

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392650** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.11.14

(22) Дата подачи заявки
2022.03.22

(51) Int. Cl. **C07D 491/22** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
C07J 1/00 (2006.01)

(54) **ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, НАПРАВЛЯЮЩИЕ НА ЯДЕРНЫЙ РЕЦЕПТОР ГОРМОНА**

(31) **63/165,087**

(32) **2021.03.23**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/021390**

(87) **WO 2022/204184 2022.09.29**

(71) Заявитель:
НЬЮВЕЙШН БАЙО ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Ханг Дэвид, Канканала Джякант,
Миллер Кристофер Пол, Петтигрю
Джереми Дэвид, Фам Сон Минх,
Дарвиш Ихаб С. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к противоопухолевым соединениям - производным веществ, связывающих ядерные рецепторы стероидных гормонов, к продуктам, содержащим их, а также к способам их применения и получения.

202392650
A1

202392650

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579306EA/55

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, НАПРАВЛЯЮЩИЕ НА ЯДЕРНЫЙ РЕЦЕПТОР ГОРМОНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущества в соответствии с §119(e) раздела 35 свода законов США по предварительной заявке на патент США 63/165,087, поданной 23 марта 2021 года, которая настоящим включена посредством отсылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ингибиторы топоизомеразы представляют собой химические соединения, которые блокируют действие топоизомераз, которые подразделяются на два широких подтипа: топоизомеразы I типа (TopI) и топоизомеразы II типа (TopII). Топоизомеразы играют важную роль в клеточном воспроизводстве и организации ДНК, поскольку они опосредуют расщепление одноцепочечной и двухцепочечной ДНК, вызывая релаксацию суперспиралей, разъединение катенанов и конденсацию хромосом в эукариотических клетках. Ингибиторы топоизомеразы влияют на эти важные клеточные процессы. Некоторые ингибиторы топоизомераз не позволяют топоизомеразам создавать разрывы цепей ДНК, тогда как другие связываются с комплексами топоизомеразы-ДНК и блокируют стадию повторного лигирования топоизомеразного механизма. Эти комплексы топоизомеразы-ДНК-ингибитора представляют собой цитотоксические средства, поскольку невозстанавливаемые одно- и двухцепочечные разрывы ДНК, создаваемые ими, могут приводить к апоптозу и гибели клеток. Из-за такой способности вызывать апоптоз, ингибиторы топоизомераз привлекли интерес в качестве терапевтических средств против инфекционных и раковых клеток.

Камптотецин (КПТ) - топоизомеразный яд. Он был выделен из коры и стебля *Camptotheca acuminata* (Камптотека остроконечная, "Счастлиное дерево"), дерева, произрастающего только в Китае и используемого для лечения рака в традиционной китайской медицине. КПТ продемонстрировал заметную противоопухолевую активность в предварительных клинических испытаниях, в особенности против злокачественных опухолей молочной железы, яичника, толстой кишки, легкого и желудка. Однако он имеет плохую растворимость, а при его терапевтическом применении сообщали о побочных эффектах, поэтому химики-синтетики и фармацевтические химики разработали многочисленные способы синтеза камптотецина и различных производных для повышения эффективности этого химического соединения с получением хороших результатов. Четыре аналога КПТ были одобрены и на сегодняшний день применяются в химиотерапии рака: топотекан, иринотекан, белотекан и трастузумаб дерукстекан. Было показано, что камптотецин, являясь не только противоопухолевым средством, также обладает активностью против ВИЧ, поскольку он прерывает самоассоциацию фактора вирусной инфекционности, обнаруженного у многих ретровирусов, включая ВИЧ.

В будущем, вероятно, также возникнет множество альтернативных применений

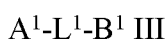
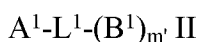
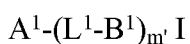
топоизомеразных ядов, включая волчанку, редкие мозговые нарушения, сепсис, вирусные и трипаносомные инфекции. Поскольку устанавливают дополнительные роли Top1 (например, недавно открытые регуляторные функции), и при этом Top1 продолжает участвовать в патологических состояниях, усилия по открытию новых лекарственных средств (и перепрофилированию существующих лекарственных средств) продолжат предпринимать еще долгие годы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены соединения, включающие ядерную полезную нагрузку, такую как ингибитор топоизомеразы, топоизомеразный яд или их аналог и эпитоп, направляющий на ядерный рецептор. Соединения, описанные в настоящем документе, предназначены для связывания ядерных рецепторов в клетке и позволяют соединению, с его ядерной полезной нагрузкой, накапливаться в ядре. Не желая ограничиваться теорией, один потенциальный путь повышения эффективности состоит в том, что этот подход может позволить получать соединения, обладающие селективностью в отношении клеток определенного типа, а не просто повышенную активность, работающую в направлении более высокого терапевтического индекса. Однако может присутствовать вероятность того, что соединения могут быть активными по другим механизмам, таким как, без ограничения, пассивная локализация в ядре.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, обеспечивают направленную доставку ядерной полезной нагрузки. Соединения направляются и локализуются в опухолевой ткани. Транспорт соединения, которое включает по меньшей мере один эпитоп, направляющий на ядерный рецептор, такой как эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, ковалентно присоединенный по меньшей мере к одной ядерной полезной нагрузке, в ядро позволяет накапливать ядерную полезную нагрузку в ядре, увеличивая гибель опухолевых клеток. Благодаря этому, соединения, описанные в настоящем изобретении, могут демонстрировать превосходную эффективность. Кроме того, соединения, описанные в настоящем изобретении, накапливаясь в ядре клеток, положительных на ядерные рецепторы, таких как клетки, положительные на стероидные рецепторы, не будут затрагивать клетки, которые не экспрессируют специфический ядерный стероидный рецептор, что приведет к снижению побочных эффектов.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы I, II или III, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

A^1 представляет собой ядерную полезную нагрузку (т.е. ингибитор топоизомеразы);

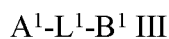
m' равно 1, 2 или 3;

каждый B^1 независимо представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный

рецептор; и

каждый L^1 независимо представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы III или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор;

L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент; и

A^1 представляет собой ингибитор топоизомеразы.

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

Также предложена композиция, включающая соединение, описанное в настоящем документе, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог, или фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Также предложен способ лечения или предотвращения рака, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в настоящем документе, нуждающемуся в этом лицу. Рак может представлять собой гематологический рак, рак легкого, рак молочной железы, рак фаллопиевых труб, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак брюшины, рак предстательной железы или рак кожи, такой как, но без ограничения перечисленными, рак печени, меланома, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, множественная миелома, нейробластома, карцинома молочной железы, карцинома яичника, карцинома легкого, опухоль Вильмса, карцинома шейки матки, карцинома яичка, саркома мягких тканей, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, первичная макроглобулинемия, карцинома мочевого пузыря, хронический гранулоцитарный лейкоз, первичная карцинома головного мозга, злокачественная меланома, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома желудка, карцинома толстой кишки, злокачественная инсулинома поджелудочной железы, злокачественная карциноидная карцинома, злокачественная меланома, хориокарцинома, грибовидный микоз, карцинома головы и шеи, остеогенная саркома, карцинома поджелудочной железы, острый гранулоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рабдомиосаркома, саркома Капоши, карцинома мочеполовой системы, карцинома щитовидной железы, карцинома пищевода, злокачественная гиперкальциемия, гиперплазия шейки матки, почечно-клеточная карцинома, карцинома эндометрия, истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, карцинома коры надпочечников, рак кожи, трофобластические неоплазии или карцинома

предстательной железы.

Также предложен способ лечения или предотвращения рака, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в настоящем документе, нуждающемуся в этом лицу. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому, глиому ствола мозга, саркому Юинга, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак молочной железы, неходжкинскую лимфому, рак эндометрия или олигодендроглиому.

Также предложен способ лечения или предотвращения нейрогенетического заболевания или нарушения, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в настоящем документе, нуждающемуся в этом лицу. В некоторых вариантах осуществления нейрогенетическое заболевание или нарушение представляет собой синдром Ангельмана.

Также предложен способ лечения или предотвращения рака молочной железы, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в настоящем документе, нуждающемуся в этом лицу. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой гормон-рецептор-положительный метастатический рак молочной железы.

Также предложен способ лечения или предотвращения рака предстательной железы, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в настоящем документе, нуждающемуся в этом лицу. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (МКРРПЖ).

Также предложен способ лечения или предотвращения рака, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинации с дополнительным химиотерапевтическим средством нуждающемуся в этом лицу.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В следующем описании представлены иллюстративные варианты осуществления настоящей технологии. Впрочем, должно быть известно, что такое описание не предназначено в качестве ограничения объема настоящего изобретения, а предоставлено вместо этого как описание иллюстративных вариантов осуществления.

1. Определения

При использовании в настоящем описании, следующие слова, фразы и символы обычно должны иметь значения, представленные ниже, за исключением случаев, когда из контекста, в котором они используются, следует иное.

Термин "приблизительно" относится к отклонению $\pm 1\%$, $\pm 3\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 10\%$ от указанного значения. Например, "приблизительно 50" в некоторых вариантах осуществления могут включать диапазон от 45 до 55. В случае диапазонов целых чисел термин "приблизительно" может включать одно или два целых числа, которые больше и/или меньше, чем указанное целое число в каждой конечной точке диапазона. Если в

настоящем документе не указано иное, термин "приблизительно" должен включать значения, например проценты по весу, ближайшие к указанному диапазону, которые эквивалентны с точки зрения функциональности отдельного компонента, композиции или варианта осуществления. Кроме того, формы единственного числа ("a" и "the" в оригинальном тексте) включают множественные ссылки, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает множество таких соединений, и ссылка на "анализ" включает ссылку на одно или более соединений и эквивалентов, известных специалистам в данной области.

"Алкил" относится к и включает насыщенные нормальные и разветвленные одновалентные углеводородные структуры и их комбинацию, содержащие указанное количество атомов углерода (т.е. C₁-C₁₀ или C₁₋₁₀ означает от одного до десяти углеродов). Конкретные алкильные группы являются группами, которые содержат 1-20 атомов углерода ("C₁-C₂₀ алкил"). В одном варианте осуществления алкильные группы являются группами, которые содержат 1-12 атомов углерода ("C₁-C₁₂ алкил"), 1-8 атомов углерода ("C₁-C₈ алкил"), 3-8 атомов углерода ("C₃-C₈ алкил"), 1-6 атомов углерода ("C₁-C₆ алкил"), 1-5 атомов углерода ("C₁-C₅ алкил") или 1-4 атома углерода ("C₁-C₄ алкил"). Примеры алкила включают, без ограничения, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, т-бутил, изобутил, втор-бутил, гомологи и изомеры, например, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила, и т.п.

"Алкенил" при использовании в настоящем документе относится к ненасыщенной нормальной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи или их комбинации, имеющей по меньшей мере один участок олефиновой ненасыщенности (т.е. содержащей по меньшей мере одну группу формулы C=C) и содержащей указанное количество атомов углерода (т.е. C₂-C₁₀ или C₂₋₁₀ означает от двух до десяти атомов углерода). Алкенильная группа может иметь "цис" или "транс" конфигурации или, в альтернативе, "E" или "Z" конфигурации. Конкретные алкенильные группы являются группами, содержащими 2-20 атомов углерода ("C₂-C₂₀ алкенил"), содержащими 2-8 атомов углерода ("C₂-C₈ алкенил"), содержащими 2-6 атомов углерода ("C₂-C₆ алкенил") или содержащими 2-4 атома углерода ("C₂-C₄ алкенил"). Примеры алкенила включают, без ограничения, такие группы, как этенил (или винил), проп-1-енил, проп-2-енил (или аллил), 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, их гомологи и изомеры и т.п.

"Алкилен" при использовании в настоящем документе относится к таким же остаткам, как алкил, но имеющим двухвалентность. Конкретные алкиленовые группы являются группами, которые содержат 1-6 атомов углерода ("C₁-C₆ алкилен"), 1-5 атомов углерода ("C₁-C₅ алкилен"), 1-4 атома углерода ("C₁-C₄ алкилен") или 1-3 атома углерода ("C₁-C₃ алкилен"). Примеры алкилена включают, без ограничения, такие группы, как метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и т.п. Аналогичным образом, термины "алкенилен", "алкинилен", "гетероалкилен", "циклоалкилен", "гетероциклилен", "арилен", и "гетероарилен" относятся к алкенильным, алкинильным, гетероалкильным, циклоалкильным, гетероциклильным, арильным и

гетероарильным остаткам, соответственно, как определено в настоящем документе, но имеющим двухвалентность.

"Алкинил" при использовании в настоящем документе относится к ненасыщенной нормальной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи или их комбинации, имеющей по меньшей мере один участок ацетиленовой ненасыщенности (т.е. содержащей по меньшей мере одну группу формулы $C\equiv C$) и содержащей указанное количество атомов углерода (т.е. C_2-C_{10} или C_{2-10} означает от двух до десяти атомов углерода). Конкретные алкинильные группы являются группами, содержащими 2-20 атомов углерода (" C_2-C_{20} алкинил"), содержащими 2-8 атомов углерода (" C_2-C_8 алкинил"), содержащими 2-6 атомов углерода (" C_2-C_6 алкинил") или содержащими 2-4 атома углерода (" C_2-C_4 алкинил"). Примеры алкинила включают, без ограничения, такие группы, как этинил (или ацетиленил), проп-1-инил, проп-2-инил (или пропаргил), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, их гомологи и изомеры и т.п.

"Амино" относится к амину формулы $-N(R)^N_2$, где каждый R^N независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый необязательно замещен, например, одним или более (например, 1-5 или 1-3) заместителями (например, галогеном, циано, гидроксильной, $-NH_2$, $-NH$ (алкилом), $-N$ (алкил) $_2$, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси или галогеналкокси).

"Арил" относится к и включает полиненасыщенные ароматические углеводородные группы. Арил может содержать дополнительные конденсированные кольца (например, от 1 до 3 колец). В одном варианте арильная группа содержит от 6 до 14 атомов углерода в кольце. В некоторых вариантах осуществления арил содержит 6-20 атомов углерода в кольце (т.е. C_{6-20} арил), 6-12 атомов углерода в кольце (т.е. C_{6-12} арил) или 6-10 атомов углерода в кольце (т.е. C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, нафтил и т.п. Следует понимать, что Арил не охватывает или не перекрывается каким-либо образом с гетероарилом, определенным ниже. Следует понимать, что, если одна или больше арильных групп сконденсированы с гетероарилом, получаемая в результате кольцевая система будет гетероарилом. Следует понимать, что в случае, если одна или больше арильных групп сконденсированы с гетероциклилом, получаемая в результате кольцевая система будет гетероциклилом.

"Карбонил" относится к $C=O$ группе.

"Циклоалкил" относится к и включает циклические углеводородные структуры, которые могут быть полностью насыщенными, моно- или полиненасыщенными, но которые являются неароматическими и содержат указанное количество атомов углерода (например, C_1-C_{10} означает от одного до десяти углеродов). Циклоалкил может состоять из одного кольца, как циклогексил, или множества колец, как адамантантил. Циклоалкил, включающий больше одного кольца, может быть конденсированным, спиро или мостиковым, или комбинацией этого. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит 3-20 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-20} циклоалкил), 3-12 атомов углерода в

кольце (т.е. C₃₋₁₂ циклоалкил), 3-10 атомов углерода в кольце (т.е. C₃₋₁₀ циклоалкил), 3-8 атомов углерода в кольце (т.е. C₃₋₈ циклоалкил) или 3-6 атомов углерода в кольце (т.е. C₃₋₆ циклоалкил). Следует понимать, что термин циклоалкил должен охватывать любое неароматическое кольцо, которое может быть сконденсировано с арильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил, норборнил и т.п.

"Галоген" или "гало" относятся к химическим элементам 17-й группы таблицы Менделеева, имеющим атомное число 9-85. В некоторых вариантах осуществления галогруппы включают фтор, хлор, бром и иод. В случаях, когда остаток замещен больше чем одним галогеном, он может быть обозначен при использовании префикса, соответствующего количеству присоединенных остатков галогенов, например, дигалоарил, дигалоалкил, тригалоарил и т.д. относятся к арилу и алкилу, которые замещены двумя ("ди") или тремя ("три") галогруппами, которые могут, но не должны обязательно быть одинаковыми галогенами; таким образом, 4-хлор-3-фторфенил включен в рамки дигалоарила. Алкильная группа, в которой каждый водород заменен галогруппой, называется "пергалоалкил". В некоторых вариантах осуществления пергалогеналкильная группа представляет собой трифторалкил (-CF₃). Аналогичным образом, "пергалоалкокси" относится к алкоксигруппе, в которой галоген занимает место каждого Н в углеводороде, составляющем алкильный остаток алкоксигруппы. Примером пергалогеналкоксигруппы является трифторметокси (-OCF₃).

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или больше атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Термин "гетероалкил" включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую атомы углерода и гетероатомы. В качестве примера, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Гетероатомные группы включают, без ограничения, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-. Примеры гетероалкильных групп включают, например, простые эфиры (например, -CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ и т.д.), тиоэфиры (например, -CH₂SCH₃, -CH(CH₃)SCH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂SCH₂CH₂SCH₃ и т.д.), сульфоны (например, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂OCH₃ и т.д.) и амины (например, -CH₂NHCH₃, -CH(CH₃)NHCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NHCH₂CH₂NHCH₃ и т.д.). При использовании в настоящем документе гетероалкил включает 1-10 атомов углерода, 1-8 атомов углерода или 1-4 атома углерода; и 1-3 гетероатома, 1-2 гетероатома или 1 гетероатом.

"Гетероарил" относится к и включает ненасыщенные ароматические циклические группы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода в кольце и по меньшей мере один гетероатом в кольце, включающие, без ограничения, такие гетероатомы, как азот, кислород и серу, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(ы) азота необязательно

кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероарил включает ненасыщенную ароматическую циклическую группу, содержащую от 1 до 10 атомов углерода в кольце и от 1 до 4 гетероатомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил включает 5-12-членные кольцевые системы, 5-10-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо содержит 1-4 гетероатома в кольце, 1-3 гетероатома в кольце, 1-2 гетероатома в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранные из азота, кислорода и серы. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через углерод в кольце или гетероатом в кольце. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или множество конденсированных колец, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (т.е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не охватывает или перекрывается с арилом, как определено выше. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридил, пиримидил, тиофенил, фуранил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, изооксазолил, имидазолил, хинолил, изохинолил, бензимидазолил, бензпиразолил, бензотриазолил, индол, бензотиазил, бензоксазолил, бензизоксазолил, имидазопиридинил и т.п.

"Гетероцикл" или "гетероциклил" относятся к насыщенному или ненасыщенному неароматической группе, содержащей 1-10 атомов углерода в кольце и 1-4 гетероатомов в кольце, таких как азот, сера или кислород, и т.п., где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(ы) азота необязательно кватернизован. Следует понимать, что любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от присоединения (т.е. оно может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин гетероциклил должен охватывать любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, которое может быть сконденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления гетероарил включает 3-12-членные кольцевые системы, 3-10-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо содержит 1-4 гетероатома в кольце, 1-3 гетероатома в кольце, 1-2 гетероатома в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Гетероцикл, включающий больше одного кольца, может быть конденсированным, спиро или мостиковым, или любой комбинацией этого. Примеры гетероциклильных групп включают, без ограничения, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, дигидрооксазолил, дигидроизоксазолил, диоксоланил, морфолинил, диоксанил, тетрагидротиофенил и т.п.

"Оксо" относится к =O группе.

"Необязательно замещенный", если не указано иное, означает, что группа может быть незамещенной или может быть замещена одним или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителями, перечисленными для такой группы, где заместители могут быть одинаковыми или различными, при условии, что не превышена нормальная валентность

группы. В одном варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет один заместитель. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет два заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет три заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенная группа имеет 0-2, 0-5, 1-2, 2-5, 3-5, 2-3, 2-4, 3-4, 1-3, 1-4 или 1-5 заместителей.

Также предложены стереоизомеры, смесь стереоизомеров, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопно обогащенный аналог и фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут включать асимметричный центр и могут, таким образом, образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- в случае аминокислот. Подразумевается, что 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 разделены с помощью стандартных методов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Стандартные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) при использовании, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Если соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не определено иное, предполагается, что такие соединения включают E и Z геометрические изомеры.

"Сtereoизомер" относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных такими же связями, но имеющему другие трехмерные структуры, которые не являются взаимопревращаемыми. В настоящем изобретении рассматриваются различные стереоизомеры и их смеси и включены "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых представляют собой ненакладывающиеся зеркальные отображения друг друга, и "диастереомеры", которые относятся к стереоизомерам, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Таким образом, рассматриваются все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п.) настоящих соединений (в том числе солей, сольватов и гидратов соединений), например, которые могут существовать благодаря присутствию асимметричных атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы.

Диастереомерные смеси можно разделять на отдельные диастереомеры на основе их

физико-химических различий с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделять путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь в реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным реагентом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений могут быть атропоизомерами и рассматриваются в качестве части данного изобретения. Стереоизомеры также можно разделять 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 имидокислот. Независимо от того, какой таутомер показан, и независимо от природы равновесия между таутомерами, среднему специалисту в данной области будет известно, что соединения включают таутомеры как амидов, так и имидокислот. Таким образом, нужно понимать, что амидсодержащие соединения включают соответствующие таутомеры имидокислоты. Аналогичным образом, соединения, содержащие имидокислоту, включают их амидные таутомеры.

Термин "гидрат" относится к комплексу, образуемому при объединении соединения, описанного в настоящем документе, и воды.

"Сольват" относится к ассоциации или комплексу одной или больше молекул растворителя и соединения согласно изобретению. Примеры растворителей, образующих сольваты, включают, без ограничения перечисленными, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

Любое соединение или структура, представленные в настоящем документе, также предназначены для обозначения немеченых форм, а также изотопно меченных форм соединений. Эти формы соединений также можно назвать "изотопно обогащенным аналогом". Изотопно меченные соединения имеют структуры, представленные в настоящем документе, за исключением того, что один или больше атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Различные изотопно меченные соединения настоящего изобретения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C . Такие изотопно меченные соединения могут применяться в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к

метаболизму и, таким образом, могут применяться для увеличения периода полувыведения любого соединения при введении млекопитающему, в особенности человеку. Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в уровне техники, например, при использовании исходных материалов, в которых один или больше атомов водорода заменены дейтерием.

Некоторые соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат одну или больше ионизируемых групп (групп, в которых протон может быть удален (например, -COOH) или добавлен (например, амины) или которые могут быть кватернизованы (например, амины)). Предполагается, что все возможные ионные формы таких молекул и их солей индивидуально включены в настоящее изобретение. Что касается солей соединений, раскрытых в настоящем документе, специалист в данной области может выбрать из широкого ряда доступных противоионов такие, которые являются подходящими. В конкретных применениях выбор определенного аниона или катиона для получения соли может привести к увеличению или уменьшению растворимости этой соли.

При использовании в настоящем документе термин "небиорасщепляемый соединяющий фрагмент" предназначен для обозначения соединяющего фрагмента, который плохо поддается гидролизу в физиологических условиях. При использовании в настоящем документе термин "биорасщепляемый соединяющий фрагмент" служит для обозначения соединяющего фрагмента, который легко гидролизуется в физиологических условиях. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один соединяющий фрагмент гидролизуется во внутриклеточных условиях (например, при низком pH).

При использовании в настоящем документе термин "рак" относится к классу заболеваний млекопитающих, характеризующихся неконтролируемым клеточным ростом. Термин "рак" используется взаимозаменяемо с терминами "опухоль", "солидная опухоль", "злокачественное новообразование", "гиперпролиферация" и "неоплазия". Рак включает все типы гиперпролиферативного роста, гиперпластического 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 легкого, предстательной железы, головы и шеи, молочной железы и толстой и прямой кишки, меланомы и глиомы (например, глиому высокой степени злокачественности, включая мультиформную глиобластому (МФГ), наиболее распространенную и агрессивную из злокачественных первичных опухолей головного мозга у взрослых людей).

Фраза "солидная опухоль" включает, например, рак легкого, рак головы и шеи, рак головного мозга, рак полости рта, рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и рак печени. Другие виды солидных опухолей получают свое название по конкретным клеткам, образующим их, например, саркомы, образующиеся из клеток соединительной ткани (например, костного хряща, жировой ткани), карциномы, образующиеся из клеток эпителиальной ткани (например, молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы), и лимфомы, образующиеся из

клеток лимфоидной ткани (например, лимфатических узлов, селезенки, тимуса). Лечение всех типов солидных опухолей независимо от способа наименования входит в объем настоящего изобретения.

"Химиотерапевтическое средство" относится к любому веществу, способному уменьшать или предотвращать рост, пролиферацию или распространение раковой клетки, популяции раковых клеток, опухоли или другой злокачественной ткани. Данный термин также охватывает лучевую терапию или любое противоопухолевое или противораковое средство.

В настоящем документе "лечение" представляет собой подход для получения полезного или требуемого результата, такого как клинический результат. В рамках настоящего изобретения полезные или требуемые клинические результаты включают, без ограничения, облегчение симптома и/или уменьшение выраженности симптома, и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления "лечение" представляет собой подход для получения полезного или требуемого результата, такого как клинический результат. Для целей настоящего описания полезные или требуемые клинические результаты включают, без ограничения, облегчение симптома и/или уменьшение выраженности симптома или ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В одном варианте полезные или требуемые клинические результаты включают, без ограничения, облегчение симптома и/или уменьшение выраженности симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с когнитивным расстройством, психотическим расстройством, нейромедиатор-опосредованным расстройством и/или нейрональным расстройством. В некоторых вариантах осуществления лечение заболевания или состояния с применением соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли сопровождается отсутствием или сниженным числом побочных эффектов, чем в случае применения доступных в настоящее время методов терапии заболевания или состояния, и/или улучшением качества жизни отдельного лица.

Термины "ингибировать", "ингибирующий" и "ингибирование" относятся к замедлению, остановке или реверсии роста или прогрессирования заболевания, инфекции, состояния или группы клеток. Ингибирование может составлять больше чем приблизительно 20%, 40%, 60%, 80%, 90%, 95% или 99%, например, по сравнению с ростом или прогрессированием, которое наблюдается в отсутствие лечения или контакта.

