меланому, мелкоклеточную карциному легкого, карциному желудка, карциному толстой кишки, злокачественную карциному поджелудочной железы, злокачественную инсулиному поджелудочной железы,

злокачественную меланому, хориокарциному, грибovidный микоз, карциному шеи, остеогенную саркому, карциному поджелудочной железы, острый гранулоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рабдомиосаркому, саркому Капоши, мочеполовую карциному, карциному щитовидной железы, карциному пищевода, злокачественную гиперкальциемию, гиперплазию шейки матки, почечно-клеточную карциному, карциному эндометрия, истинную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, карциному коры надпочечников, рак кожи или карциному простаты.

45. Способ по п. 44, в котором рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак груди, рак маточной трубы, рак яичников, рак простаты, перитонеальный рак, рак яичек, рак эндометрия или рак матки.

46. Способ лечения или профилактики рака со сверхэкспрессией андрогенового рецептора, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 33 индивидууму, нуждающемуся в этом.

47. Способ по п. 46, в котором рак представляет собой рак простаты, груди, трижды негативный рак груди, мочевого пузыря или рак печени.

48. Способ по п. 46, в котором эпитоп, нацеливающий на андрогеновый рецептор, включает агонист андрогенового рецептора, селективный модулятор андрогенового рецептора (SARM), антагонист андрогенового рецептора, селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM), антагонист эстрогенового рецептора, прогестин или эстроген.

49. Способ лечения или профилактики рака со сверхэкспрессией эстрогенового и/или прогестеронового рецептора, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 33 индивидууму, нуждающемуся в этом.

50. Способ по п. 49, в котором рак представляет собой рак груди, матки или яичников.

51. Способ лечения или профилактики рака со сверхэкспрессией глюкокортикоидного рецептора, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 33 индивидууму, нуждающемуся в этом.

52. Способ по п. 51, в котором рак представляет собой рак простаты, груди, матки или яичников.