В настоящем документе под "комбинированной терапией" подразумевается терапия, которая включает два или больше различных соединений. Таким образом, в одном аспекте предложена комбинированная терапия, включающая соединение, подробно описанное в настоящем документе, и еще одно соединение. В некоторых вариантах комбинированная терапия необязательно включает один или больше фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, фармацевтически неактивных соединений и/или инертных веществ. В различных вариантах осуществления лечение с применением комбинированной терапии может приводить к аддитивному или даже синергическому

(например, большему, чем аддитивный) результату по сравнению с отдельным введением одного соединения согласно изобретению. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии используется меньшее количество каждого соединения по сравнению с количеством, обычно используемым в индивидуальной терапии. В некоторых вариантах осуществления такой же или больший терапевтический эффект достигается при использовании комбинированной терапии, чем при использовании любого из отдельных соединений по отдельности. В некоторых вариантах осуществления такой же или больший терапевтический эффект достигается при использовании меньшего количества (например, более низкой дозы или схемы с менее частым введением) соединения в комбинированной терапии, чем количество, обычно используемое для отдельного соединения или терапии. В некоторых вариантах осуществления применение малого количества соединения приводит к уменьшению числа, тяжести, частоты и/или продолжительности одного или больше побочных эффектов, связанных с соединением.

При использовании в настоящем документе термин "эффективное количество" означает такое количество соединения согласно изобретению, которое в сочетании с его параметрами эффективности и токсичности, а также на основе знаний практикующего специалиста должно быть эффективным в данной терапевтической форме. Как известно из уровня техники, эффективное количество может находиться в одной или более дозах, т.е. для достижения требуемого конечного результата лечения может потребоваться однократная доза или множество доз. Эффективное количество может рассматриваться в контексте введения одного или больше терапевтических средств, причем можно считать, что одно средство вводят в эффективном количестве, если в сочетании с одним или больше другими средствами может быть достигнут требуемый или полезный результат. Подходящие дозы любого из совместно вводимых соединений могут быть необязательно снижены благодаря комбинированному действию (например, аддитивным или синергическим эффектам) соединений.

При использовании в настоящем документе термин "антагонист" или "ингибитор" относится к соединению, присутствие которого приводит к снижению величины биологической активности целевого белка или фермента. Например, "ингибитор топоизомеразы" представляет собой любое соединение, которое ингибирует функцию одной или более топоизомераз.

В настоящем документе IC_{50} относится к количеству, концентрации или дозе конкретного исследуемого соединения, которое обеспечивает 50% ингибирование максимального ответа, такого как модуляция топоизомеразы, в анализе, который позволяет измерять такой ответ.

В настоящем документе EC_{50} относится к дозе, концентрации или количеству конкретного исследуемого соединения, которые вызывают дозозависимый ответ при 50% максимальной экспрессии конкретного ответа, который индуцирован, спровоцирован или усилен конкретным исследуемым соединением.

Термин "рак" при использовании в настоящем документе относится к аномальному

росту клеток, которые имеют тенденцию к неконтролируемой пролиферации и, в некоторых случаях, к метастазированию (распространению). Типы рака включают, без ограничения перечисленным, солидные опухоли (такие как опухоли мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легкого, лимфоидной ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или других эндокринных органов (щитовидной железы)), опухоли предстательной железы, кожи (меланому) или гематологические опухоли (например, лейкозы).

Термин "носитель" при использовании в настоящем документе относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или веществам, которые облегчают включение соединения в клетки или ткани.

При использовании в настоящем документе термин "единичная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, где каждая единица содержит заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Единичные лекарственные формы могут включать монотерапию или комбинированную терапию.

В настоящем документе термин "контролируемое высвобождение" относится к составу, содержащему лекарственное соединение, или его фракции, в которой высвобождение лекарственного средства не является немедленным, т.е. в случае применения состава с "контролируемым высвобождением" введение не приводит к немедленному высвобождению лекарственного средства в абсорбционный пул. Данный термин охватывает составы депо, предназначенные для постепенного высвобождения лекарственного соединения в течение длительного периода времени. Составы с контролируемым высвобождением могут включать целый ряд систем доставки лекарственного средства, обычно включающих смешивание лекарственного соединения с носителями, полимерами или другими соединениями, имеющими требуемые характеристики высвобождения (например, рН-зависимую или рН-независимую растворимость, разные степени растворимости в воде и т.п.), и изготовление состава в соответствии с требуемым путем доставки (например, капсулы с оболочкой, имплантируемые резервуары, растворы для инъекций, содержащие биоразлагаемые капсулы, и т.п.).

В настоящем документе под "фармацевтически приемлемым" или "фармакологически приемлемым" подразумевается материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, например, материал может быть включен в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, без возникновения каких-либо значимых нежелательных биологических эффектов или нежелательного взаимодействия с каким-либо из других компонентов композиции, в которой он содержится. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества соответствуют необходимым стандартам токсикологических и производственных исследований и/или включены в Руководство по неактивным ингредиентам,

подготовленное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США.

"Фармацевтически приемлемые соли" представляют собой такие соли, которые сохраняют, по меньшей мере, некоторую часть биологической активности свободного (не в форме соли) соединения и которые можно вводить лицу в виде лекарственных средств или фармацевтических препаратов. Такие соли, например, включают: (1) соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п.; (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или образует координационную связь с органическим основанием. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтиламин, триэтиламин и т.п. 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. 1977 Jan; 66(1):1-19. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены *in situ* в процессе производства или в отдельной реакции очищенного соединения согласно изобретению в форме свободной кислоты или основания с подходящим органическим или неорганическим основанием или кислотой соответственно и выделения соли, образовавшейся таким образом, в ходе последующей очистки. Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы присоединения растворителя или кристаллические формы, в частности сольваты или полиморфные модификации. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и часто образуются в ходе процесса кристаллизации. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Полиморфные формы включают в себя различные варианты кристаллической упаковки одного и того же элементного состава соединения. Полиморфные формы обычно имеют разные рентгеновские дифрактограммы, инфракрасные спектры, температуры 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 "вспомогательное вещество" при использовании в настоящем документе означает инертное или неактивное вещество, которое может использоваться при производстве лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение согласно изобретению в качестве активного ингредиента. Термин вспомогательное вещество может охватывать различные вещества, включающие,

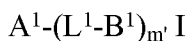
без ограничения, любое вещество, используемое в качестве связующего вещества, разрыхлителя, покрытия, добавки для прессования/инкапсулирования, крема или лосьона, смазывающего вещества, растворов для парентерального введения, материалов для жевательных таблеток, подсластителя или ароматизатора, суспендирующего/гелеобразующего вещества или добавки для влажного гранулирования. Связующие вещества включают, например, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т.д.; вещества для получения покрытий включают, например, ацетатфталат целлюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, кишечнорастворимые покрытия и т.д.; добавки для прессования/инкапсулирования включают, например, карбонат кальция, декстрозу, фруктозу dc (для прямого прессования), мед dc , лактозу (безводную или моногидрат; необязательно в комбинации с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), крахмал dc , сахарозу и т.д.; разрыхлители включают, например, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, крахмалгликолят натрия 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 dc , лактозу (моногидрат, необязательно в комбинации с аспартамом или целлюлозой) и т.д.; суспендирующие/гелеобразующие вещества включают, например, каррагинан, крахмалгликолят натрия, ксантановую камедь и т.д.; подсластители включают, например, аспартам, декстрозу, фруктозу dc , сорбит, сахарозу dc и т.д.; и добавки для влажного гранулирования включают, например, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т.д.

Соединения

В настоящем документе предложены соединения направленного действия для лечения рака. Соединения, описанные в настоящем документе, способны к направлению в ядро клетки при распознавании и связывании эпитопа, направляющего на ядерный рецептор, в соответствующем связывающем участке и доставке ядерной полезной нагрузки в ядро клетки. При этом ядерная полезная нагрузка способна связываться с одним или больше участками-мишенями в ядре и/или нарушать один или больше клеточных процессов, вызывая гибель клетки.

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка связана с направляющим на ядерный рецептор эпитопом(ами) через соединяющий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент обеспечивает одинарную связь или моносвязь, что означает то, что линкер конъюгирован только с одним атомом каждой полезной нагрузки и эпитопом.

Таким образом, предложено соединение Формулы I или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



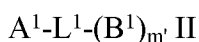
где:

A^1 представляет собой ядерную полезную нагрузку (т.е. ингибитор топоизомеразы);
 m' равно 1, 2 или 3;

каждый B^1 независимо представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и

каждый L^1 независимо представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления один или больше направляющих на ядерный рецептор эпитопов связаны с ядерной полезной нагрузкой через один соединяющий фрагмент. Соответственно, также предложено соединение Формулы II или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

A^1 представляет собой ядерную полезную нагрузку (т.е. ингибитор топоизомеразы);
 m' равно 1, 2 или 3;

каждый B^1 независимо представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и

L^1 представляет собой соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, включающее ядерную полезную нагрузку, связанную с направляющим на ядерный рецептор эпитопом, необязательно через соединяющий фрагмент. Соответственно, предложено соединение Формулы III или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



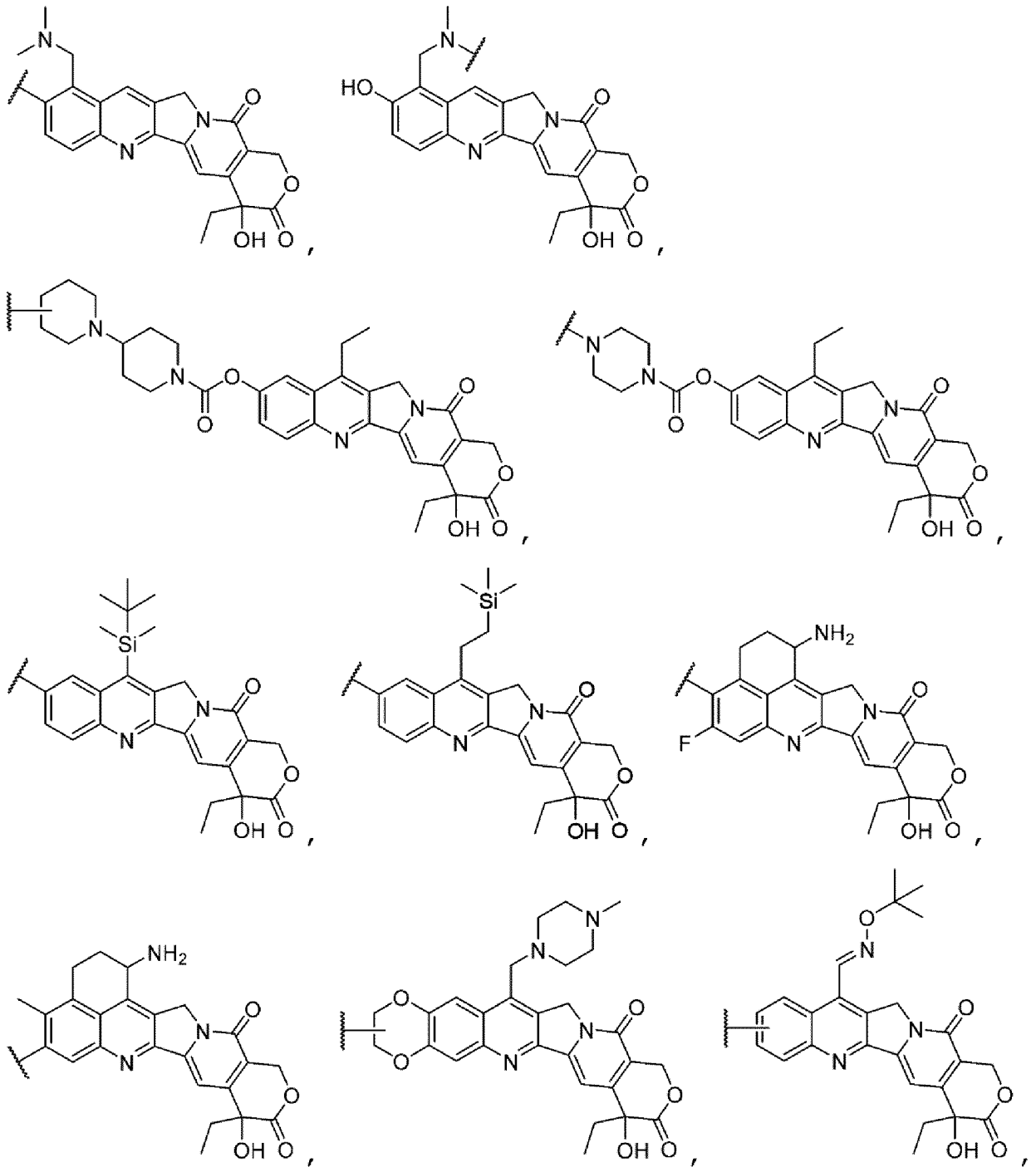
где:

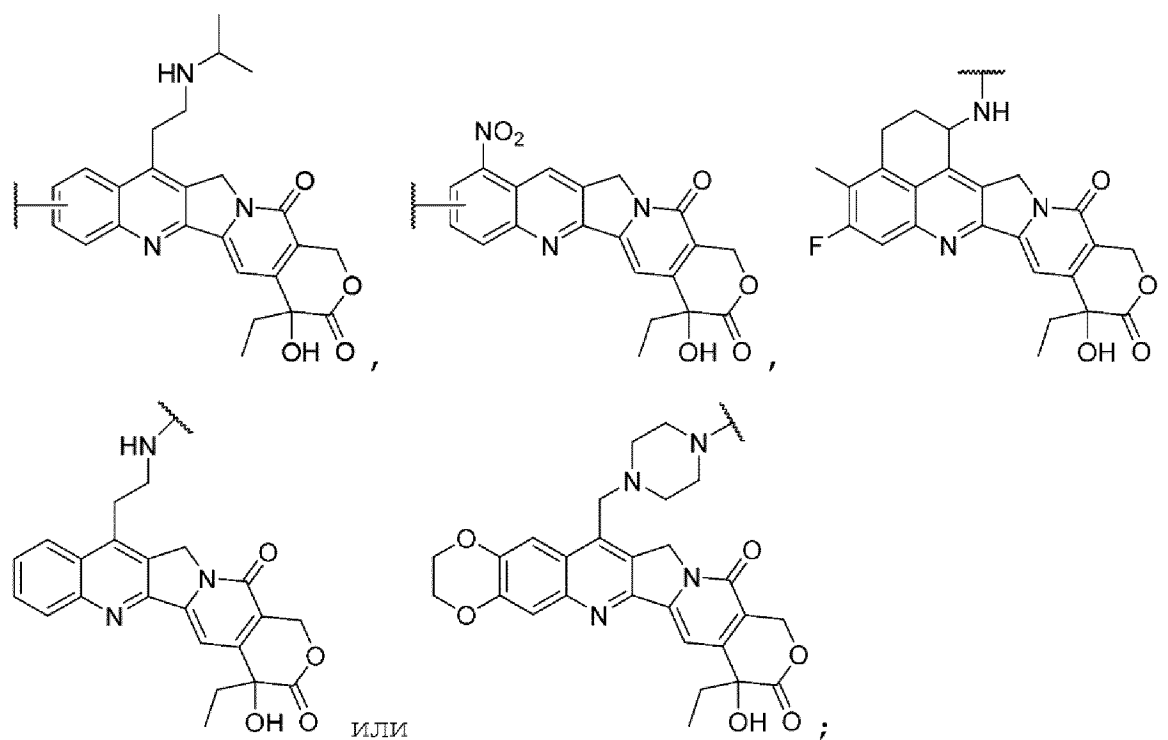
A^1 представляет собой ядерную полезную нагрузку (т.е. ингибитор топоизомеразы);

B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и

L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

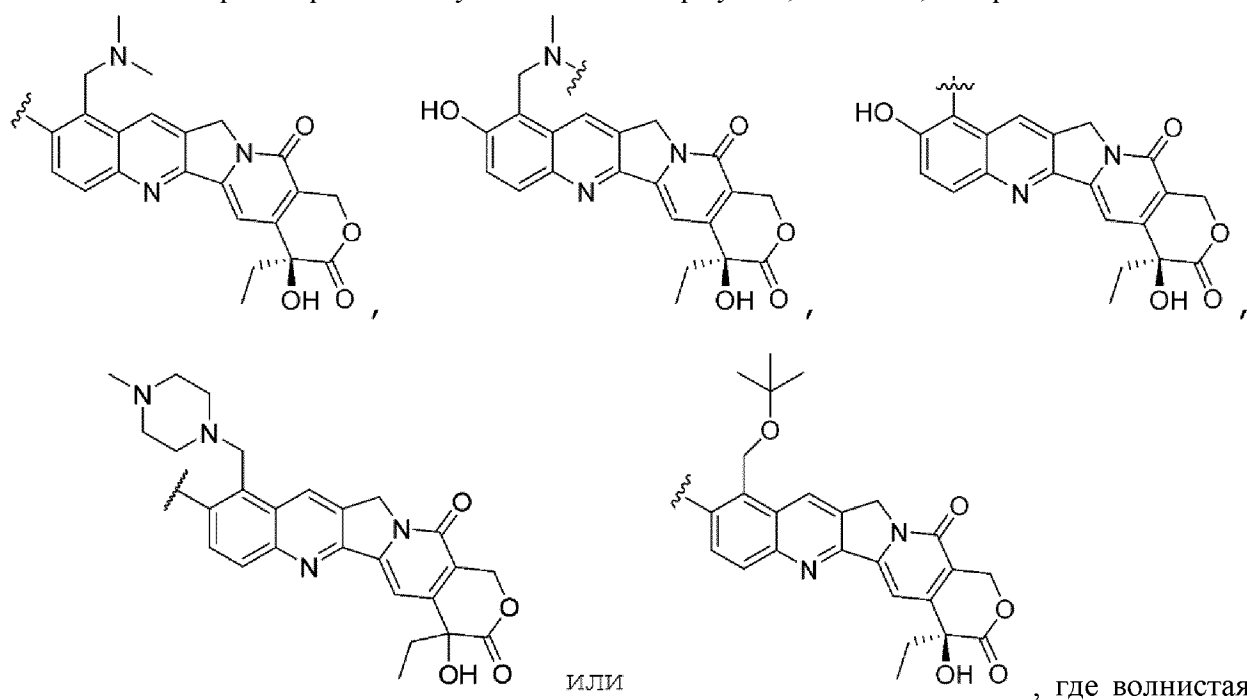
В некоторых вариантах осуществления Формулы I, II или III, A^1 представляет собой:



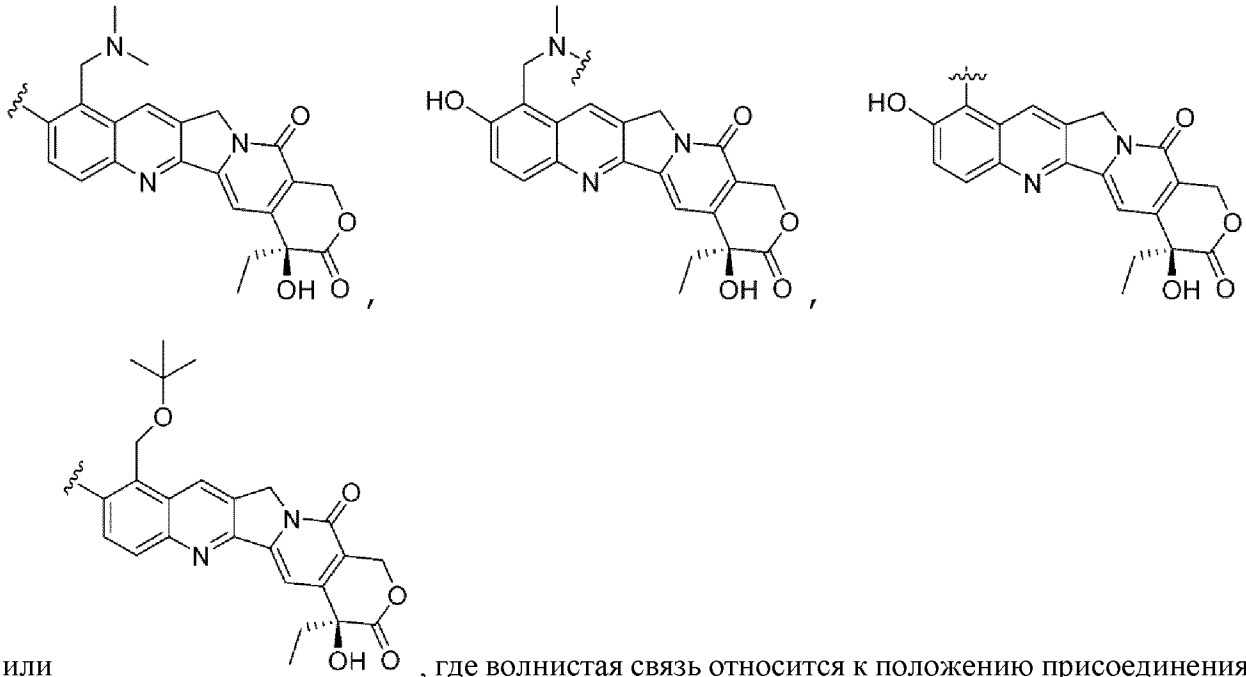


где волнистая линия обозначает положение присоединения по меньшей мере к одному эпитопу, направляющему на ядерный стероидный рецептор, необязательно через соединяющий фрагмент (например, $-L^1-B^1$).

В некоторых вариантах осуществления Формулы I, II или III, A^1 представляет собой:



связь относится к положению присоединения к L^1 . В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления любое из соединений, раскрытых в настоящем документе (например, соединение Формулы I, II или III), включает аналог ингибитора топоизомеразы, который даже после модификации с целью включения в соединения, описанные в настоящем документе, демонстрирует биологическую активность, которая сопоставима с активностью, наблюдаемой в исходном, немодифицированном ингибиторе топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления аналоги ингибитора топоизомеразы сохраняют способность ингибировать топоизомеразу. В некоторых вариантах осуществления аналоги ингибитора топоизомеразы демонстрируют связывающую активность, которая составляет по меньшей мере приблизительно 98%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55% или приблизительно 50% от связывающей активности, наблюдаемой в исходном, немодифицированном ингибиторе топоизомеразы.

В некоторых вариантах осуществления любого из соединений, раскрытых в настоящем документе (например, соединение Формулы I, II или III), В¹ связывается с эстрогеновым рецептором, глюкокортикоидным рецептором, прогестероновым рецептором или андрогеновым рецептором. В некоторых вариантах осуществления В¹ связывается с эстрогеновым рецептором. В некоторых вариантах осуществления В¹ связывается с глюкокортикоидным рецептором. В некоторых вариантах осуществления В¹ связывается с прогестероновым рецептором. В некоторых вариантах осуществления В¹ связывается с андрогеновым рецептором. Примеры соединений, связывающихся с эстрогеновым рецептором, глюкокортикоидным рецептором, прогестероновым рецептором или андрогеновым рецептором, описаны в настоящем документе.

Ядерные полезные нагрузки

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка (т.е. A¹) в соединениях, описанных в настоящем документе, представляет собой ингибитор топоизомеразы. При использовании в настоящем документе термин "ингибитор топоизомеразы" относится к химическому соединению или молекуле, которая блокирует активность топоизомеразы (или ДНК топоизомеразы), которые представляют собой ферменты, которые участвуют в закручивании или раскручивании спирали ДНК.

Топоизомеразы, которые подразделяются на два широких подтипа, топоизомеразы I типа (TopI) и топоизомеразы II типа (TopII), играют важные роли в клеточном воспроизводстве и организации ДНК, поскольку они опосредуют расщепление одноцепочечной и двухцепочечной ДНК, вызывая релаксацию суперспиралей, разъединение катенанов и конденсацию хромосом в эукариотических клетках. Ингибиторы топоизомераз влияют на эти важные клеточные процессы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы не позволяет топоизомеразе создавать разрывы цепей ДНК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы называется топоизомеразным ядом и связывается с комплексами ДНК-топоизомеразы, блокируя стадию повторного лигирования топоизомеразного механизма. Эти комплексы топоизомеразы-ДНК-ингибитора представляют собой цитотоксические средства, поскольку невозстановливаемые одно- и двухцепочечные разрывы ДНК, создаваемые ими, могут приводить к апоптозу и гибели клеток. Из-за такой способности вызывать апоптоз, ингибиторы топоизомераз привлекли интерес в качестве терапевтических средств против инфекционных и раковых клеток.

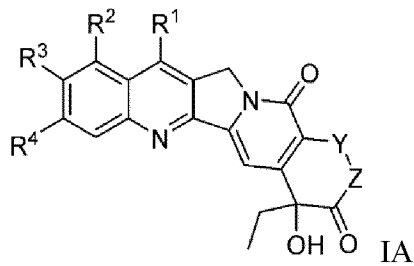
В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка (т.е. A¹) в соединениях, описанных в настоящем документе, представляет собой производное камптотецина (КПТ). По сути, в некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка (т.е. A¹) в соединениях, описанных в настоящем документе, представляет собой аналог камптотецина (КПТ). В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка (т.е. A¹) в соединениях, описанных в настоящем документе, представляет собой производное топотекана, иринотекана (СРТ-11), силатекана (DB-67, AR-67), козитекана (BNP-1350), экзатекана, луртотекана, гиматекана (ST1481), белотекана (СКD-602) или рубитекана, или их аналог.

В некоторых вариантах осуществления термин "производное" или "аналог" при использовании в отношении ядерной полезной нагрузки (т.е. A¹) означает, что самое большее один неводородный атом исходной, немодифицированной ядерной полезной нагрузки (т.е. известного ингибитора топоизомеразы) заменен ковалентной связью с направляющим на ядерный рецептор эпитопом, необязательно через соединяющий фрагмент. Примеры неводородных атомов включают, без ограничения, -CH₃, -OH, =O и -NH₂. В некоторых вариантах осуществления термин "производное", при использовании в отношении ядерной полезной нагрузки (т.е. A¹), означает, что один или больше атомов (например, водород, метил, или гидроксильный) в исходной, немодифицированной ядерной полезной нагрузке (т.е. в ингибиторе топоизомеразы) заменены прямой ковалентной связью

с L¹. Примеры неводородных атомов включают, без ограничения, -CH₃, -OCH₃, -OH, =O, -NH₂, -N(CH₃)₂ и т.п. В некоторых вариантах осуществления один атом водорода, связанный с гетероатомом (например, N, O или S) в исходной, немодифицированной ядерной полезной нагрузке (т.е. в известном ингибиторе топоизомеразы), заменен ковалентной связью с L¹. В некоторых вариантах осуществления термин "производное" означает, что один или больше атомов (например, водород, метил или гидроксигруппы) заменены прямой ковалентной связью с L¹.

В некоторых вариантах осуществления один или больше атомов (например, водород, метил, гидроксигруппы, аминогруппы и т.д.) в ядерной полезной нагрузке (т.е. A¹), как раскрыто в настоящем документе, заменены для присоединения к остальной части соединения (например, к фрагменту -L¹-B¹). В некоторых вариантах осуществления атом водорода на эпитопе, направляющем на ядерный рецептор, раскрытом в настоящем документе, заменен для присоединения к остальной части соединения. В некоторых вариантах осуществления атом водорода находится на гетероатоме. В некоторых вариантах осуществления атом водорода находится на галогене. В некоторых вариантах осуществления атом водорода находится на азоте. В некоторых вариантах осуществления атом водорода находится на кислороде. В некоторых вариантах осуществления атом водорода находится на углероде (например, метильной группе). Аналоги получают из известной ядерной полезной нагрузки, описанной в настоящем документе (например, ингибитора топоизомеразы или A¹), и модифицируют с целью конъюгирования по меньшей мере с одним направляющим на ядерный рецептор гормоном эпитопом, необязательно через соединяющий фрагмент. Аналоги, даже после модификации с целью включения в соединения, описанные в настоящем документе, сохраняют биологическую активность, которая сопоставима с активностью, наблюдаемой в исходном, немодифицированном ингибиторе топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления соединения демонстрируют связывающую активность или ингибирование, которые составляют по меньшей мере приблизительно 98%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55% или приблизительно 50%, или приблизительно 5-50% от наблюдаемой в исходном, немодифицированном ингибиторе топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, демонстрирует IC₅₀ меньше чем приблизительно 500 нМ, или меньше чем приблизительно 400 нМ, или меньше чем приблизительно 350 нМ, или меньше чем приблизительно 300 нМ, или меньше чем приблизительно 200 нМ, или меньше чем приблизительно 100 нМ, или меньше чем приблизительно 50 нМ.

В некоторых вариантах осуществления Формулы I, II или III, A¹ представляет собой соединение Формулы IA:



где:

Y представляет собой связь, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

Z представляет собой связь или O;

каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{16}$, $-\text{Si}(\text{R}^{15})_3$ или $-\text{C}=\text{NOR}^{15}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо необязательно замещен одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенные одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^2 и R^3 взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенные одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенные одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{Si}(\text{R}^{17})_3$ или $-\text{C}=\text{NOR}^{17}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{10} независимо необязательно замещен одним или больше галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином, если позволяет валентность; и

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый алкил, алкенил, алкинил или циклоалкил необязательно независимо замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином, если позволяет валентность; или R^{15} и R^{16} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином; и

каждый R^{17} и R^{18} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином;

где один или больше атомов в Формуле IA (например, водород, метил или гидроксид) заменены прямой ковалентной связью L^1 .

В вариантах осуществления, где L^1 является связью, фраза "заменен прямой ковалентной связью L^1 " означает, что группа заменена прямой ковалентной связью с V^1 .

В некоторых вариантах осуществления атом водорода в Формуле IA заменен прямой ковалентной связью с L^1 .

В некоторых вариантах осуществления один или больше атомов (например, водород, метил или гидроксид) в одном из R^1 , R^2 и R^3 заменен прямой ковалентной связью с L^1 .

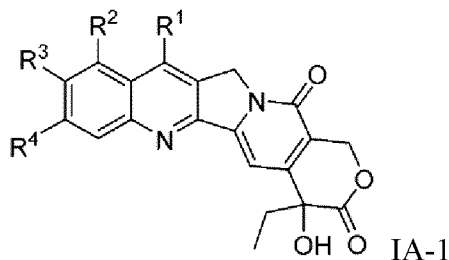
В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой O .

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-CH_2-$, а Z представляет собой O .

В некоторых вариантах осуществления различных Формул, описанных в настоящем документе, термины гетероцикл, арил или гетероарил относятся к 3-10-членному гетероциклилу, 6-10-членному арилу или 5-10-членному гетероарилу.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IA-1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}C(=O)R^{16}$, $-S(=O)_{1-2}R^{15}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}S(=O)_{1-2}R^{16}$, $-Si(R^{15})_3$ или $-C=NOR^{15}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо необязательно замещен одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10}

циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

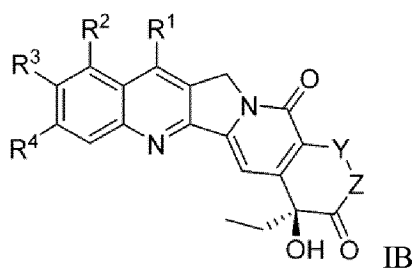
каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-SF_5$, $-NR^{17}R^{18}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{17}$, $-C(=O)OR^{17}$, $-OC(=O)OR^{17}$, $-OC(=O)R^{17}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-S(=O)_{1-2}R^{17}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}S(=O)_{1-2}R^{18}$, $-NR^{17}S(=O)_{1-2}NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)OR^{18}$, $-Si(R^{17})_3$ или $-C=NOR^{17}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{10} независимо необязательно замещен одним или больше галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; и

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{15} и R^{16} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином; и

каждый R^{17} и R^{18} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином;

где один или больше атомов (например, водород, метил, гидроксильный и т.д.) заменены прямой ковалентной связью по меньшей мере с одним направляющим на ядерный рецептор эпителиоцитом(ами), необязательно через соединяющий фрагмент (например, $-L^1-B^1$), как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления атом водорода в Формуле IA-1 заменен прямой ковалентной связью с L^1 .

В некоторых вариантах осуществления Формулы I, II или III, A^1 представляет собой соединение Формулы IV:



где:

R^1 представляет собой водород, $-C=NOR^{15}$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-N(R^{17}R^{18})_2$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- $O-C_{1-6}$ алкил или $-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^{17}R^{18})_2$; или

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} ;

R^3 представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, C_{1-6} алкил или $-O-C_{1-6}$ алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил или $-O-C_{1-6}$ алкил; или

R^3 и R^4 вместе образуют $-O-CH_2-O-$ или $-O-CH_2CH_2-O-$;

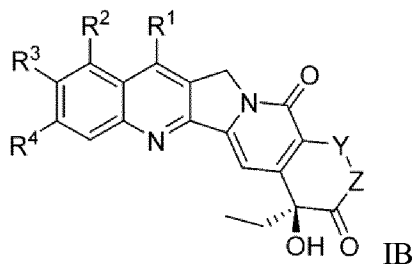
Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и

Z представляет собой связь или O ;

где один или больше атомов в одном из R^1 , R^2 и R^3 заменены прямой ковалентной связью с L^1 .

В некоторых вариантах осуществления атом водорода в Формуле IV заменен прямой ковалентной связью с L^1 .

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IV или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

R^1 представляет собой водород или $-L^1-B^1$;

R^2 представляет собой водород, NH_2 , NO_2 или $-L^1-B^1$;

R^3 представляет собой водород, галоген, метил, метокси или $-L^1-B^1$;

R^4 представляет собой водород, галоген, метил или метокси; или

R^3 и R^4 вместе образуют $-O-CH_2-O-$ или $-O-CH_2CH_2-O-$;

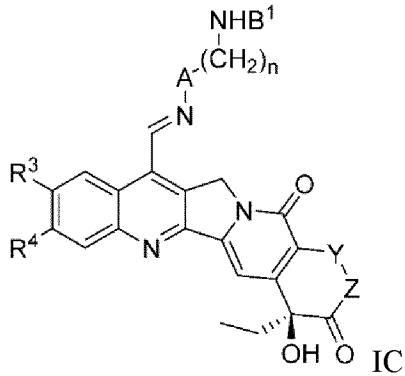
Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и

Z представляет собой связь или O .

В некоторых вариантах осуществления только один из R^1 , R^2 или R^3 представляет

собой $-L^1-B^1$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-L^1-B^1$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-L^1-B^1$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-L^1-B^1$.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IC или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор, как определено в настоящем документе;

n равно 2, 3 или 4;

A представляет собой O или NH ;

R^3 представляет собой водород, галоген, метил или метокси;

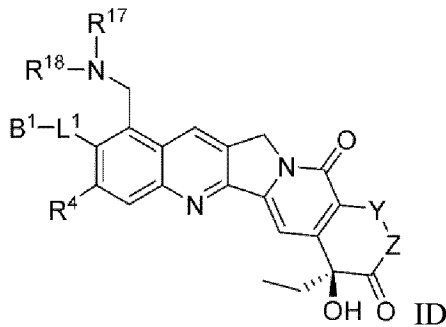
R^4 представляет собой водород, галоген, метил, метокси; или

R^3 и R^4 вместе образуют $-O-CH_2-O-$ или $-O-CH_2CH_2-O-$;

Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и

Z представляет собой связь или O .

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы ID или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

L^1 представляет собой соединяющий фрагмент;

B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор, как определено в настоящем документе;

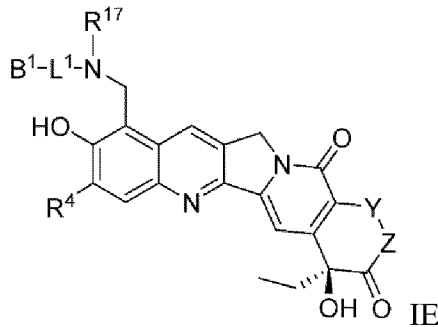
R^4 представляет собой водород, галоген, метил или метокси;

каждый из R^{17} и R^{18} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, или C_{2-12} алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксиллом или амином, если позволяет валентность; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклический, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксиллом или амином;

Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и

Z представляет собой связь или O.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IE или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

L^1 представляет собой соединяющий фрагмент;

B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор, как определено в настоящем документе;

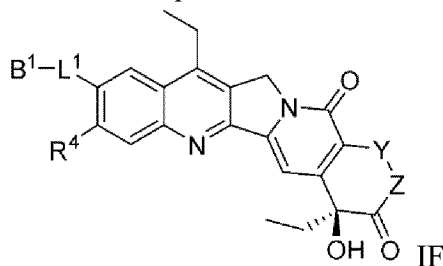
R^4 представляет собой водород, галоген, метил или метокси;

R^{17} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксиллом или амином, если позволяет валентность;

Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и

Z представляет собой связь или O.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IF или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

L^1 представляет собой соединяющий фрагмент;

B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор, как определено

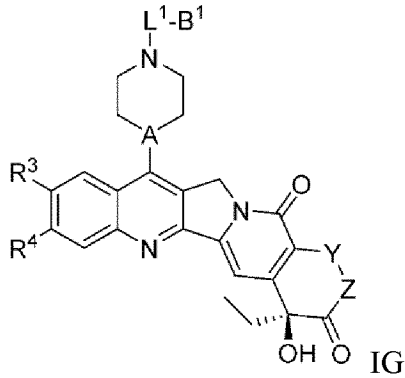
в настоящем документе;

R^4 представляет собой водород, галоген, метил или метокси;

Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и

Z представляет собой связь или O .

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IG или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор, как определено в настоящем документе;

A представляет собой N или CH ;

R^3 представляет собой водород, галоген, метил или метокси;

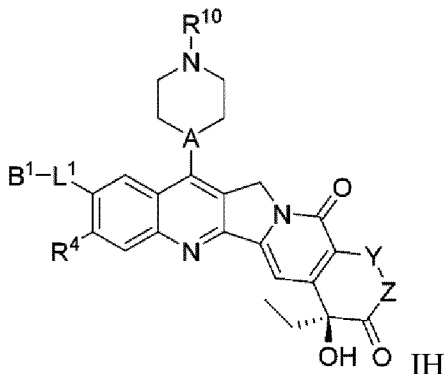
R^4 представляет собой водород, галоген, метил, метокси; или

R^3 и R^4 вместе образуют $-O-CH_2-O-$ или $-O-CH_2CH_2-O-$;

Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и

Z представляет собой связь или O .

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IH или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор, как определено в настоящем документе;

A представляет собой N или CH ;

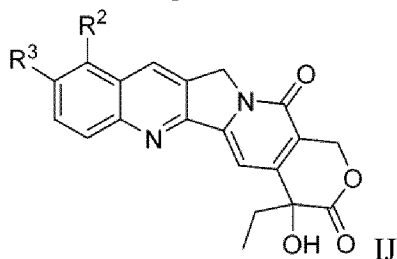
R^4 представляет собой водород, галоген, метил, метокси; или
каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-SF_5$, $-NR^{17}R^{18}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{17}$, $-C(=O)OR^{17}$, $-OC(=O)OR^{17}$, $-OC(=O)R^{17}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-S(=O)_{1-2}R^{17}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}S(=O)_{1-2}R^{18}$, $-NR^{17}S(=O)_{1-2}NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)OR^{18}$, $-Si(R^{17})_3$ или $-C=NOR^{17}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{10} независимо необязательно замещен одним или более галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность;

каждый R^{17} и R^{18} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином;

Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и

Z представляет собой связь или O.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы II или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

R^3 представляет собой водород, гидрокси, $-CH_2NH_2$ или $-C(=O)H$;

R^2 представляет собой водород, когда R^3 представляет собой $-CH_2NH_2$ или $-C(=O)H$;

или

R^2 представляет собой $-C(=O)H$ или $-CH_2R^{11}$, когда R^3 представляет собой водород или гидрокси;

R^{11} представляет собой $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CH_2NH_2$, $-NR^{12}R^{13}$ или $-N^+R^{12}R^{13}R^{14}$;

каждый R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} гидроксиалкил, C_{1-6} диалкиламино, C_{1-6} диалкиламино- C_{2-6} алкил, C_{1-6} алкиламино- C_{2-6} алкил, C_{2-6} аминоалкил или 3-7-членное незамещенное или замещенное кольцо; и

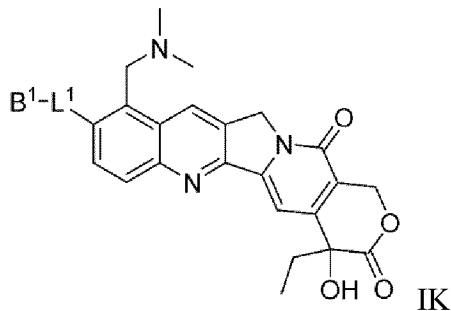
когда R^{11} представляет собой $-NR^{12}R^{13}$, группы R^{12} и R^{13} могут быть объединены вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием гетероциклического кольца, при условии, что такое гетероциклическое кольцо выбрано из морфолино, N-

метилпиперазинила или 4'-пиперидинопиперидинила, каждый из которых может содержать дополнительные гетероатомы;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват;

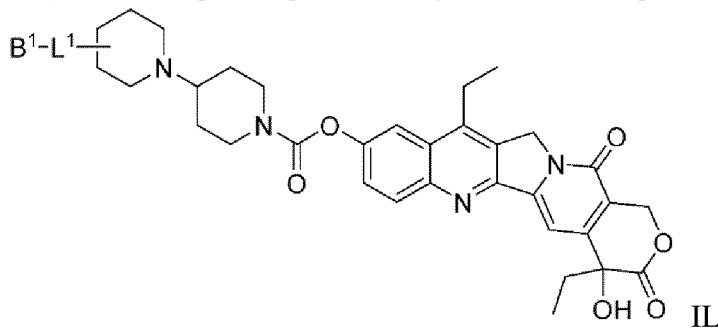
где атом (например, водород, углерод или гетероатом) заменен прямой ковалентной связью по меньшей мере с одним направляющим на ядерный рецептор эпитопом(ами), необязательно через соединяющий фрагмент (например, $-L^1-B^1$), как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным топотекана или его аналогом (т.е. топотекан-содержащими аналогами). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IК:

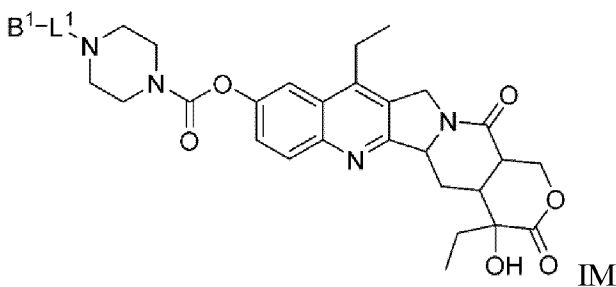


где B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным иринотекана (СРТ-11) или его аналогом (т.е. иринотекан-содержащими аналогами). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IЛ:



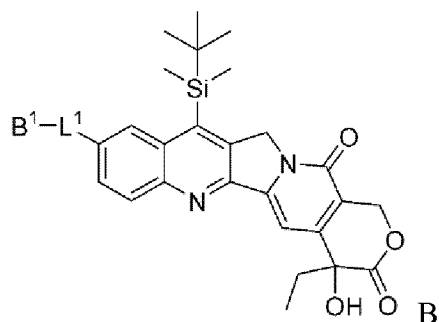
где B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IМ:



где B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L^1

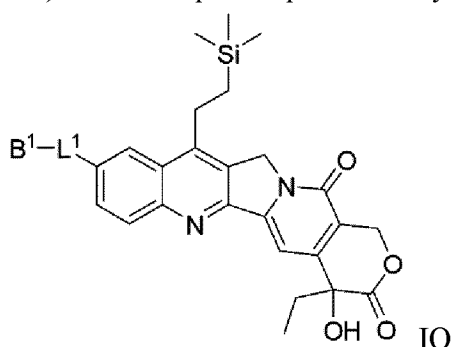
представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным силатекана (DB 67, AR 67) или его аналогом (т.е. силатекан-содержащими аналогами). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы В:



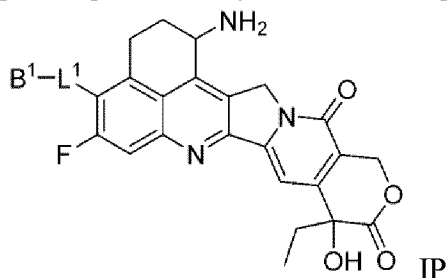
где В¹ представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L¹ представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным козитекана (BNP-1350) или его аналогом (т.е. козитекан-содержащими аналогами). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы Ю:

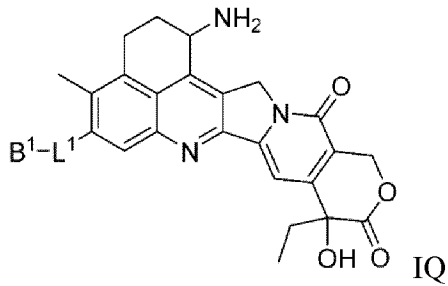


где В¹ представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L¹ представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным экзатекана или его аналогом (т.е. экзатекан-содержащими аналогами). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IP:

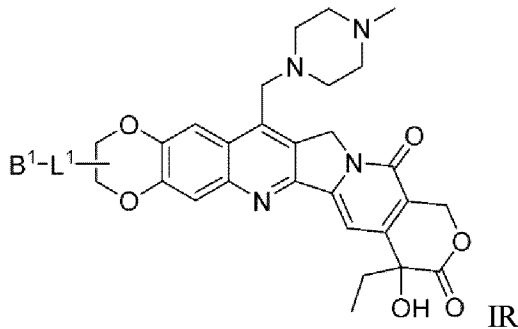


где В¹ представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L¹ представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IQ:



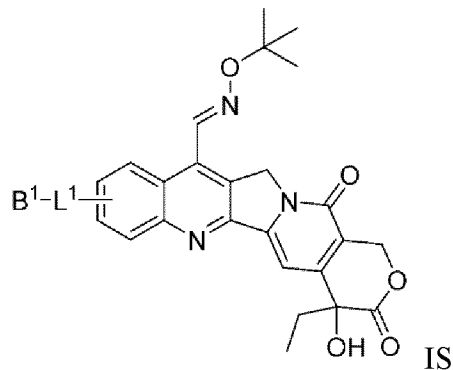
где B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным луртотекана или его аналогом (т.е. луртотекан-содержащими аналогами). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IR:



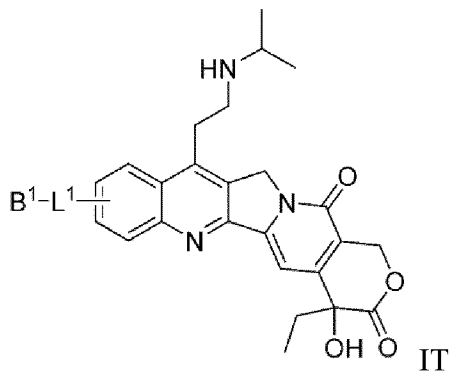
где B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным гиматекана (ST1481) или его аналогом (т.е. гиматекан-содержащими аналогами). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IS:



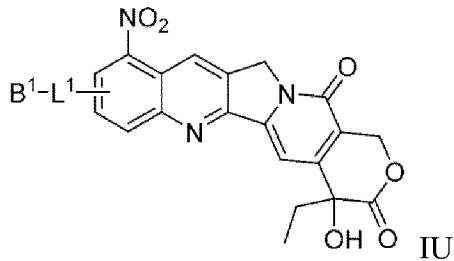
где B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным белотекана (СКD-602) или его аналогом (т.е. белотекан-содержащими аналогами). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IT:



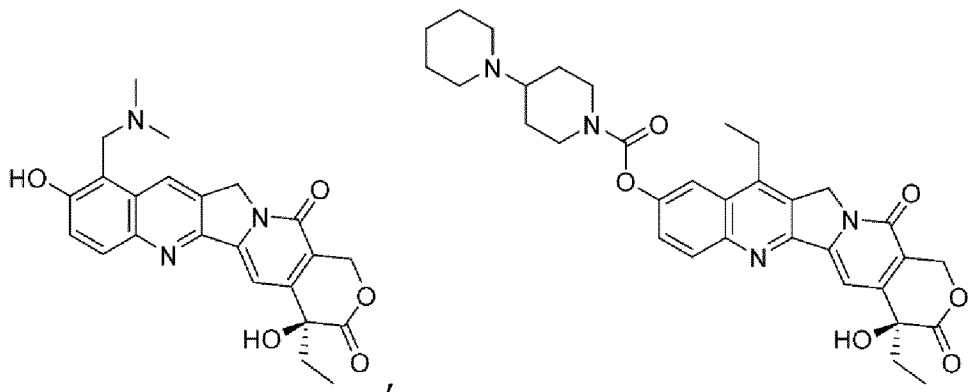
где B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

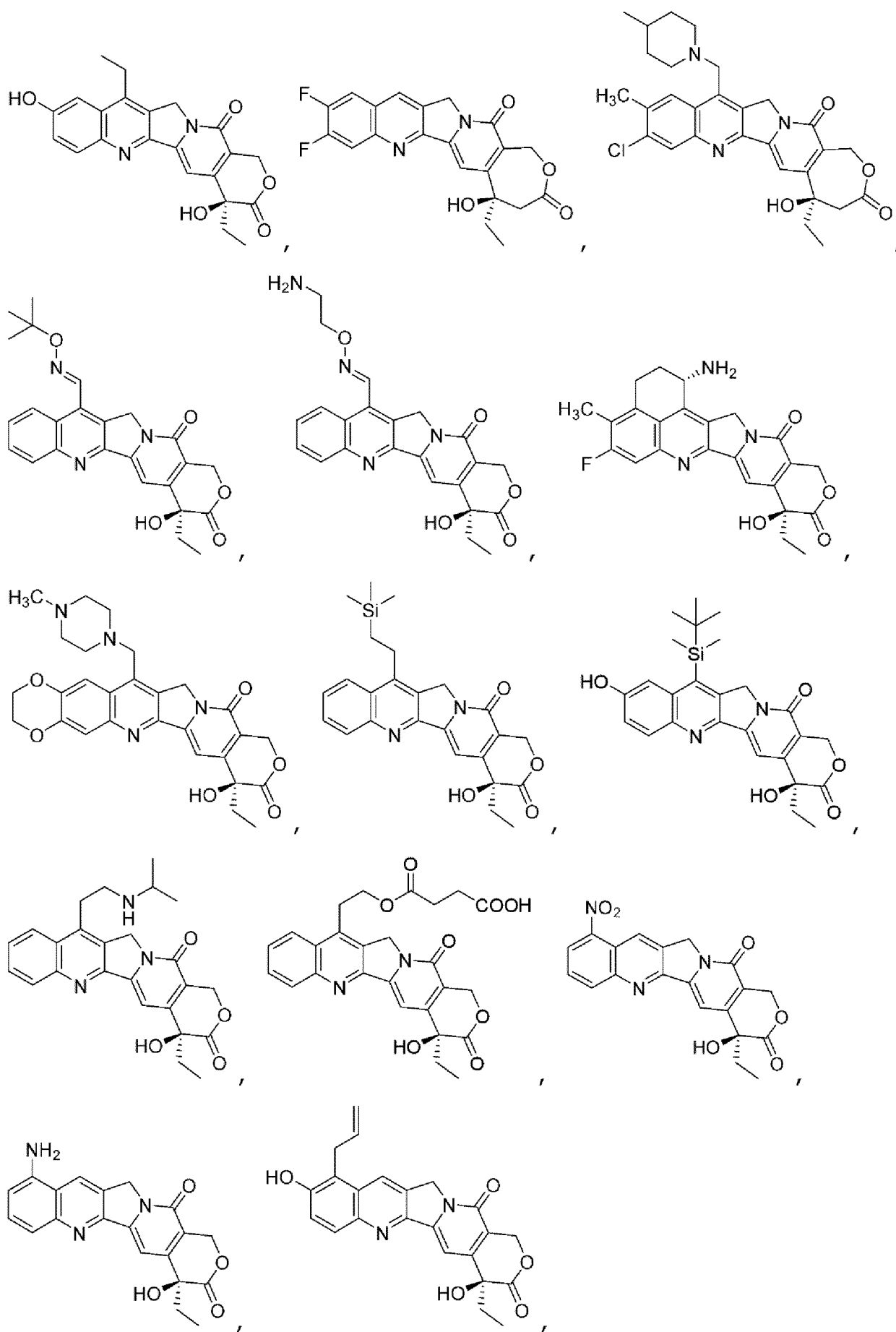
В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным рубитекана или его аналогом (т.е. рубитекан-содержащими аналогами). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение Формулы IIU:

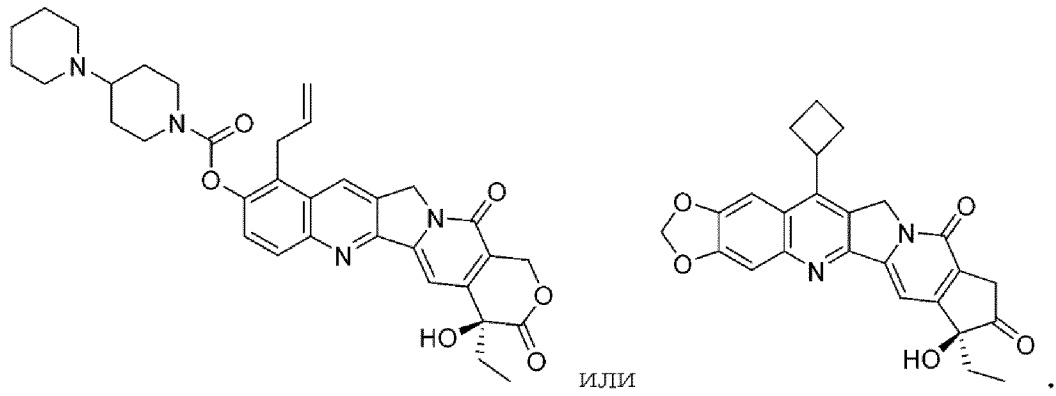


где B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент.

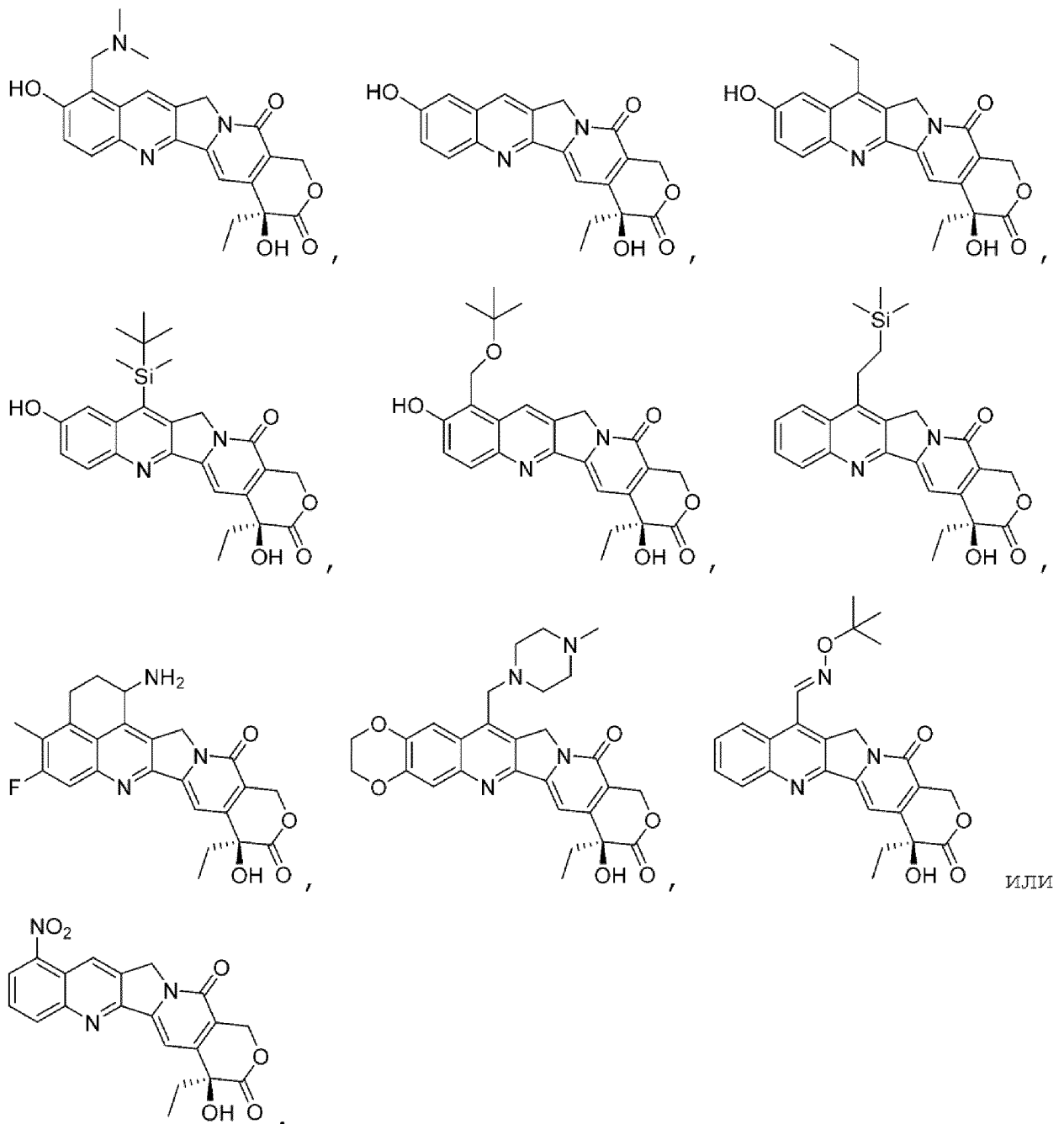
В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка (т.е. A^1) является производным следующих соединений:





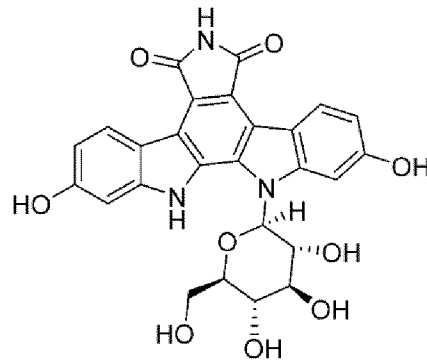
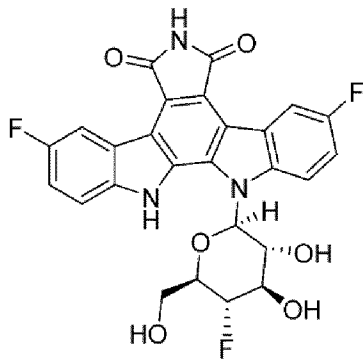
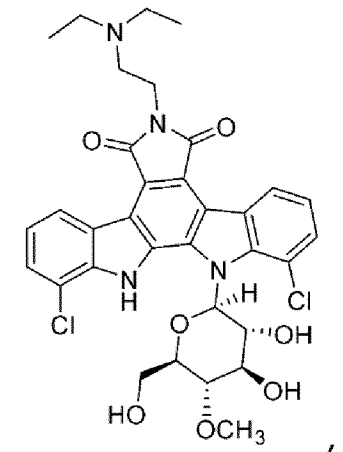
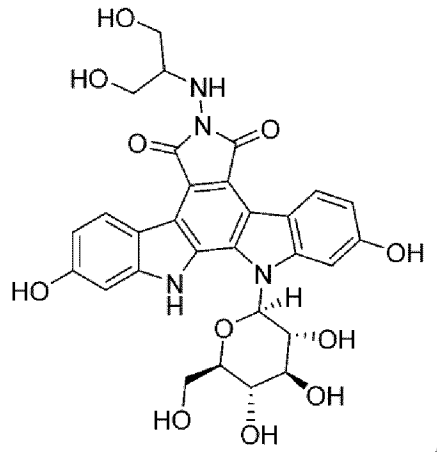
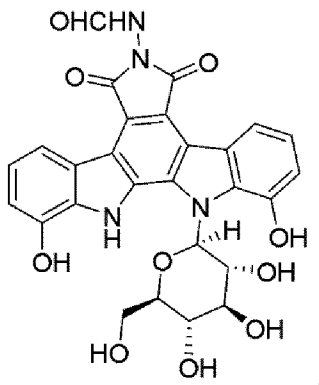
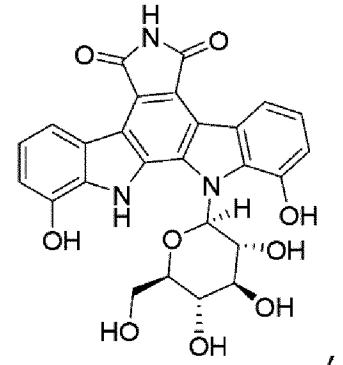
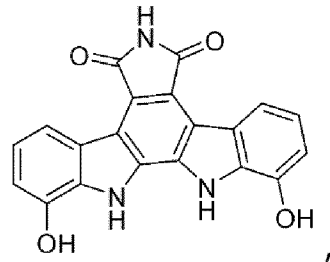
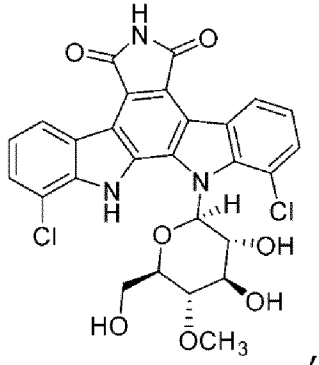


В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка или A^1 является производным следующих соединений:



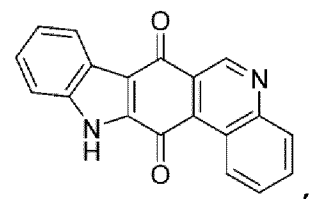
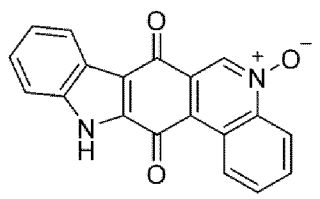
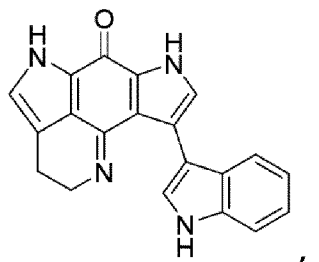
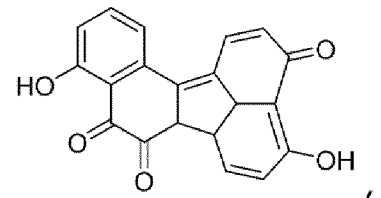
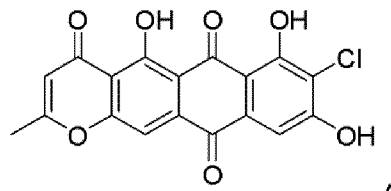
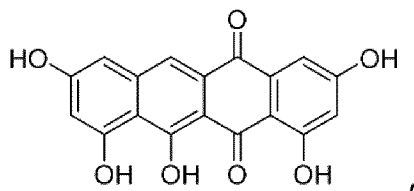
В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является

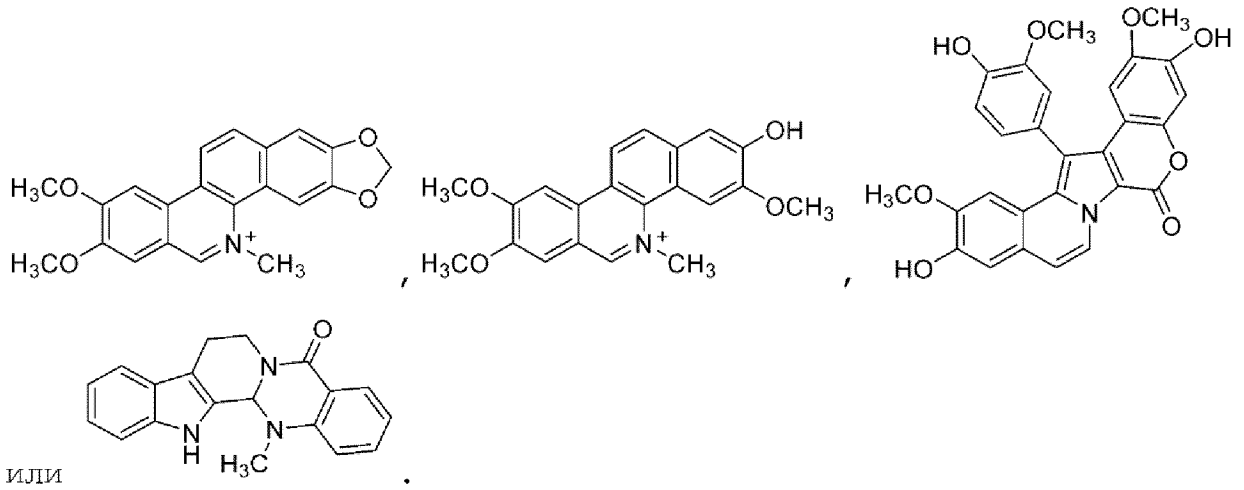
производным следующих соединений:



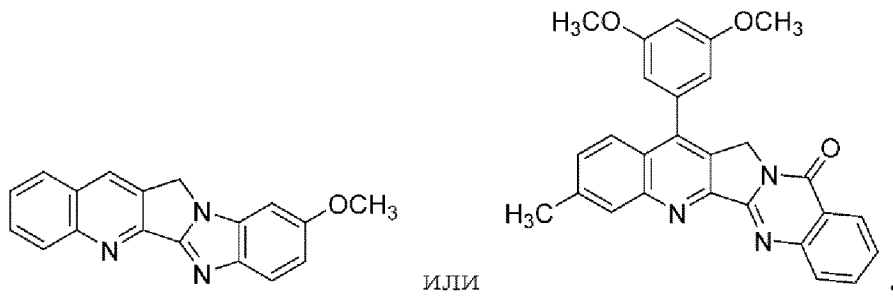
или

В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным следующих соединений:

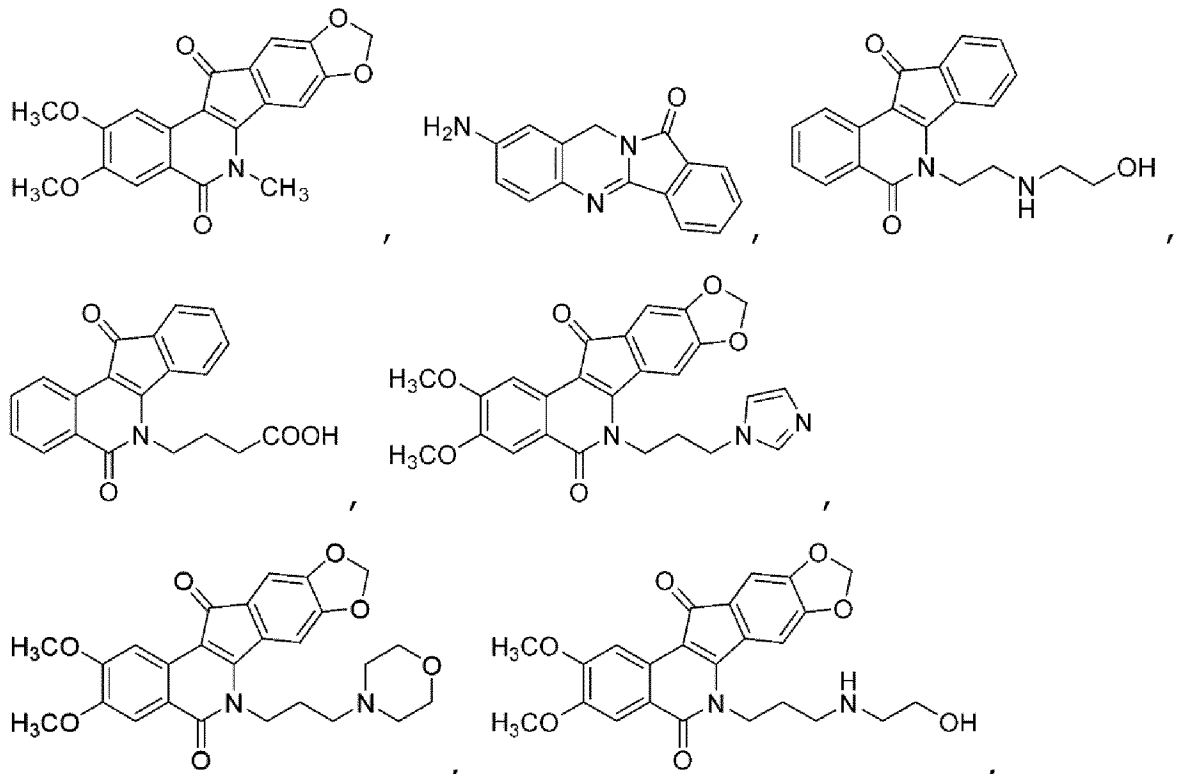


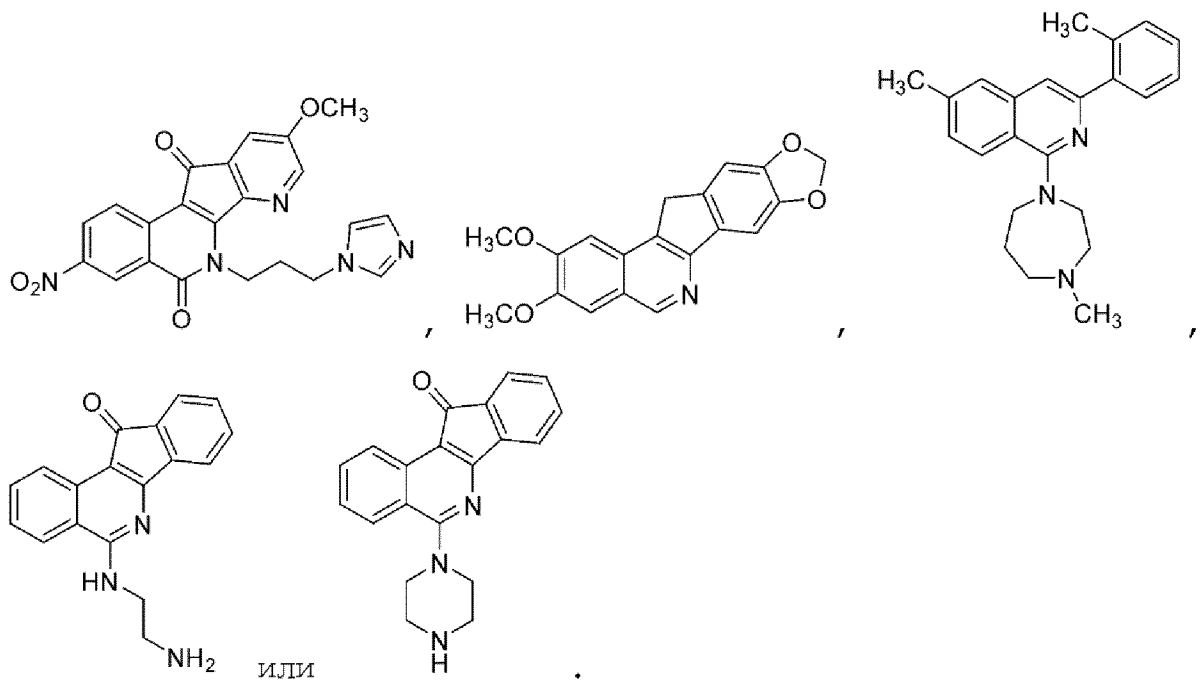


В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным следующих соединений:

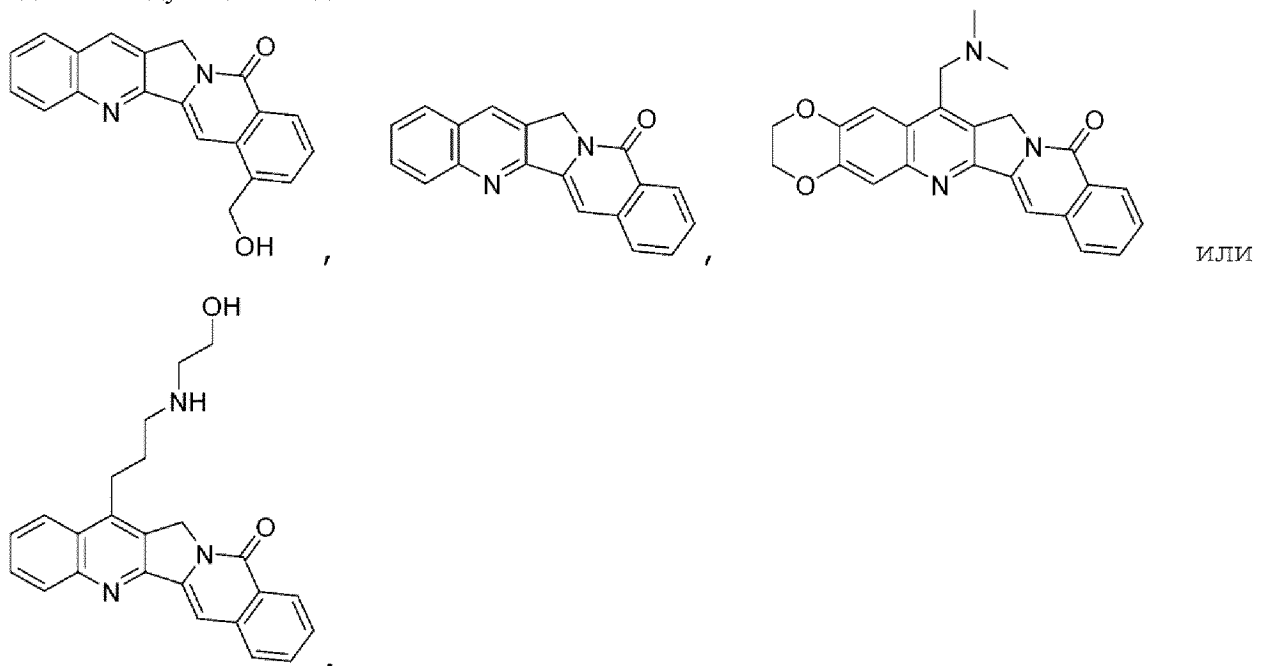


В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным следующих соединений:



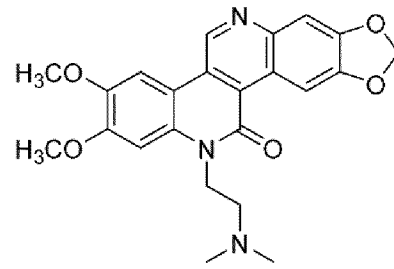
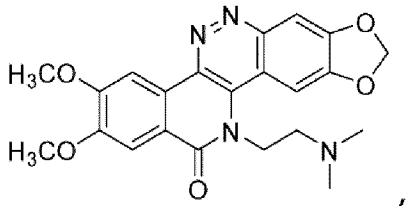
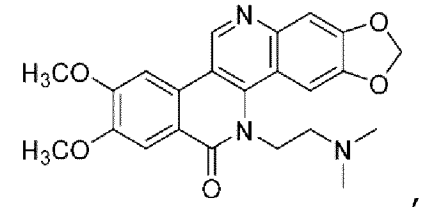
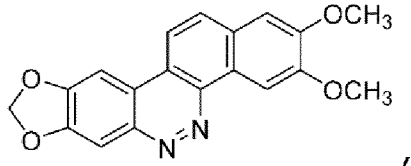
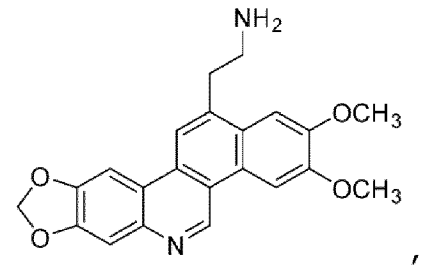
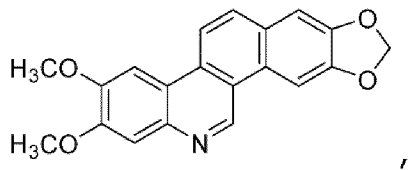


В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным следующих соединений:

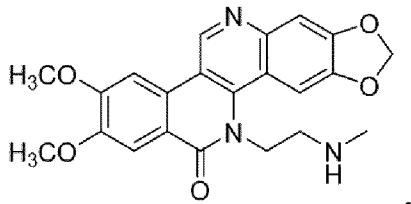


В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным следующих соединений:

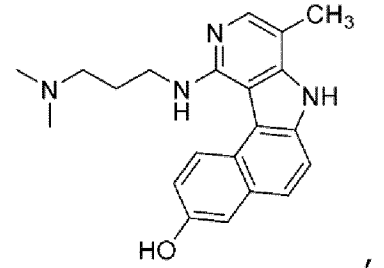
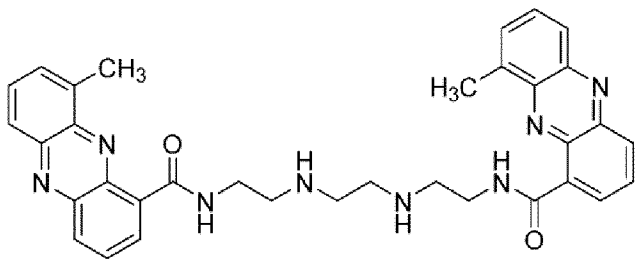
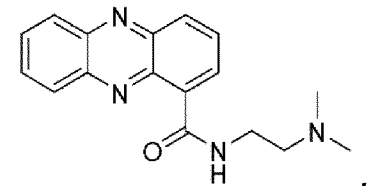
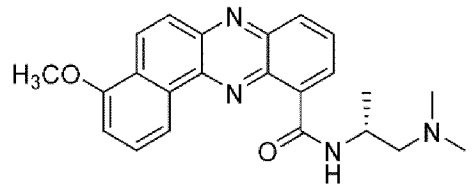
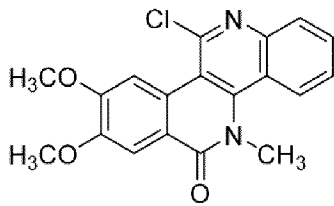


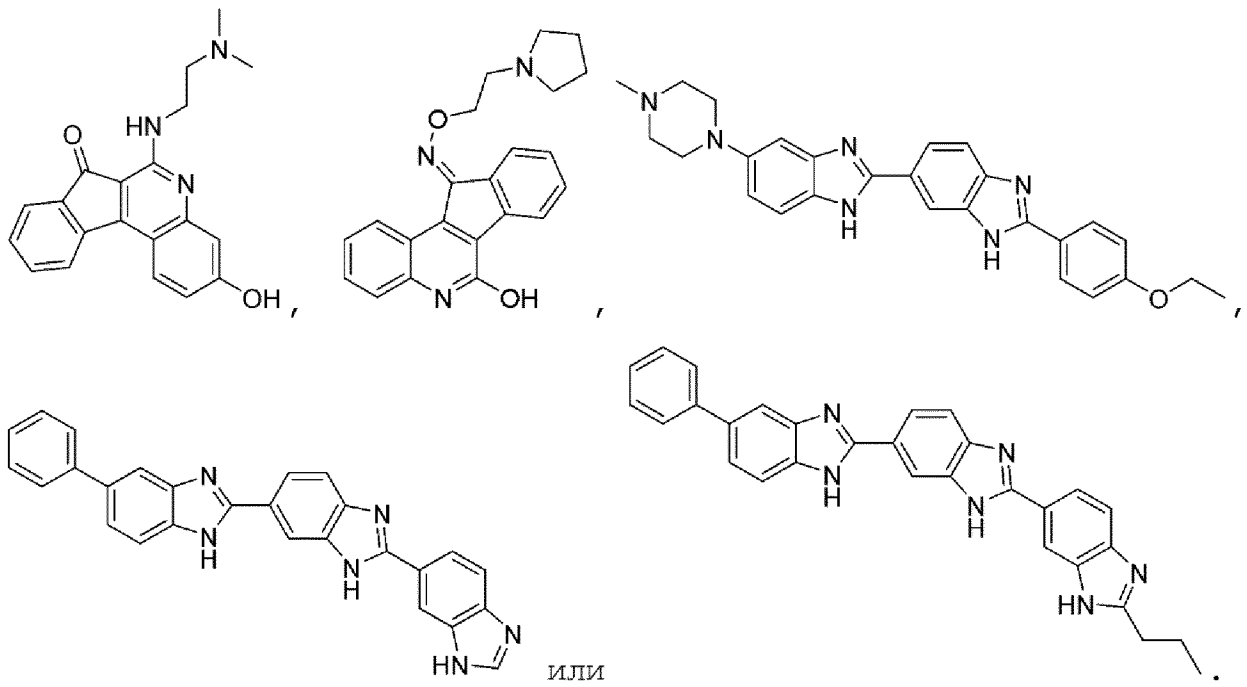


ИЛИ

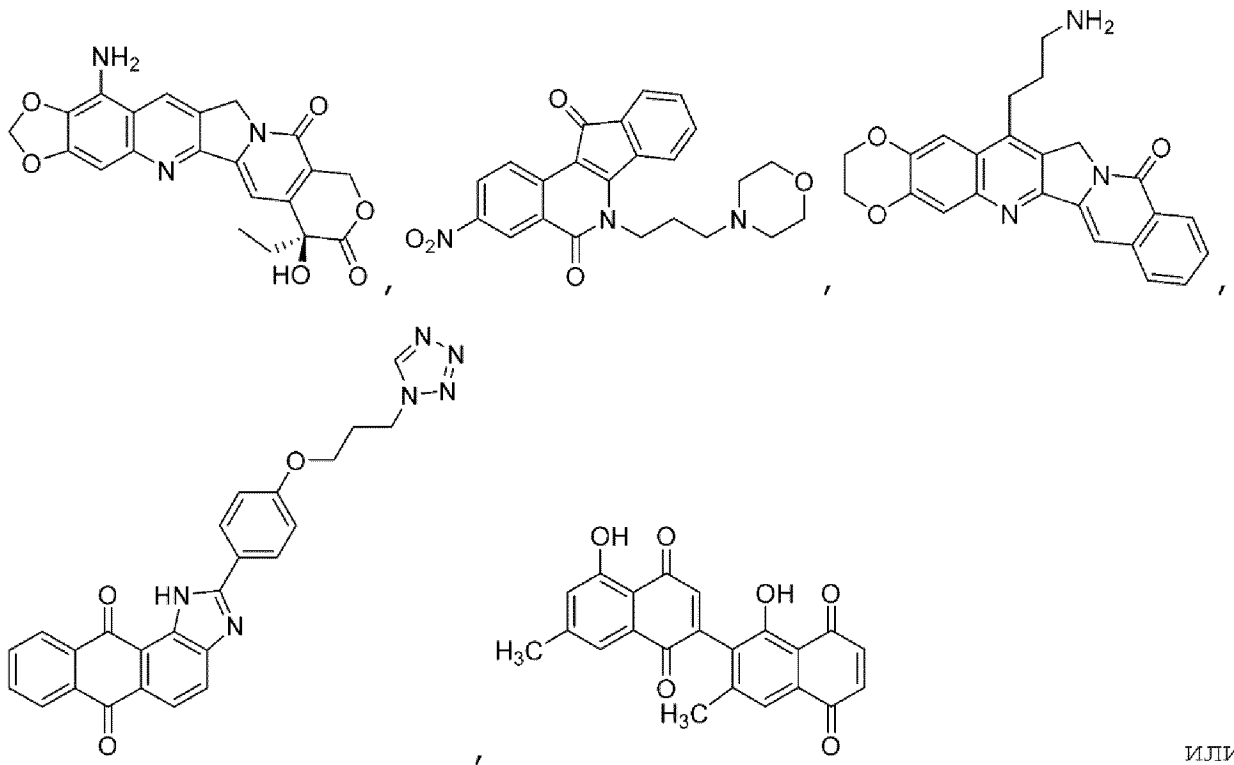


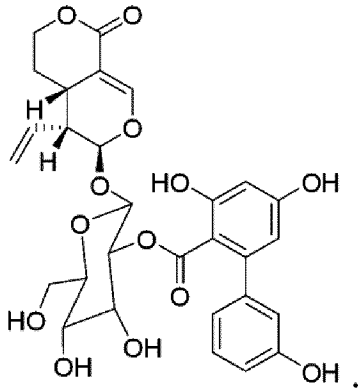
В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным следующих соединений:



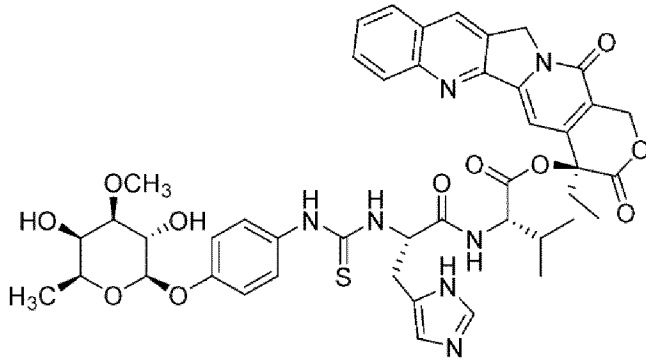


В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным следующих соединений:

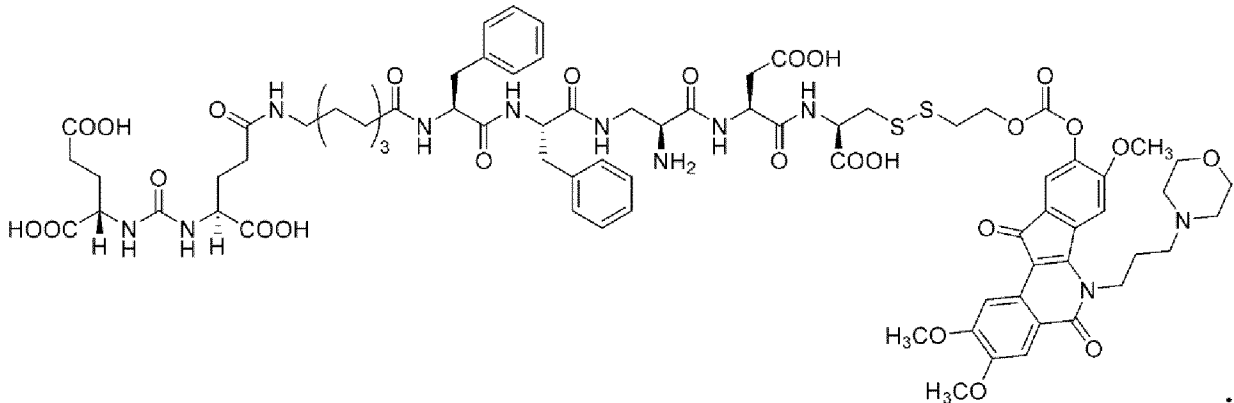




В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка является производным следующих соединений:



ИЛИ



Эпитопы, направляющие на ядерные рецепторы

В некоторых вариантах осуществления В¹ представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор гормона. В некоторых вариантах осуществления В¹ представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор. При использовании в настоящем документе "эпитоп, направляющий на ядерный рецептор" относится к части соединения, описанного в настоящем документе (например, В¹), которая представляет собой производное ядерного направляющего средства, раскрытого в настоящем документе, и взаимодействует с лиганд-связывающим доменом ядерного рецептора-мишени, т.е. часть соединения, которая направляет лиганд-связывающее взаимодействие. Эпитоп, направляющий на ядерный рецептор, служит для ассоциации соединения с ядерным рецептором-мишенью, например ядерным стероидным рецептором, способствует локализации соединения в клетках с ядерной экспрессией стероидных

рецепторов и перемещает ядерную полезную нагрузку из цитозоля в ядро, позволяя соединению накапливаться в ядре. Уровень накопления можно контролировать путем подбора подходящего эпитопа, направляющего на ядерный рецептор. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут накапливаться в ядре в различных степенях, высокой в случае полного агониста (например, дигидротестостерона (ДГТ)), средней в случае частичного агониста (например, бикалутамида) и низкой в случае антагонистов (например, энзалутамида), в результате ядерной транслокации ядерного стероидного рецептора, которая происходит после связывания эпитопа с рецептором.

Стероидный рецептор-мишень может быть любым стероидным рецептором, включающим, без ограничения, рецепторы, которые повышено экспрессируются на раковых клетках. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один эпитоп, направляющий 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, направляющих на ядерные стероидные рецепторы, включают эпитопы, полученные на основе агониста андрогеновых рецепторов, антагониста андрогеновых рецепторов, селективного модулятора андрогеновых рецепторов (SARM), агониста эстрогеновых рецепторов, антагониста эстрогеновых рецепторов, селективного модулятора эстрогеновых рецепторов (SERM), антагониста глюкокортикоидных рецепторов, агониста глюкокортикоидных рецепторов, селективного модулятора глюкокортикоидных рецепторов (SGRM), антагониста прогестероновых рецепторов, агониста прогестероновых рецепторов, селективного модулятора прогестероновых рецепторов (SPRM) или их комбинации.

Эпитопы, направляющие на ядерные стероидные рецепторы, обычно способны связываться с ядерным стероидным рецептором с IC_{50} меньше чем приблизительно 500 нМ или меньше чем приблизительно 400 нМ, или меньше чем приблизительно 300 нМ, или меньше чем приблизительно 200 нМ, или меньше чем приблизительно 100 нМ, или с EC_{50} меньше чем приблизительно 1 мкМ или меньше чем приблизительно 900 нМ, или меньше чем приблизительно 800 нМ, или меньше чем приблизительно 700 нМ, или меньше чем приблизительно 600 нМ, или меньше чем приблизительно 500 нМ, или меньше чем приблизительно 400 нМ, или меньше чем приблизительно 3400 нМ, или меньше чем приблизительно 200 нМ, или меньше чем приблизительно 100 нМ.

В некоторых вариантах осуществления аффинность связывания с ядерным рецептором гормона соединения согласно данному изобретению может быть определена в соответствии с его аффинностью относительно референсного соединения, связывающего ядерный рецептор гормона. Например, некоторые соединения согласно данному изобретению могут связываться с эстрогеновым рецептором. В некоторых случаях соединение, раскрытое в настоящем документе, связывает эстрогеновый рецептор человека с аффинностью, составляющей по меньшей мере 0,1%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%,

60%, 70%, 80%, 90% или 100% от аффинности 17 β -эстрадиола.

В качестве дополнительных примеров, некоторые соединения согласно данному изобретению могут связываться с андрогеновым рецептором человека. В некоторых случаях соединение, раскрытое в настоящем документе, связывает андрогеновый рецептор с аффинностью, составляющей по меньшей мере 0,1%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% от аффинности дигидротестостерона (ДГТ).

В качестве дополнительных примеров, некоторые соединения согласно данному изобретению могут связываться с прогестинным рецептором человека. В некоторых случаях соединение, раскрытое в настоящем документе, связывает прогестинный рецептор с аффинностью, составляющей по меньшей мере 0,1%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% от аффинности прогестерона.

В качестве дополнительных примеров, некоторые соединения согласно данному изобретению могут связываться с глюкокортикоидным рецептором человека. В некоторых случаях соединение, раскрытое в настоящем документе, связывает глюкокортикоидный рецептор с аффинностью, составляющей по меньшей мере 0,1%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% от аффинности кортизона.

В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор (например, В¹), является агонистом андрогенового рецептора. В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, является антагонистом андрогенового рецептора.

В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор (например, В¹), является стероидным (или является производным стероидного соединения) (например, дигидротестостероном). В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор является нестероидным (или является производным нестероидного соединения) (например, энзалутамидом, апалутамидом, AZD9496 и бикалутамидом).

Аналоги являются производными известного эпитопа, направляющего на ядерный стероидный рецептор, описанного в настоящем документе (например, В¹), и модифицируют для конъюгирования по меньшей мере с одной ядерной стероидной полезной нагрузкой, необязательно через соединяющий фрагмент. Аналоги, даже после модификации с целью включения в соединения, описанные в настоящем документе, сохраняют биологическую активность, которая сопоставима с активностью, наблюдаемой у исходного, немодифицированного эпитопа, направляющего на ядерный стероидный рецептор. В некоторых вариантах осуществления соединения демонстрируют связывающую активность или ингибирование, которое составляет по меньшей мере приблизительно 98%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55% или приблизительно 50%, или приблизительно 5-50% от наблюдаемой у исходного, немодифицированного эпитопа, направляющего на ядерный стероидный рецептор.

В некоторых вариантах осуществления аналоги являются производными известного эпитопа, направляющего на ядерный рецептор (например, В¹), такого как известный эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор. В некоторых вариантах осуществления В¹ связывается с эстрогеновым рецептором, глюкокортикоидным рецептором, прогестероновым рецептором или андрогеновым рецептором. В некоторых вариантах осуществления термин "производное" при использовании в отношении направляющего на ядерный рецептор эпитопа означает, что самое большее один неводородный атом исходного, немодифицированного направляющего на ядерный рецептор соединения (т.е. известного соединения, направляющего на ядерный стероидный рецептор) заменен ковалентной связью с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через соединяющий фрагмент. Иллюстративные неводородные атомы включают, без ограничения, -СН₃, -ОН, =О и -NH₂. В некоторых вариантах осуществления термин "производное" при использовании в отношении направляющего на ядерный рецептор эпитопа означает, что самое большее один неводородный атом исходного, немодифицированного соединения, направляющего на ядерный рецептор (т.е. известного соединения, направляющего на ядерный стероидный рецептор) заменен ковалентной связью с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через соединяющий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления один атом водорода, связанный с гетероатомом (например, N, O или S) исходного, немодифицированного направляющего на ядерный рецептор соединения (т.е. известного соединения, направляющего ядерного на стероидный рецептор), заменен ковалентной связью с ядерной полезной нагрузкой, необязательно через соединяющий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления термин "производное" означает, что один или больше атомов (например, водород, метил или гидроксильный) заменены прямой ковалентной связью с L¹.

В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор (например, В¹), представляет собой эпитоп, направляющий на андрогеновый рецептор. При использовании в настоящем документе термин "эпитоп, направляющий на андрогеновый рецептор" служит для обозначения части соединения, которое связывается с андрогеновым рецептором и может функционально быть агонистом андрогеновых рецепторов или антагонистом андрогеновых рецепторов (в том числе частичными агонистами андрогеновых рецепторов или частичными антагонистами андрогеновых рецепторов) и, в некоторых вариантах осуществления, способно связываться с рецептором и комплексом лиганда-рецептора, транспортирующимся из цитоплазмы в ядро клетки. "Андрогеновый рецептор" (АР), также известный как NR3C4 (подсемейство ядерных рецепторов 3, группа С, член 4), тип ядерного рецептора, который при активации в результате связывания с молекулой, связывающейся с андрогеновым рецептором (например, андрогенным гормоном, таким как тестостерон или дигидротестостерон), в цитоплазме способен к транслокации андрогенного гормона в ядро.

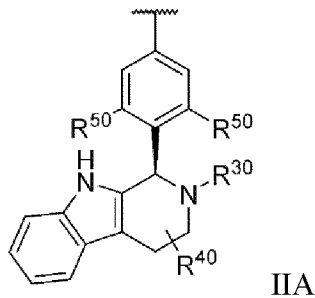
Иллюстративные эпитопы, направляющие на андрогеновый рецептор, которые могут применяться в соединениях, описанных, в настоящем документе, включают

(например, B¹), без ограничения, агонист андрогеновых рецепторов, селективный модулятор андрогеновых рецепторов (SARM) (например, энобосарм), антагонист андрогеновых рецепторов (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид или энзалутамид), селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM) (например, тамоксифен, торемифен или ралоксифен), антагонист эстрогеновых рецепторов (например, фулвестрант), прогестин (например, мегестрола ацетат), эстроген (например, эстрамустин), кетоконазол, абиратерон, даролутамид или их аналог.

В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор (например, B¹), является селективным модулятором андрогеновых рецепторов (SARM). В некоторых вариантах осуществления соединение, включающее по меньшей мере один эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, независимо включает эпитоп, который является производным тестостерона, сложного эфира тестостерона (например, тестостерона энантата, пропионата, ципионата и т.д., или их 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, тестолона (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 (TT-701), 1-(2-гидрокси-2-метил-3-феноксипропаноил)-индолин-4-карбонитрил-производных (J Med Chem. 2014, 57(6), 2462-71), или их аналогом.

В некоторых вариантах осуществления один атом на эпитопе, направляющем на ядерный рецептор (B)¹, как раскрыто в настоящем документе, заменен для присоединения к остальной части соединения (например, фрагменту -L¹-B¹). В некоторых вариантах осуществления атом галогена на эпитопе, направляющем на ядерный рецептор, раскрытом в настоящем документе, заменен для присоединения к остальной части соединения. В некоторых вариантах осуществления атом водорода на эпитопе, направляющем на ядерный рецептор, раскрытом в настоящем документе, заменен для присоединения к остальной части соединения. В некоторых вариантах осуществления атом водорода находится на гетероатоме. В некоторых вариантах осуществления атом водорода находится на азоте. В некоторых вариантах осуществления атом водорода находится на кислороде. В некоторых вариантах осуществления атом водорода находится на углероде.

В некоторых вариантах осуществления B¹ имеет Формулу IIА:



где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L^1 ;

R^{30} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

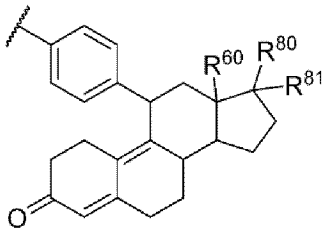
R^{40} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

каждый R^{50} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил; где каждый C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил независимо необязательно замещен одним - пятью галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность;

каждый R^{100} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-SF_5$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{170}$, $-C(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)R^{170}$, $-C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-OC(=O)NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-S(=O)_{1-2}R^{170}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)OR^{180}$ или $-C=NOR^{17}$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{100} независимо необязательно замещен одним или больше галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; и

каждый R^{170} и R^{180} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{170} и R^{180} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином.

В некоторых вариантах осуществления B^1 имеет Формулу IIВ:



IIВ

где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L^1 ;

R^{60} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

R^{80} представляет собой водород, гидроксиль, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил,

C_{1-12} алкокси или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{1-12} алкокси или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

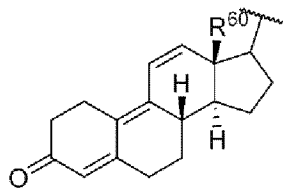
R^{81} представляет собой водород, гидроксигруппу, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{1-12} алкокси или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{1-12} алкокси или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

или R^{80} и R^{81} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклическую систему, необязательно замещенную галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксигруппой или амином;

каждый R^{100} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-SF_5$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклическую систему, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{170}$, $-C(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)R^{170}$, $-OC(=O)R^{170}$, $-C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-OC(=O)NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-S(=O)_{1-2}R^{170}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)OR^{180}$ или $-C=NOR^{17}$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклическую систему, арил и гетероарил в R^{100} независимо необязательно замещен одним или более галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксигруппой или амином, если позволяет валентность; и

каждый R^{170} и R^{180} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, которым необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксигруппой или амином, если позволяет валентность; или R^{170} и R^{180} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическую систему, необязательно замещенную галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксигруппой или амином.

В некоторых вариантах осуществления B^1 имеет Формулу IIС:



IIС

где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L^1 ;

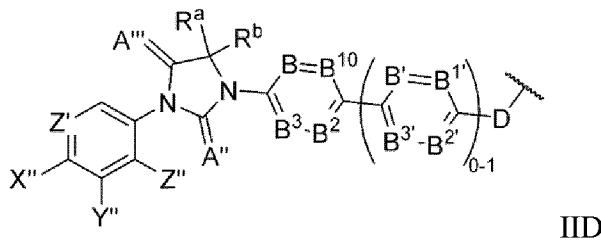
R^{60} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

каждый R^{100} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-SF_5$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклическую систему, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{170}$, $-C(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)R^{170}$, $-OC(=O)R^{170}$, $-C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-OC(=O)NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-S(=O)_{1-2}R^{170}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)OR^{180}$, $-$

$\text{NR}^{170}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{180}$ или $-\text{C}=\text{NOR}^{17}$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в R^{100} независимо необязательно замещен одним или больше галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином, если позволяет валентность; и

каждый R^{170} и R^{180} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином, если позволяет валентность; или R^{170} и R^{180} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином.

В некоторых вариантах осуществления B^1 имеет Формулу IID:



IID

где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L^1 ;

каждый A'' и A''' независимо представляет собой O или S;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 ; или R^a и R^b , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, оксиран, оксетан или тетрагидрофуран;

каждый B, B^{10} , B^2 , B^3 , B^1 , B^2' и B^3' независимо представляет собой CR^c или N;

каждый R^c независимо представляет собой водород, фтор, CN или метил;

D представляет собой NH, O, S, CH_2 или $\text{C}=\text{O}$;

X'' представляет собой CN, галоген или NO_2 ;

Y'' представляет собой CH_3 , CH_2R^d , CHF_2 или CF_3 ;

R^d представляет собой галоген;

Z'' представляет собой H, C_{1-2} алкил, C_2 алкенил или NO_2 ; или

X'' и Y'' вместе образуют , где ломаные линии обозначают

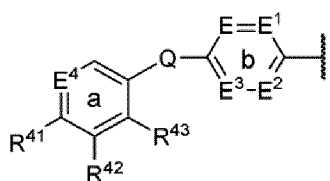
связи с кольцом;

или Y'' и Z'' вместе образуют , где каждая == представляет собой

одинарную или двойную связь, и где ломаные линии обозначают связи с кольцом; и

Z' представляет собой CH или N.

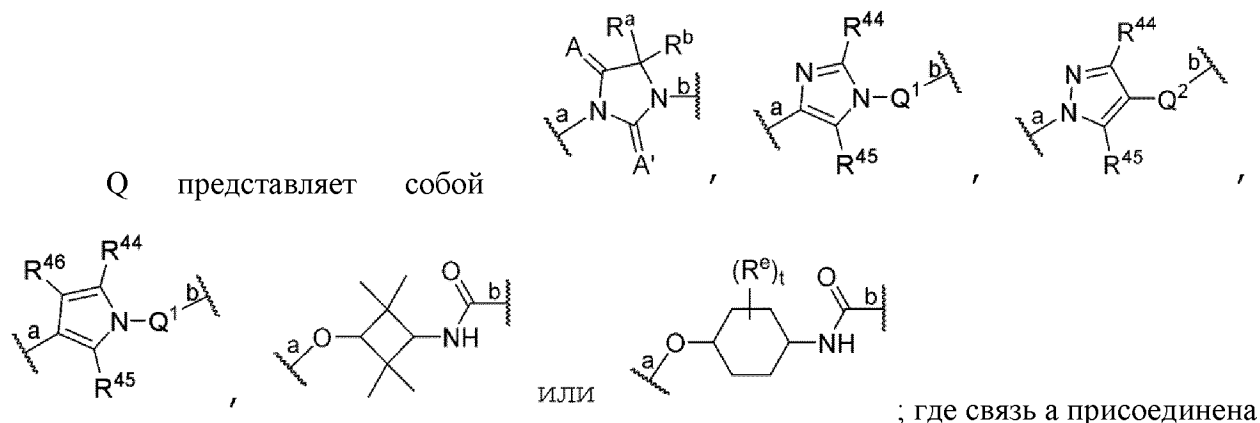
В некоторых вариантах осуществления B^1 имеет Формулу IIE:



III E

где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L;



каждый R^a и R^b независимо представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; или R^a и R^b , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, оксиранил, оксетанил или тетрагидрофуранил;

каждый A и A' независимо представляет собой O или S;

каждый E, E^1 , E^2 , и E^3 независимо представляет собой CR^c или N, и каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, CN или метил;

E^4 представляет собой CF, CH или N;

Q^1 представляет собой связь, CH_2 , C=O или $(C=O)NH$;

Q^2 представляет собой NH, O, S, CH_2 , $NH(C=O)$, $C(=O)NH$ или C=O;

каждый R^{44} , R^{45} и R^{46} независимо представляет собой водород, CN или C_{1-2} алкил;

t равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^e независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{41} представляет собой галоген, CN или NO_2 ;

R^{42} представляет собой галоген, CH_3 , CH_2F , CHF_2 или CF_3 ; или

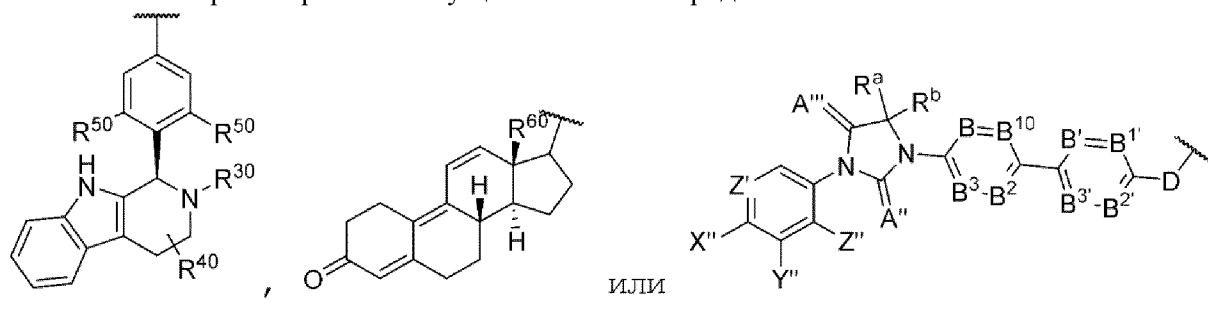
R^{41} и R^{42} вместе образуют , где ломаные линии обозначают связи с кольцом a;

R^{43} представляет собой водород, галоген, C_{1-2} алкил, C_2 алкенил, NO_2 , CF_3 ; или

R^{42} и R^{43} вместе образуют , где каждая === представляет собой

одинарную или двойную связь, и где ломаные линии обозначают связи с кольцом а.

В некоторых вариантах осуществления B^1 представляет собой:



где:

R^{30} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

R^{40} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

каждый R^{50} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил; где каждый C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил независимо необязательно замещен одним - пятью галогеном, гидроксилом или амином, если позволяет валентность;

R^{60} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

каждый R^{100} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-SF_5$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{170}$, $-C(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)R^{170}$, $-C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-OC(=O)NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-S(=O)_{1-2}R^{170}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)OR^{180}$ или $-C=NOR^{17}$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{100} независимо необязательно замещен одним или больше галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином, если позволяет валентность;

каждый R^{170} и R^{180} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином, если позволяет валентность; или R^{170} и R^{180} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином.

каждый A'' и A''' независимо представляет собой O или S;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 ; или R^a и R^b , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, оксиран, оксетан или тетрагидрофуран;

каждый B , B^{10} , B^2 , B^3 , B^1 , $B^{1'}$, $B^{2'}$ и $B^{3'}$ независимо представляет собой CR^c или N ;

каждый R^c независимо представляет собой водород, фтор, CN или метил;

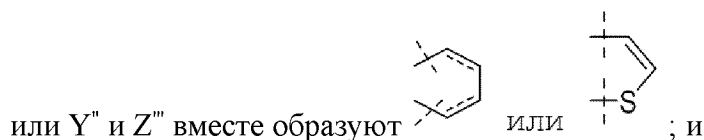
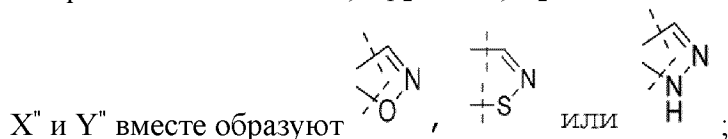
D представляет собой NH , O , S , CH_2 или $C=O$;

X'' представляет собой CN , галоген или NO_2 ;

Y'' представляет собой CH_3 , CH_2R^d , CHF_2 или CF_3 ;

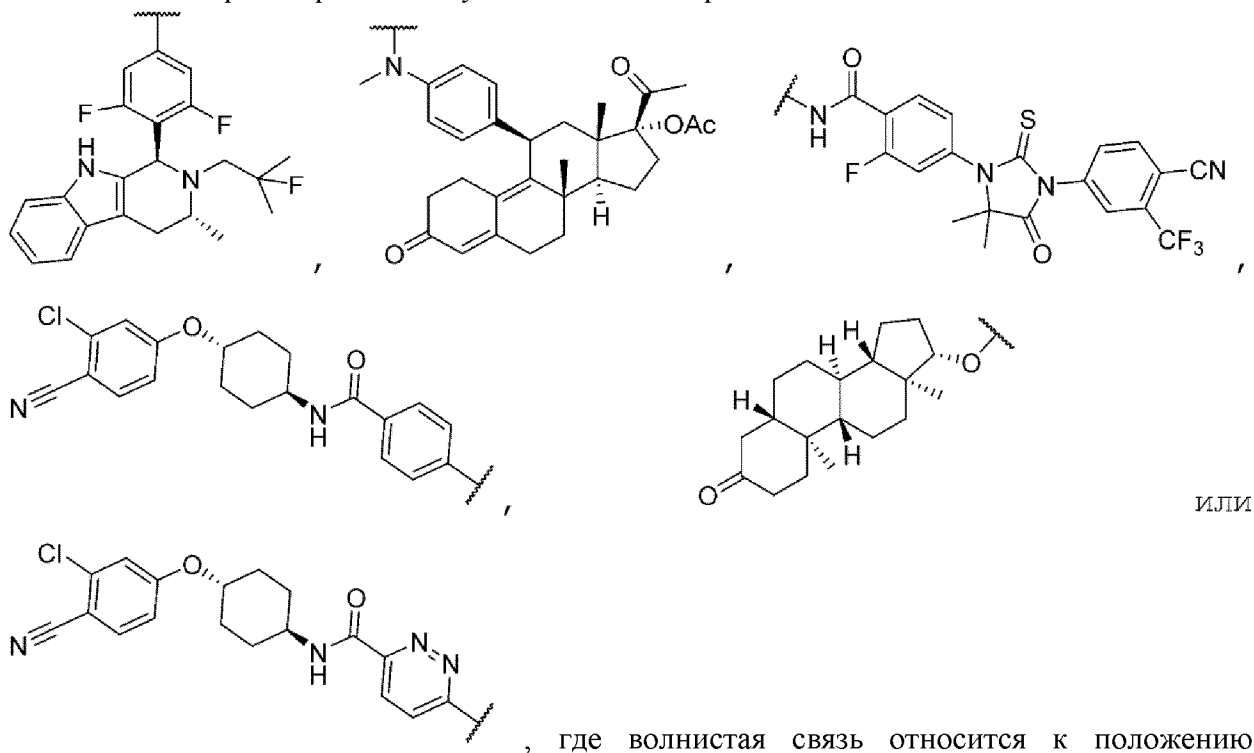
R^d представляет собой галоген;

Z''' представляет собой H , C_{1-2} алкил, C_2 алкенил или NO_2 ; или

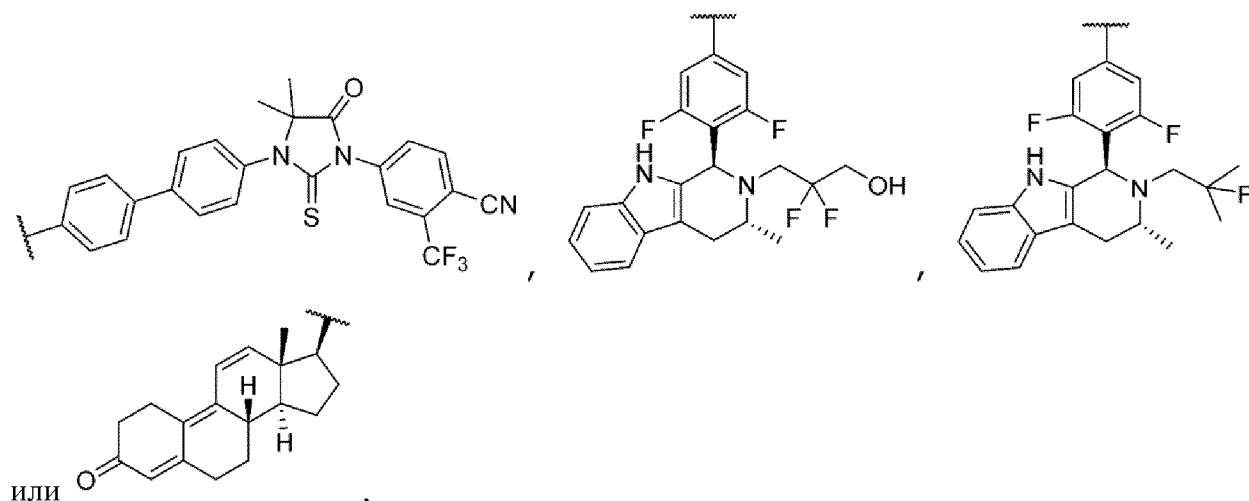


Z' представляет собой CH или N .

В некоторых вариантах осуществления B^1 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления B^1 представляет собой:

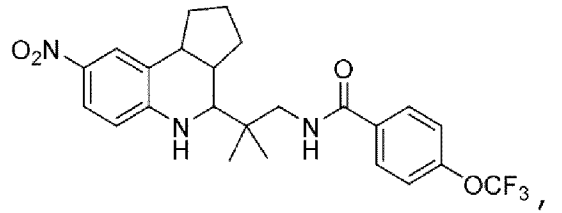
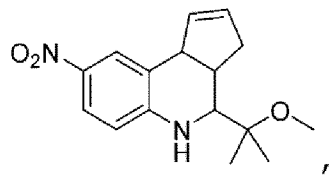
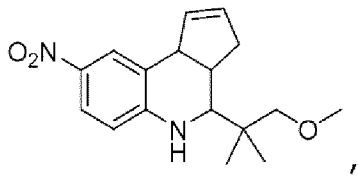
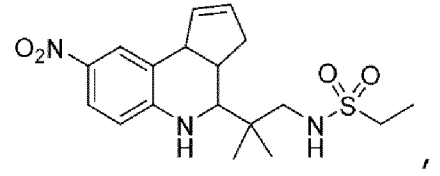
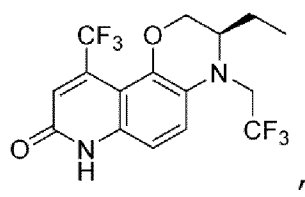
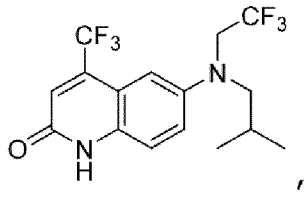
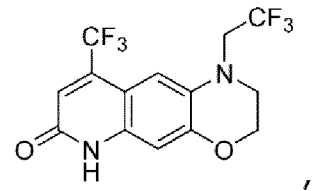
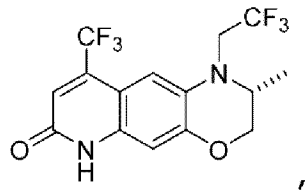
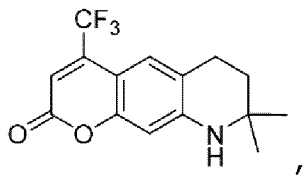


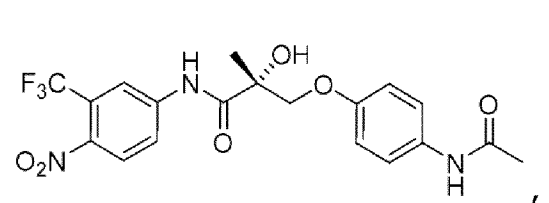
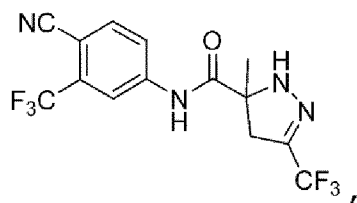
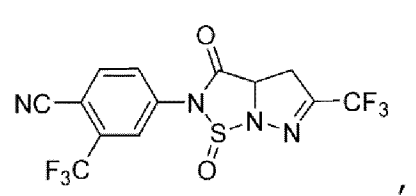
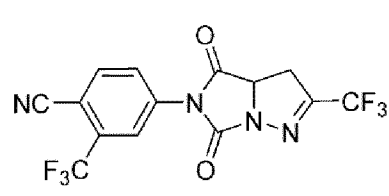
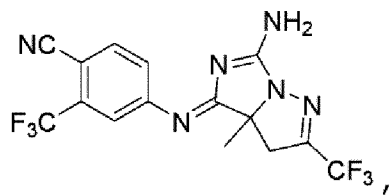
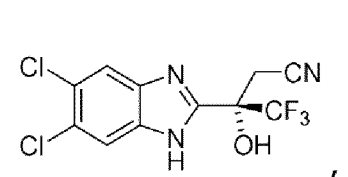
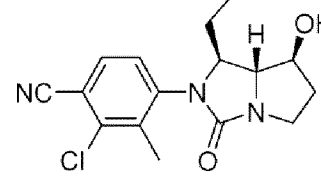
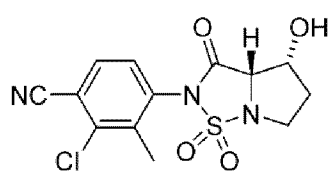
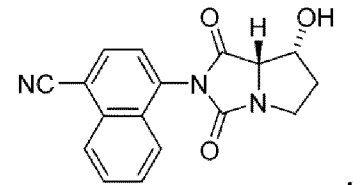
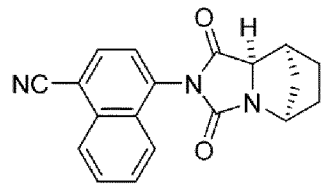
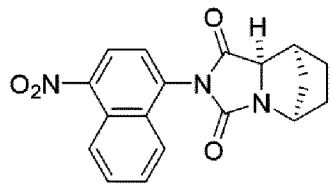
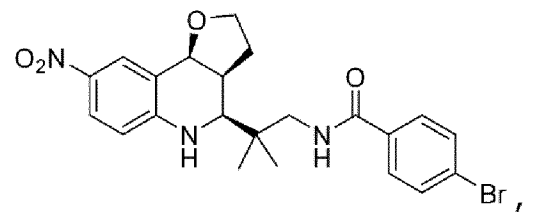
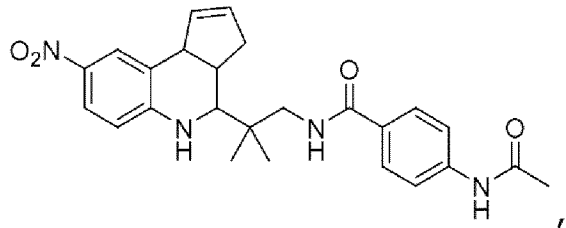
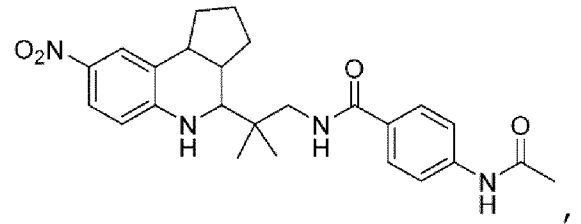
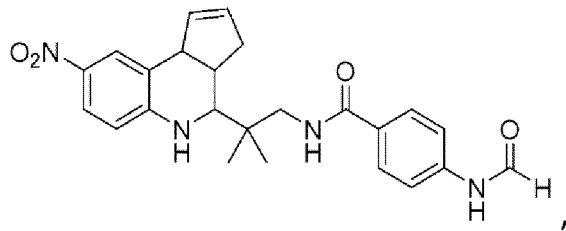
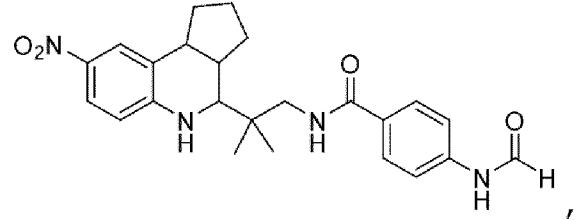
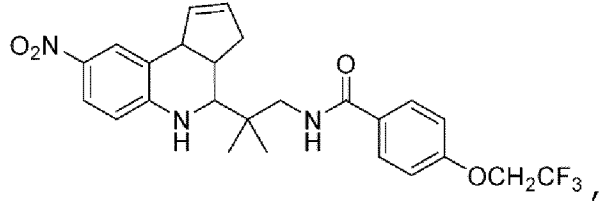
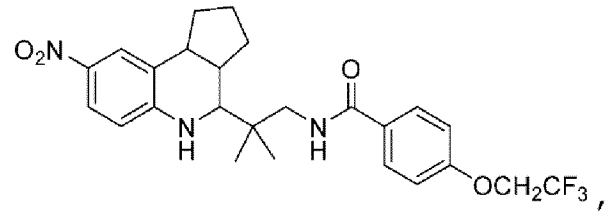
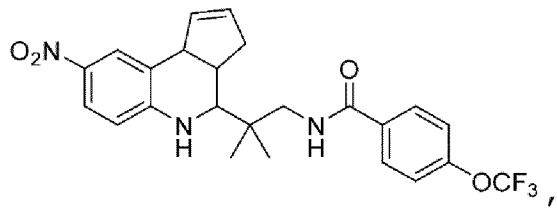
или их стереоизомер или смесь стереоизомеров, или их аналог, где волнистая линия обозначает положение присоединения к ядерной полезной нагрузке, необязательно через соединяющий фрагмент.

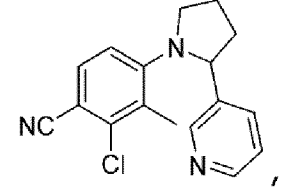
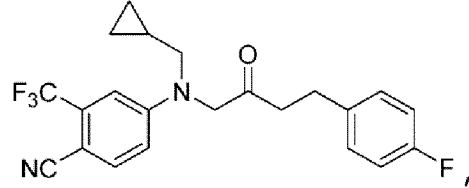
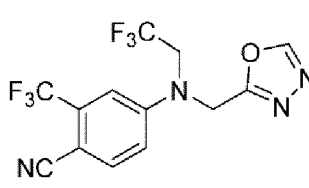
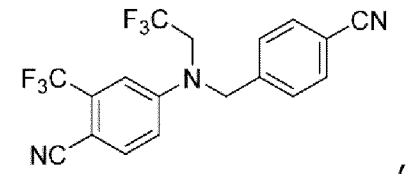
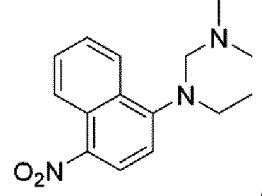
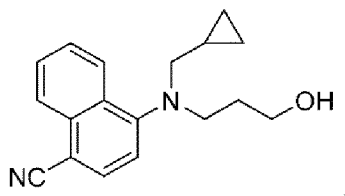
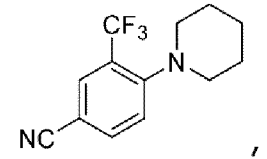
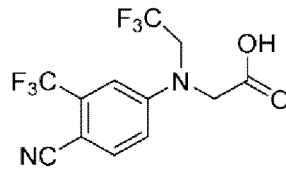
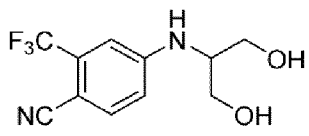
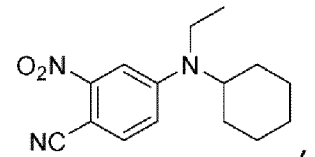
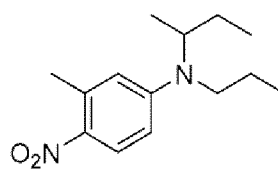
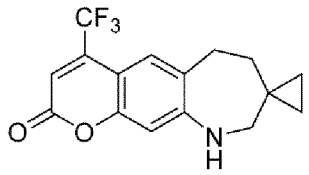
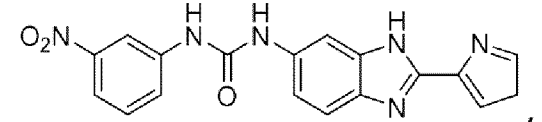
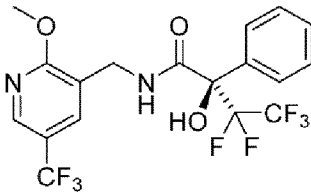
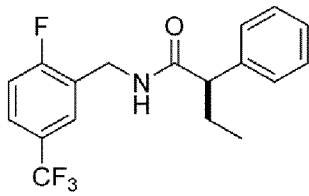
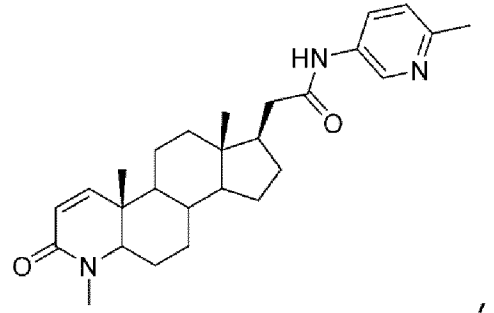
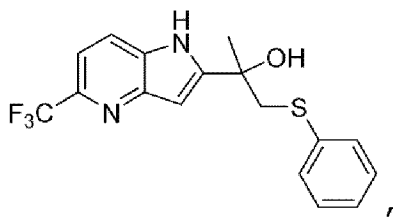
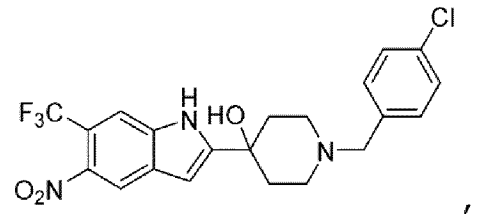
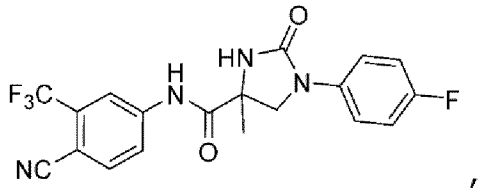
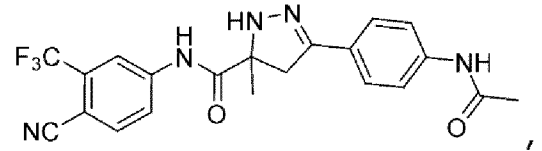
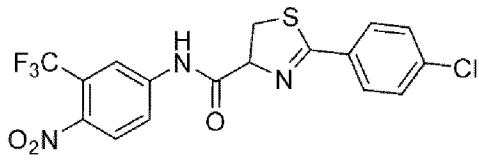
В некоторых вариантах осуществления В¹ является производным прогестерона, энобосарма, бикалутамида, апалутамида, тестостерона, дигидротестостерона, тестостерона, 19-нортестостерона, прогестерона, андарина, кортизола, преднизона, флутамида, нилутамида, энзалутамида, тамоксифена, торемифена, ралоксифена, базедоксифена, оспемифена, мегэстрола ацетата, эстрамустина, абиратерона, LGD-2941, BMS-564929, остарина, улипристала ацетата, азоприснила (J867), мифепристона, теллапристона (CDB-4124, Proellex, Progenta) или их аналогом.

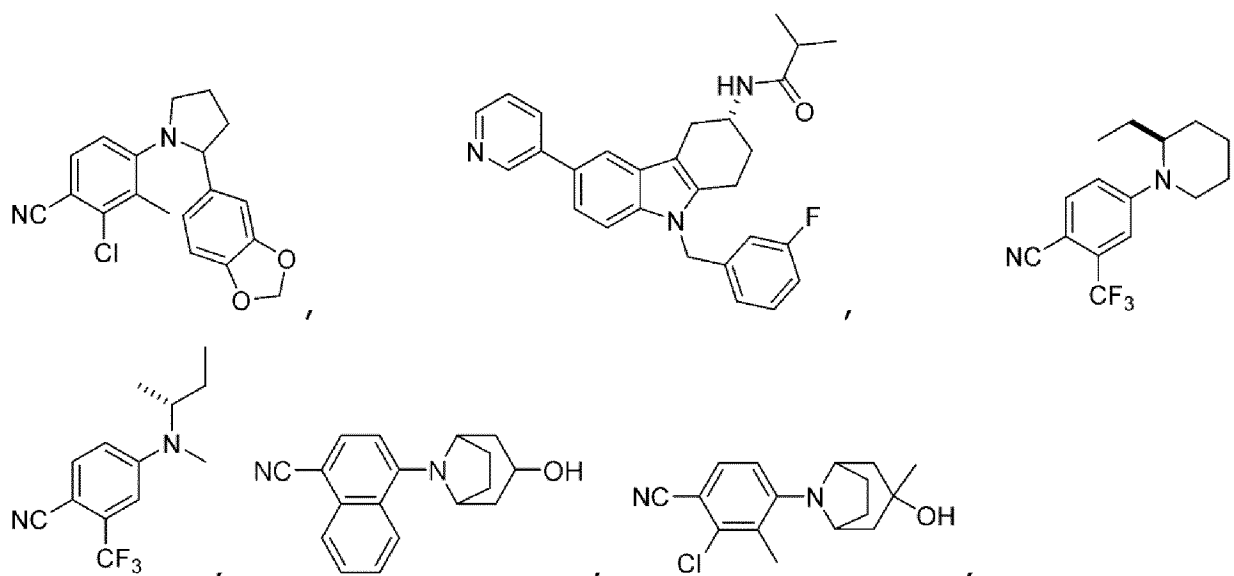
В некоторых вариантах осуществления В¹ является производным прогестерона, энобосарма, бикалутамида, апалутамида, тестостерона, дигидротестостерона, флутамида, нилутамида, энзалутамида, тамоксифена, торемифена, ралоксифена, базедоксифена, оспемифена, мегэстрола ацетата, абиратерона, LGD-2941, BMS-564929, остарина или их аналогом.

В некоторых вариантах осуществления В¹ включает направленный на ядерный рецептор эпитоп, который является производным следующих соединений:









или их стереоизомер или смесь стереоизомеров, или их аналог, где по меньшей мере один атом водорода заменен прямой ковалентной связью с A¹, необязательно через соединяющий фрагмент.

Эти и другие селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (SARM), которые могут применяться в качестве направляющего на ядерный стероидный рецептор эпитопа в B¹, описанном в настоящем документе, можно найти в US6,462,038, US6,777,427, WO2001/027086, 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 US2006/0160845.

В некоторых вариантах осуществления B¹ представляет собой селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM). В некоторых вариантах осуществления B¹ включает эпитоп, являющийся производным андорина, базедоксифена, брпарестрола (Акнестрола), кломифена (Кломида), циклофенила (Сексовида), лазофоксифена (Фаблина), ормелоксифена (Centron, Novex, Novex-DS, Sevista), оспемифена (Осфены, деаминогидрокситоремифена), ралоксифена (Эвисты), тамоксифена (Нолвадекса), торемифена (Фарестона; 4-хлортамоксифена), аколбифена, афимоксифена (4-гидрокситамоксифена; метаболита тамоксифена), элацестранта, энкломифена ((E)-кломифена), эндоксифена (4-гидрокси-N-дезметилтамоксифена; метаболита тамоксифена), зукломифена ((Z)-кломифена), базедоксифена, арзоксифена, бриланестранта, кломифеноксида (кломифен N-оксида; метаболита кломифена), дролоксифена (3-гидрокситамоксифена), этакстила, фиспемифена, GW-7604 (4-гидроксиэтакстила), идоксифена (пирролидино-4-иодтамоксифена), левормелоксифена ((L)-ормелоксифена), мипроксифена, нафоксидина, нитромифена (CI-628), паномифена, пипендоксифена (ERA-923), триоксифена, кеоксифена, LY117018, онапристона, фарестона (торемифена цитрата) или зиндоксифена (D-16726), или их аналогом.

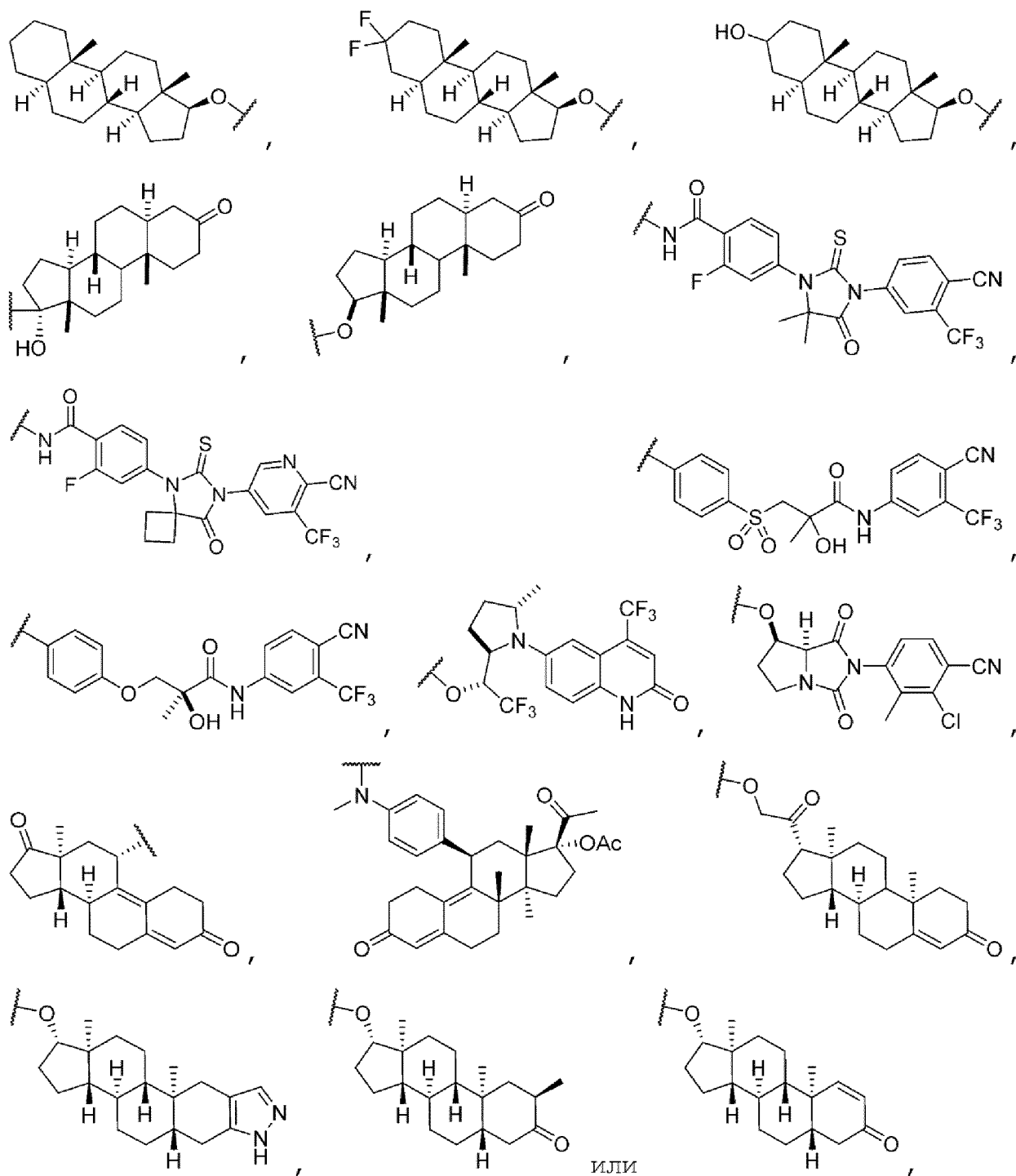
В некоторых вариантах осуществления SERM структурно классифицируют как трифенилэтилен (тамоксифен, кломифен, торемифен, дролоксифен, идоксифен, оспемифен, фиспемифен, афимоксифен и т.д., или их аналог), бензотиофен (ралоксифен, арзоксифен и т.д., или их аналог), индол (базедоксифен, зиндоксифен, пипендоксифен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

В некоторых вариантах осуществления В¹ представляет собой селективный деструктор эстрогеновых рецепторов (SERD). В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, который независимо включает эпитоп, являющийся производным фулвестранта, бриланестранта (ARN-810), этактила (GW5638), AZD9496, гиредестранта (GDC-9545) или GW7604.

В некоторых вариантах осуществления В¹ представляет собой селективный модулятор прогестероновых рецепторов (SPRM). В некоторых вариантах осуществления В включает эпитоп, являющийся производным улипристала ацетата, азоприснила (J867), мифепристона, телапристона (CDB-4124, Proellex, Progenta) или их аналогом.

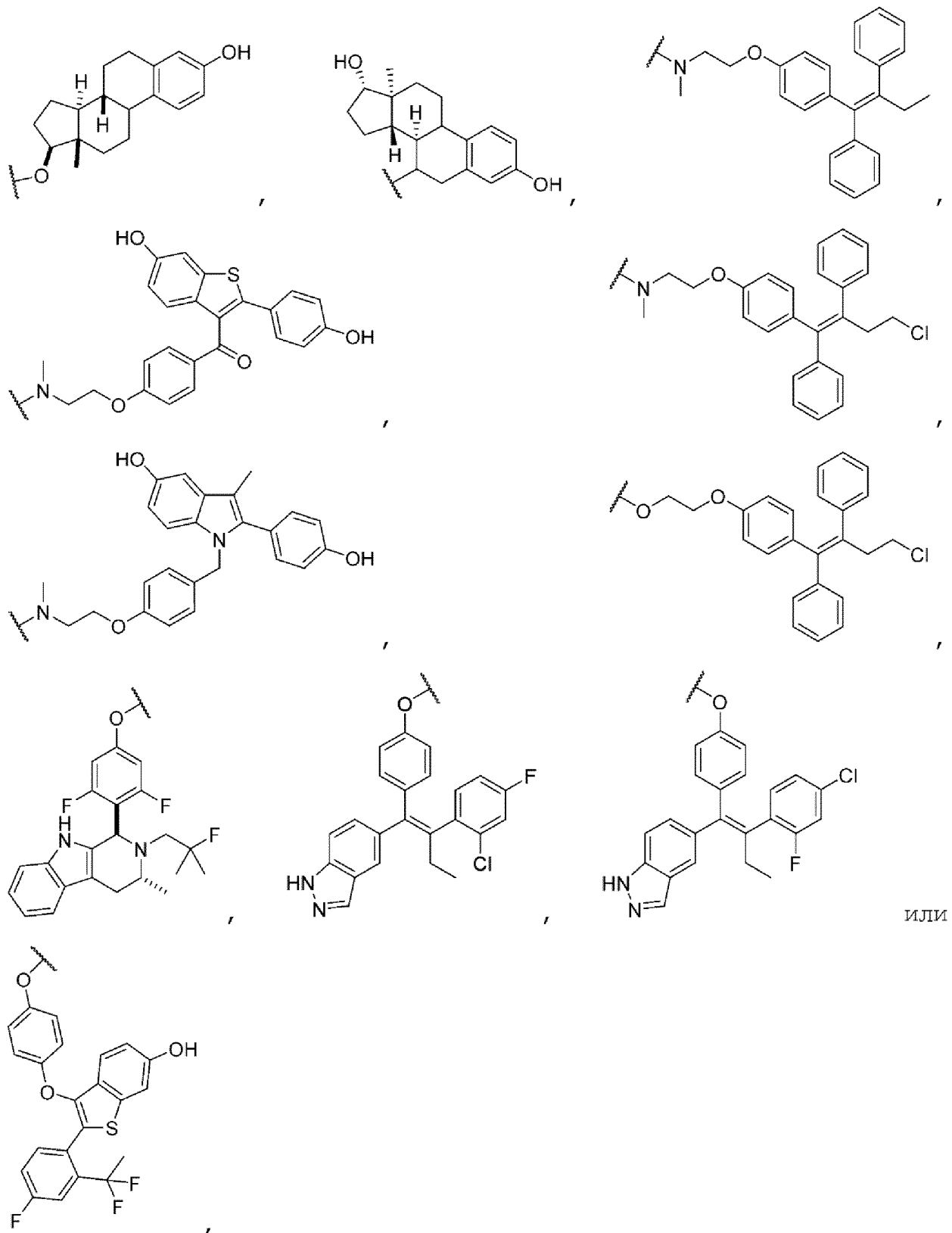
В некоторых вариантах осуществления В¹ включает эпитоп, являющийся производным эстрогена, эстетрола, эстриола, эстрогена, прогестерона, энобосарма, бикалутамида, апалутамида, тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола, флутамида, нилутамида, энзалутамида, тамоксифена, торемифена, ралоксифена, базедоксифена, оспемифена, мегестрола ацетата, эстрамустина, абиратерона, LGD-2941, BMS-564929, остарина или их аналогом.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, представляет собой эпитоп, направляющий на андрогеновый рецептор, и включает:



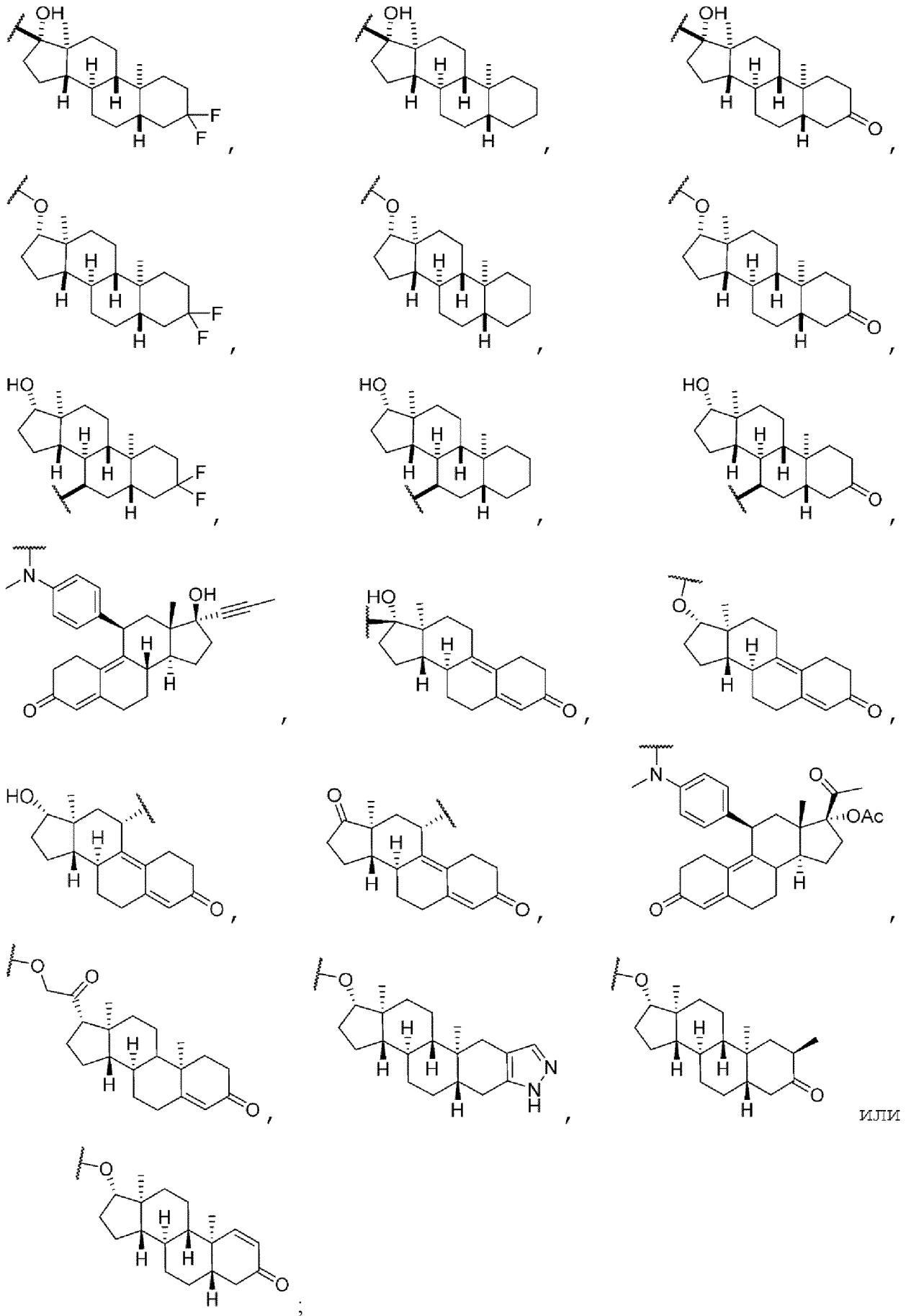
или их стереоизомер или смесь стереоизомеров, или их аналог, где волнистая линия обозначает положение присоединения к ядерной полезной нагрузке, необязательно через соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, представляет собой эпитоп, направляющий на эстрогеновый рецептор, и включает:



или их стереоизомер или смесь стереоизомеров, или их аналог, где волнистая линия обозначает положение присоединения к ядерной полезной нагрузке, необязательно через соединяющий фрагмент.

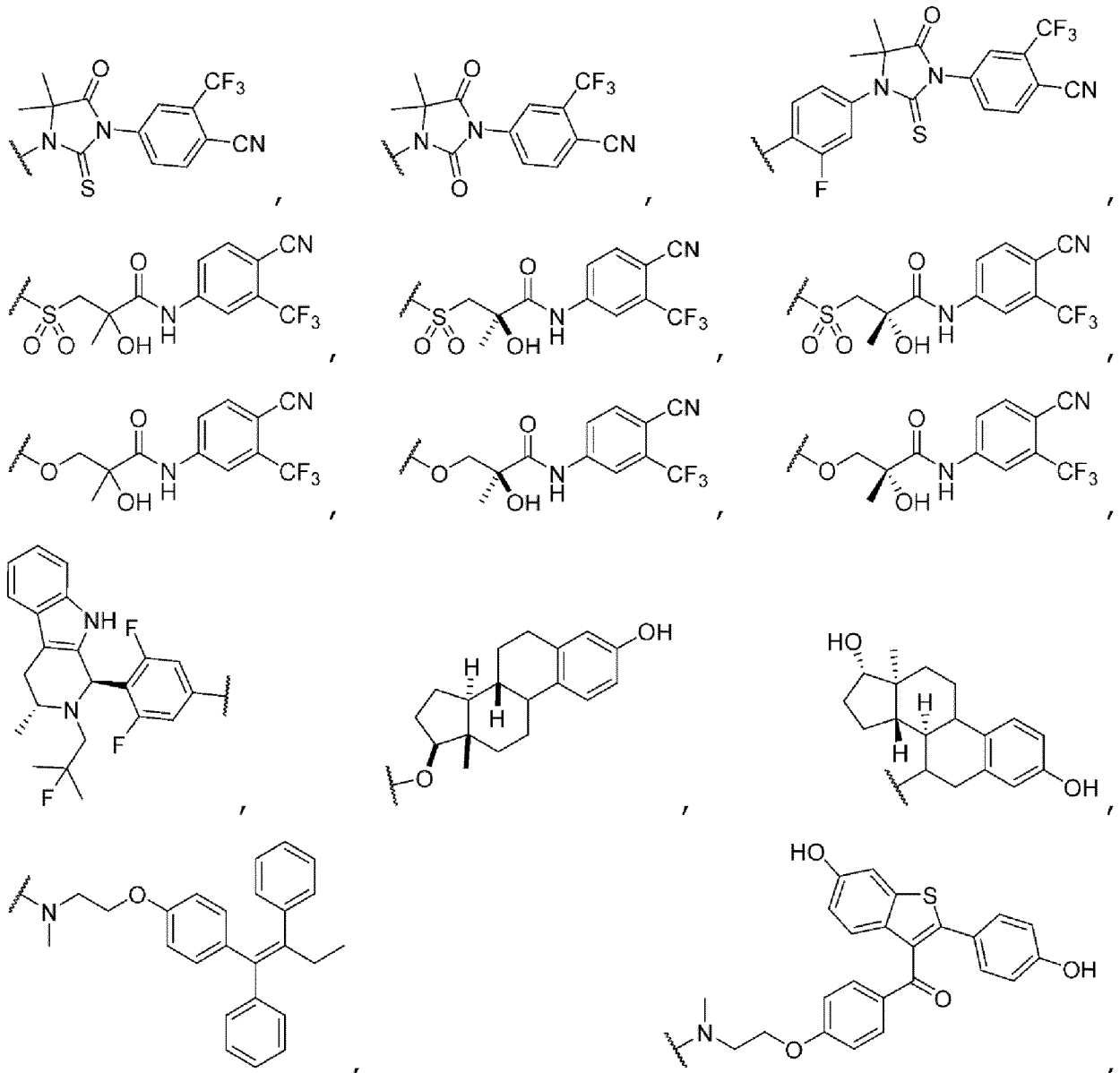
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, представляет собой эпитоп, направляющий на эстрогеновый рецептор, и включает:

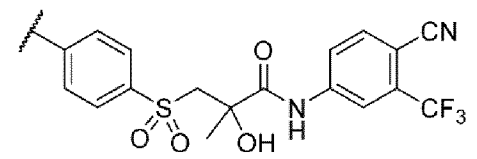
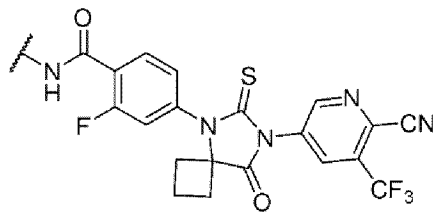
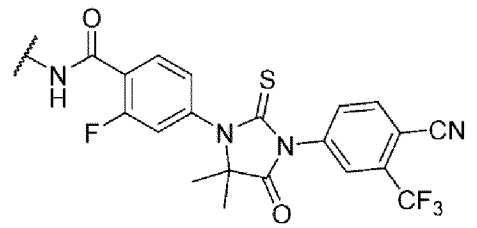
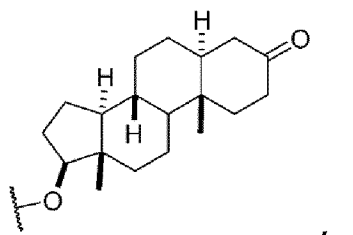
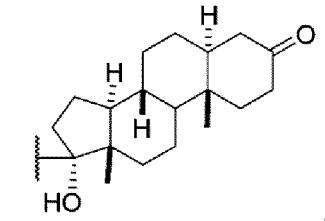
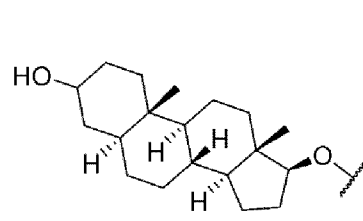
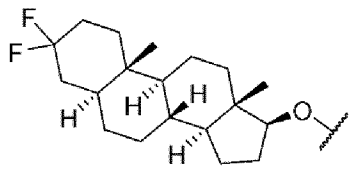
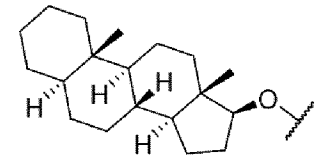
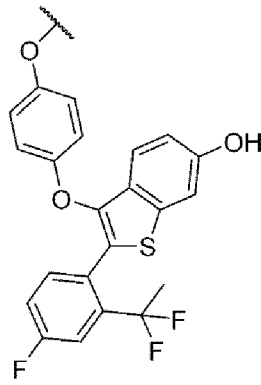
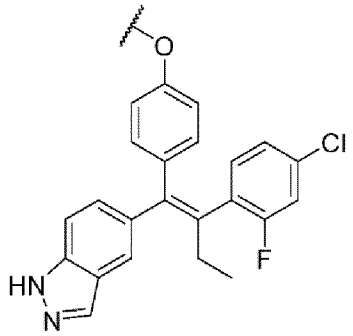
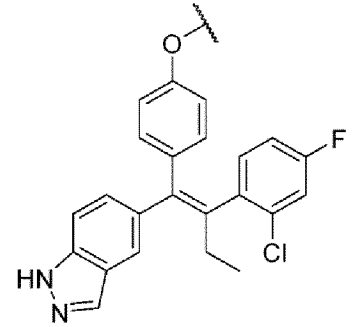
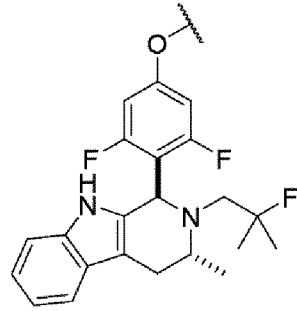
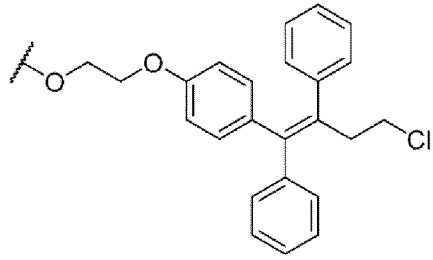
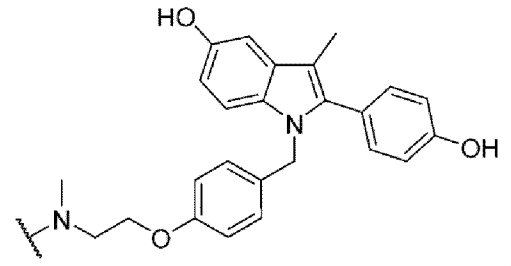
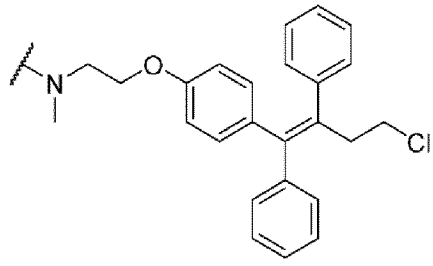


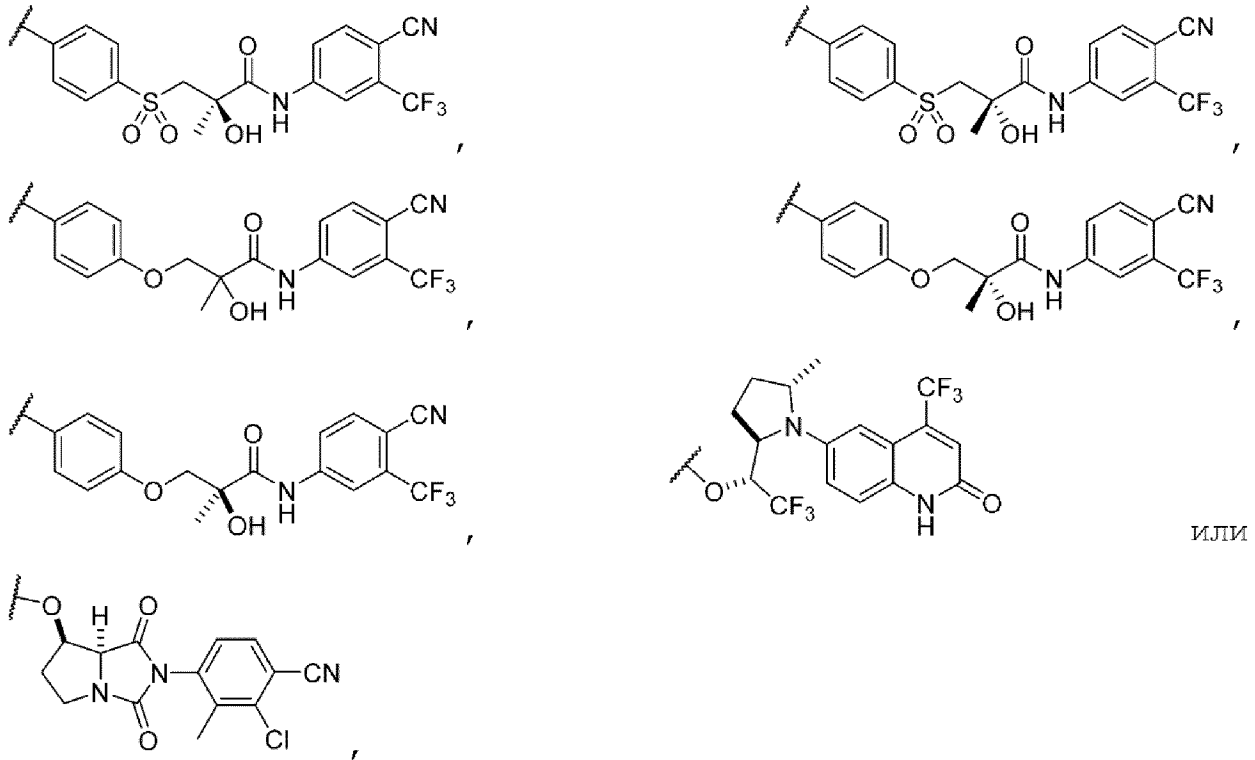
или их стереоизомер или смесь стереоизомеров, или их аналог, где волнистая линия обозначает положение присоединения к ядерной полезной нагрузке, необязательно через

соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, включает:

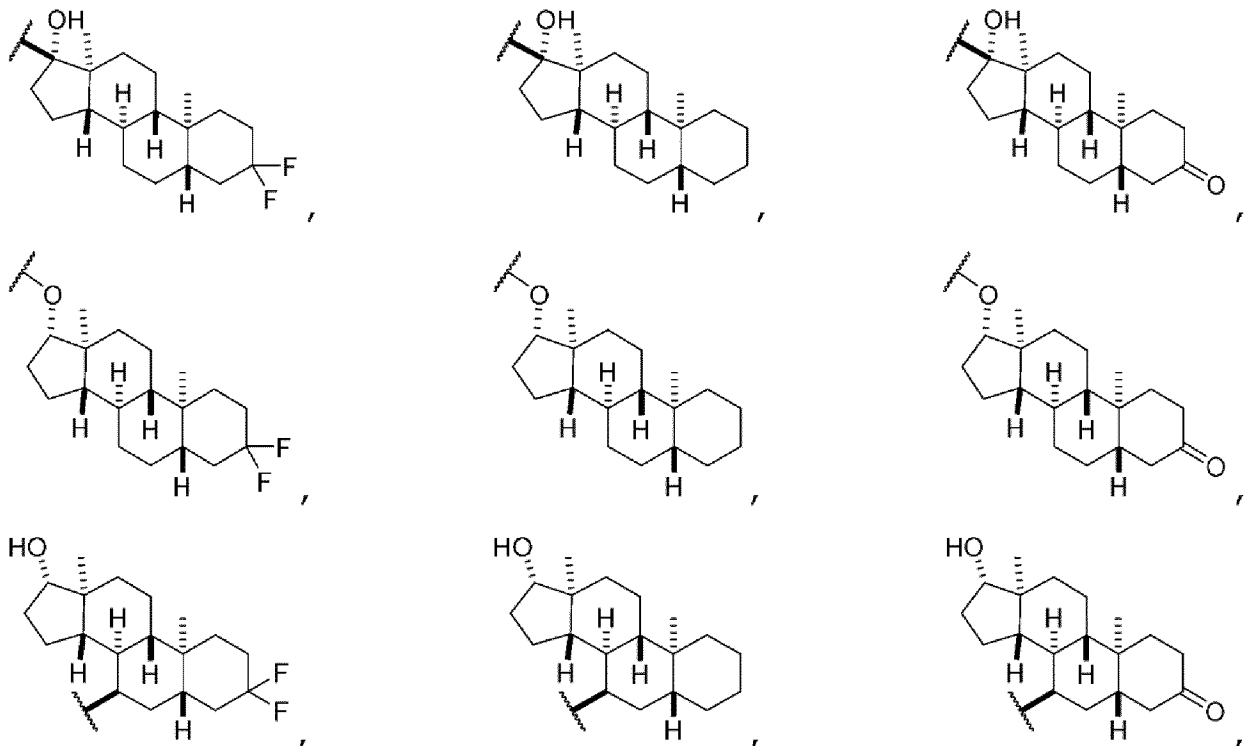


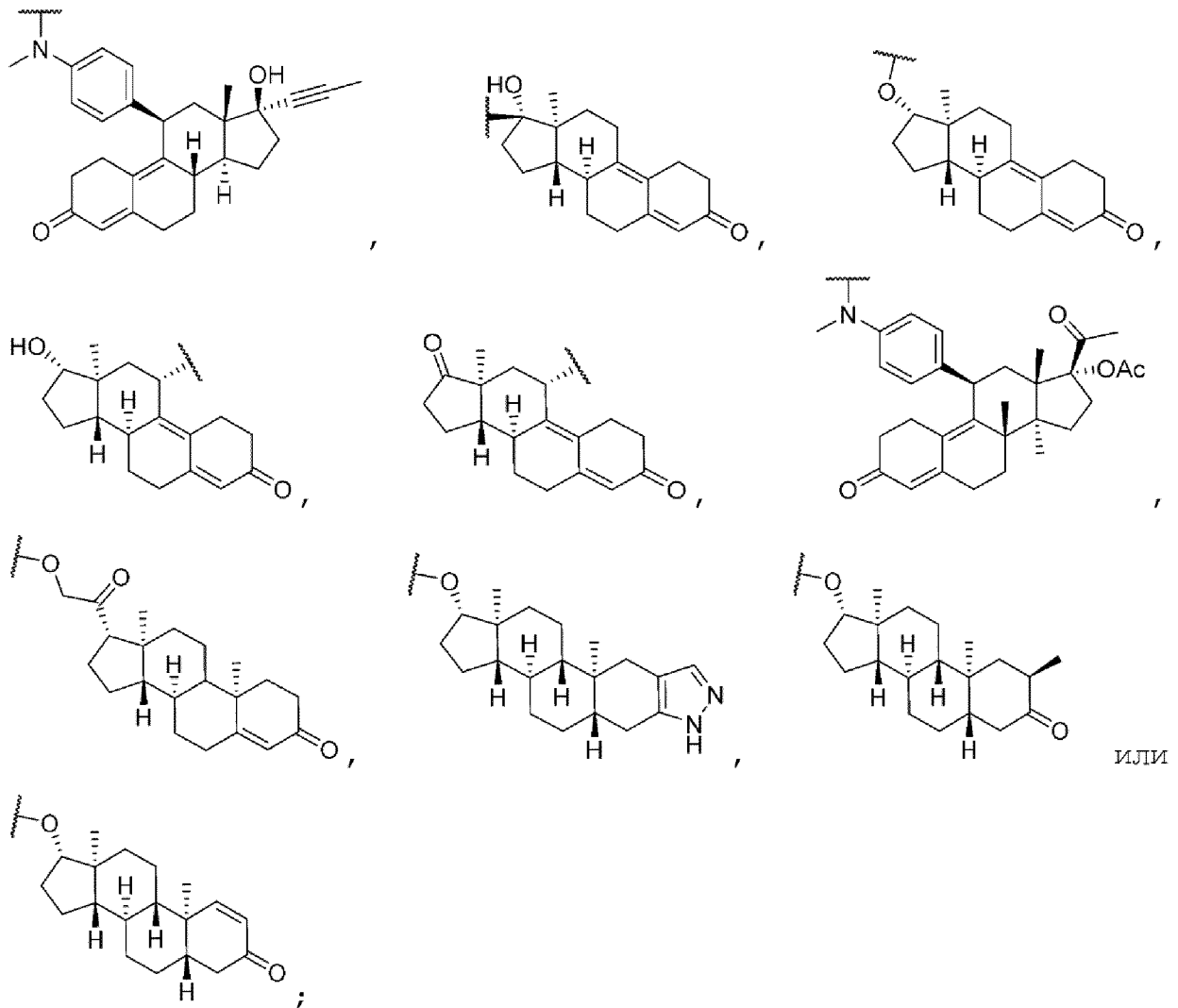




или их стереоизомер или смесь стереоизомеров, или их аналог, где волнистая линия обозначает положение присоединения к ядерной полезной нагрузке, необязательно через соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, включает:





ИЛИ

или их стереоизомер или смесь стереоизомеров, или их аналог, где волнистая линия обозначает положение присоединения к ядерной полезной нагрузке, необязательно через соединяющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на ядерный стероидный рецептор, не является пептидом, белком, наночастицей или антителом, или не содержит их.

Соединяющий фрагмент

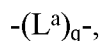
"Соединяющий фрагмент" любых соединений, описанных в настоящем документе, может быть биорасщепляемым (например, неустойчивым в кислотной среде) или небiorасщепляемым. Соединяющие фрагменты могут быть линейными, разветвленными, насыщенными, ненасыщенными, состоять только из атомов углерода или могут быть гетероатомными. Соединяющие фрагменты также могут содержать одно или больше колец, которые являются конденсированными, насыщенными, ненасыщенными, а также состоять только из атомов углерода или могут быть гетероатомными. В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент является небiorасщепляемым соединяющим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент является биорасщепляемым соединяющим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления

ядерная полезная нагрузка связана с одним эпитопом, направляющим на ядерный стероидный рецептор, через небiorасщепляемый соединяющий фрагмент и с одним или больше эпитопами, направляющими на ядерным стероидный рецептор, через биорасщепляемый соединяющий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биорасщепляемый соединяющий фрагмент является соединяющим фрагментом, неустойчивым в кислотной среде. В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент включает гидразоновую связь.

Предполагается, что любой соединяющий фрагмент может использоваться в соединениях, описанных в настоящем документе, при условии, что он не оказывает значительного влияния или не нарушает требуемое связывание ядерной полезной нагрузки или направляющего на ядерный рецептор эпитопа.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент представляет собой алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; где каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен может необязательно включать арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; и где дополнительно каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и C₁₋₄ галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент L¹ имеет формулу:



где:

каждый L^a представляет собой -NR¹¹⁰-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR¹¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰C(O)NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰S(O)₂-, -S(O)₂NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰S(O)₂NR¹¹⁰-, -CR¹²⁰=N-NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰-N=CR¹²⁰-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)O-, алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен или гетероарилен, где каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен или гетероарилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклила;

каждый R¹¹⁰ независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R¹²⁰ независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

q является целым числом от 0 до 20.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент L¹ имеет формулу:



где:

каждый из Y¹⁰, Y²⁰, Y³⁰ и Y⁴⁰ независимо представляет собой связь, -NR¹¹⁰-, -O-, -

$S(O)_{0-2-}$, $-NR^{110}C(O)-$, $-C(O)NR^{110}-$, $-NR^{110}C(O)NR^{110}-$, $-NR^{110}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{110}-$, $-NR^{110}S(O)_2NR^{110}-$, $-CR^{120}=N-NR^{110}-$, $-NR^{110}-N=CR^{120}-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-(CH_2CH_2O)_{1-5}-$, $-C(O)O-$, алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен и гетероарилен; где каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен или гетероарилен независимо обязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^{110} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{120} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

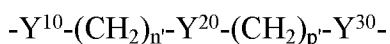
каждый R^{130} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{140} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{150} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

каждое n' , n'' и m'' независимо равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент L^1 имеет формулу:



где каждый из Y^{10} , Y^{20} и Y^{30} независимо представляет собой связь, обязательно замещенный алкилен, обязательно замещенный гетероалкилен, обязательно замещенный арилен, обязательно замещенный гетероарилен, обязательно замещенный циклоалкилен, обязательно замещенный гетероциклилен, $-CR^{110}R^{120}-$, $-NR^{110}-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2-}$, $-NR^{110}C(O)-$, $-C(O)NR^{110}-$, $-NR^{110}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{110}-$, $-CR^{120}=N-NR^{110}-$, $-NR^{110}-N=CR^{120}-$, $-OC(O)-$ или $-C(O)-$;

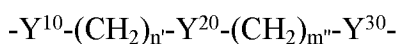
каждый R^{110} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{120} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

каждое n' и p' независимо равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен или гетероарилен в Y^{10} , Y^{20} и Y^{30} независимо обязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент имеет формулу:



где:

каждый из Y^{10} , Y^{20} и Y^{30} независимо представляет собой $-NR^{110}-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2-}$, $-NR^{110}C(O)-$, $-C(O)NR^{110}-$, $-NR^{110}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{110}-$, $-CR^{120}=N-NR^{110}-$, $-NR^{110}-N=CR^{120}-$, -

C(O)-, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; где каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и C₁₋₄ галогеналкила;

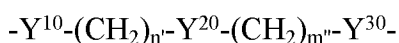
каждый R¹¹⁰ независимо представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R¹²⁰ независимо представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

каждое n' и m'' независимо равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент не является связью. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹¹⁰ независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и каждый R¹²⁰ независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент имеет формулу:



где:

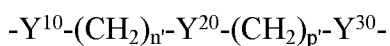
каждый из Y¹⁰, Y²⁰ и Y³⁰ независимо представляет собой -NR¹¹⁰-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR¹¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰S(O)₂-, -S(O)₂NR¹¹⁰-, -CR¹²⁰=N-NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰-N=CR¹²⁰-, C(O)-, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен; где каждый алкилен, гетероалкилен, алкенилен, гетероалкенилен, алкинилен, гетероалкинилен, арилен, гетероарилен, циклоалкилен или гетероциклоалкилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и C₁₋₄ галогеналкила;

каждый R¹¹⁰ независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R¹²⁰ независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

каждое n' и m'' независимо равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент имеет формулу:



где каждый из Y¹⁰, Y²⁰ и Y³⁰ независимо представляет собой связь, необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный гетероалкилен, необязательно замещенный арилен, необязательно замещенный гетероарилен, необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный гетероциклилен, -CR¹¹⁰R¹²⁰-, -NR¹¹⁰-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR¹¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰S(O)₂-, -S(O)₂NR¹¹⁰-, -CR¹²⁰=N-NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰-N=CR¹²⁰- или -C(O)-;

каждый R¹¹⁰ независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{120} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл; и

каждое n' и n'' независимо равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах осуществления L^1 включает небiorасщепляемый фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления L^1 включает необязательно замещенный C_{4-7} алкилен, необязательно замещенный C_{4-7} гетероциклилен или необязательно замещенный C_{4-7} гетероалкилен.

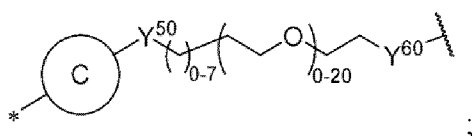
В некоторых вариантах осуществления L^1 включает необязательно замещенный гетероциклилен и/или необязательно замещенный гетероалкилен.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенный C_{4-10} гетероалкилен.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой алкиленовый соединяющий фрагмент с длиной цепи 4-12 атомов или гетероалкиленовый соединяющий фрагмент, содержащий CH_2 и до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из NH, O или S, и необязательно один C=O. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой алкиленовый соединяющий фрагмент с длиной цепи 4-11 атомов или гетероалкиленовый соединяющий фрагмент, содержащий CH_2 и до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из NH, O или S, и необязательно один C=O. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой алкиленовый соединяющий фрагмент с длиной цепи 4-10 атомов или гетероалкиленовый соединяющий фрагмент, содержащий CH_2 и до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из NH, O или S, и необязательно один C=O. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой алкиленовый соединяющий фрагмент с длиной цепи 4-9 атомов или гетероалкиленовый соединяющий фрагмент, содержащий CH_2 и до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из NH, O или S, и необязательно один C=O. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой алкиленовый соединяющий фрагмент с длиной цепи 4-8 атомов или гетероалкиленовый соединяющий фрагмент, содержащий CH_2 и до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из NH, O или S, и необязательно один C=O. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой алкиленовый соединяющий фрагмент с длиной цепи 4-7 атомов или гетероалкиленовый соединяющий фрагмент, содержащий CH_2 и до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из NH, O или S, и необязательно один C=O. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой алкиленовый соединяющий фрагмент с длиной цепи 4-6 атомов или гетероалкиленовый соединяющий фрагмент, содержащий CH_2 и до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из NH, O или S, и необязательно один C=O.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент имеет Формулу:



где

кольцо С представляет собой 3-10-членный циклоалкилен или 3-10-членный гетероциклилен; где каждый 3-10-членный циклоалкилен или 3-10-членный гетероциклилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси;

каждый из Y⁵⁰ и Y⁶⁰ независимо представляет собой связь, -NR¹¹⁰-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR¹¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰C(O)NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰S(O)₂-, -S(O)₂NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰S(O)₂NR¹¹⁰-, -CR¹²⁰=N-NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰-N=CR¹²⁰-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -(CH₂CH₂O)₁₋₅-, -C(O)O-, алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен и гетероарилен; где каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен или гетероарилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси;

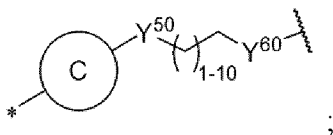
каждый R¹¹⁰ независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R¹²⁰ независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

где "*" и волнистая линия представляют собой ковалентную связь.

В некоторых вариантах осуществления каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен или гетероарилен в Y⁵⁰ и Y⁶⁰ независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент имеет Формулу:



где

кольцо С представляет собой 3-10-членный циклоалкилен или 3-10-членный гетероциклилен; где каждый 3-10-членный циклоалкилен или 3-10-членный гетероциклилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси;

каждый из Y⁵⁰ и Y⁶⁰ независимо представляет собой связь, -NR¹¹⁰-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR¹¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰C(O)NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰S(O)₂-, -S(O)₂NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰S(O)₂NR¹¹⁰-, -CR¹²⁰=N-NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰-N=CR¹²⁰-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -(CH₂CH₂O)₁₋₅-, -C(O)O-, алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен и гетероарилен; где каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен или гетероарилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси или

C_{1-4} галогеналкокси;

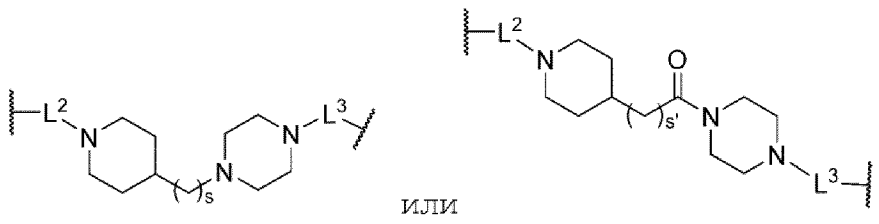
каждый R^{110} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{120} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

где "*" и волнистая линия представляют собой ковалентную связь.

В некоторых вариантах осуществления каждый из Y^{50} и Y^{60} независимо представляет собой связь, $-NR^{110}-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-NR^{110}C(O)-$, $-C(O)NR^{110}-$, $-NR^{110}C(O)NR^{110}-$, $-NR^{110}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{110}-$, $-NR^{110}S(O)_2NR^{110}-$, $-CR^{120}=N-NR^{110}-$, $-NR^{110}-N=CR^{120}-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-(CH_2CH_2O)_{1-5}-$, $-C(O)O-$.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент имеет формулу:



где:

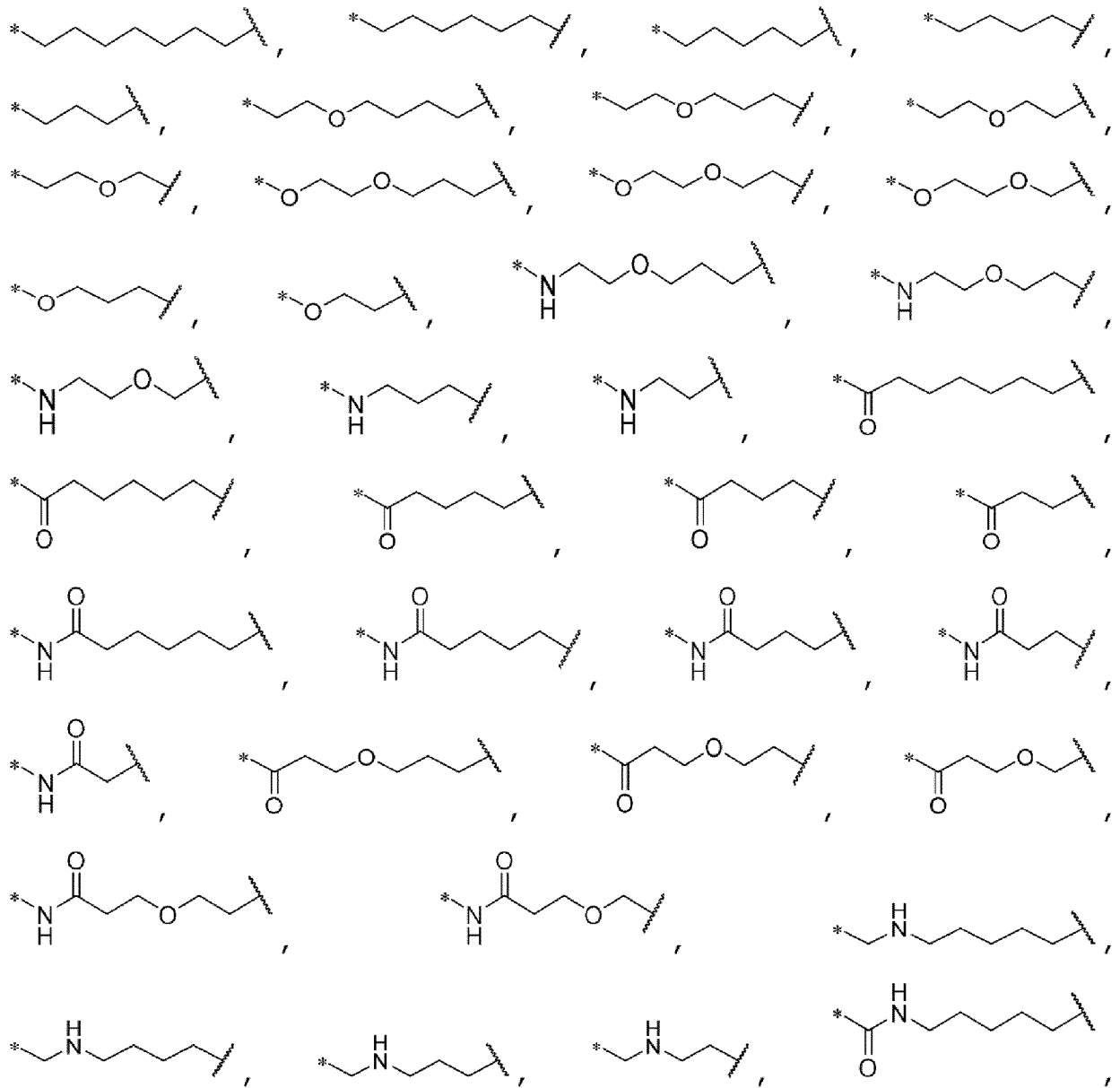
L^2 присоединен к кольцу b, а L^3 присоединен к A;

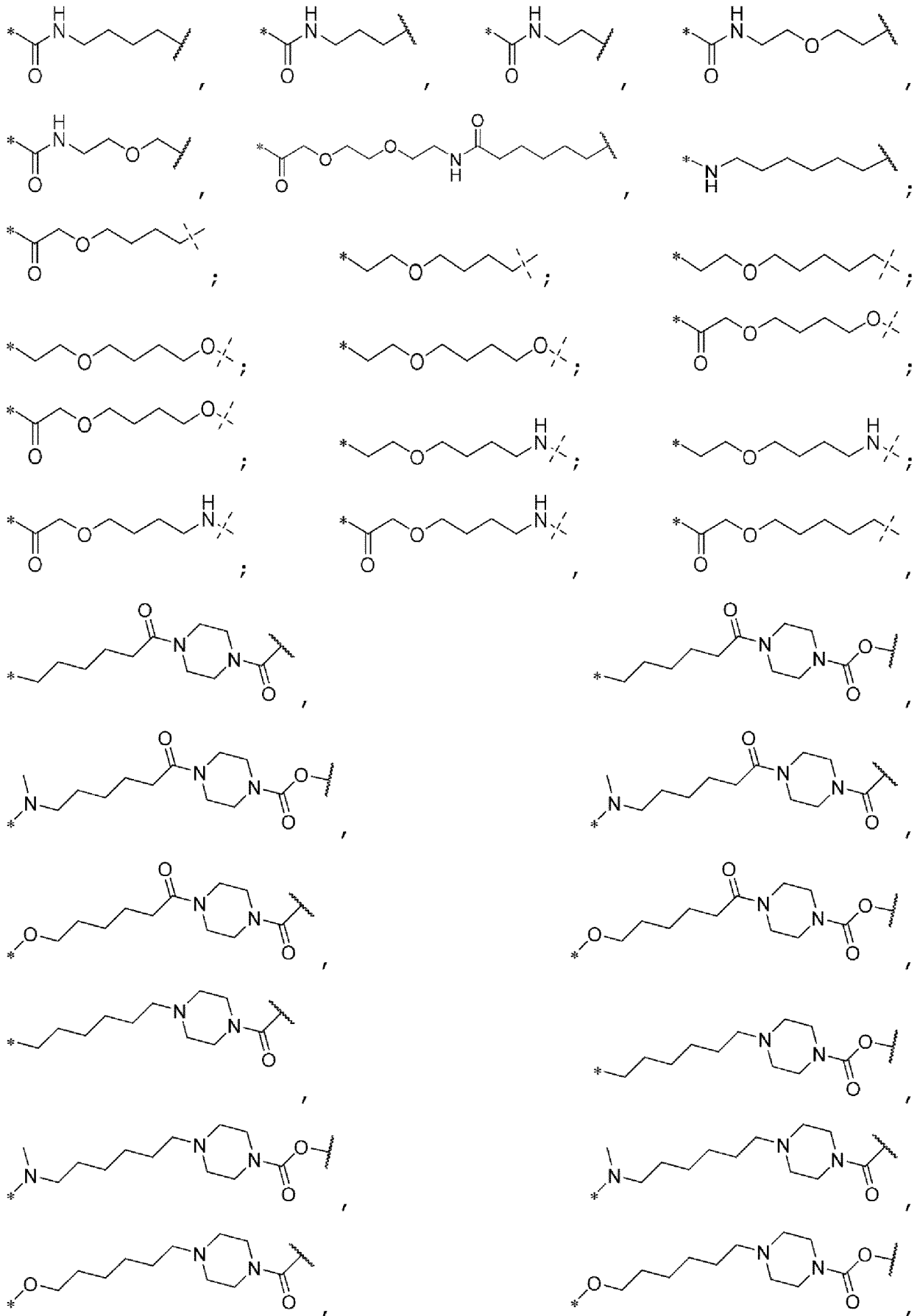
каждый L^2 и L^3 независимо выбран из связи, CH_2 , CH_2CH_2 или $C=O$;

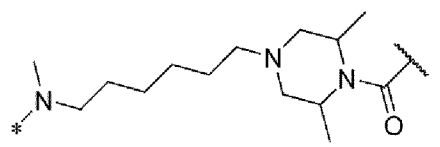
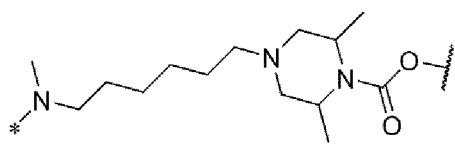
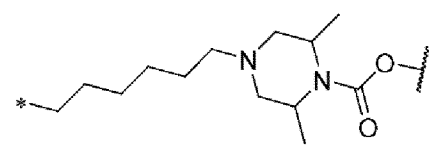
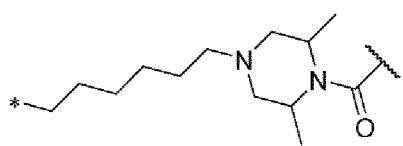
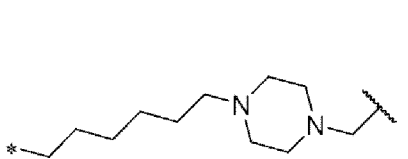
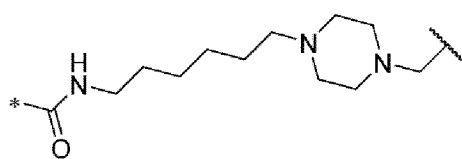
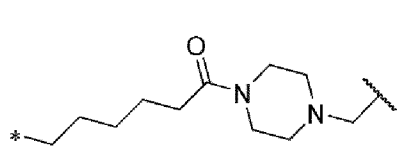
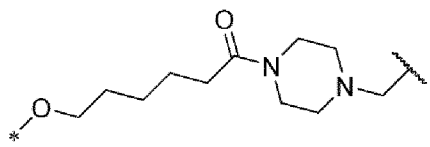
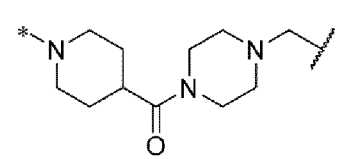
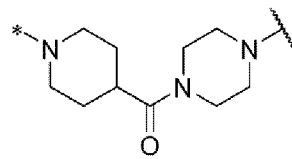
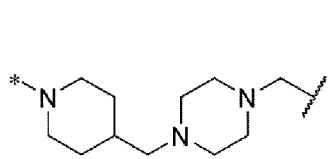
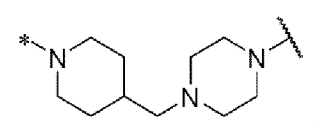
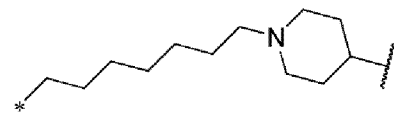
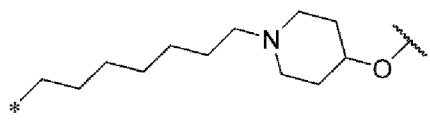
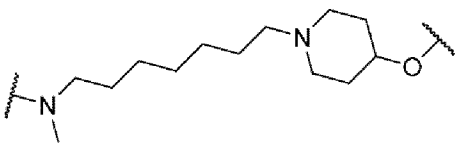
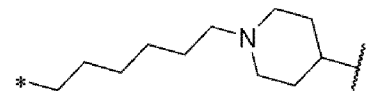
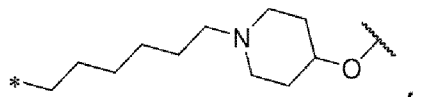
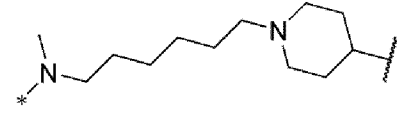
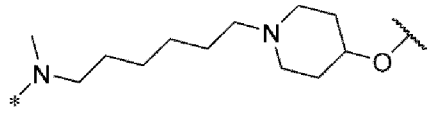
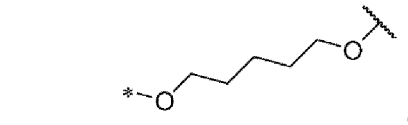
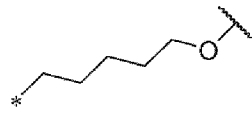
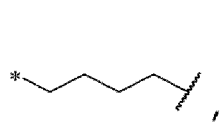
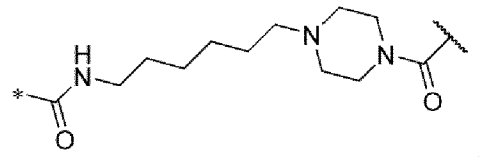
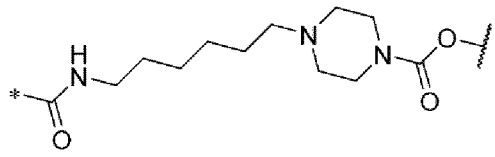
s равно 1, 2 или 3; и

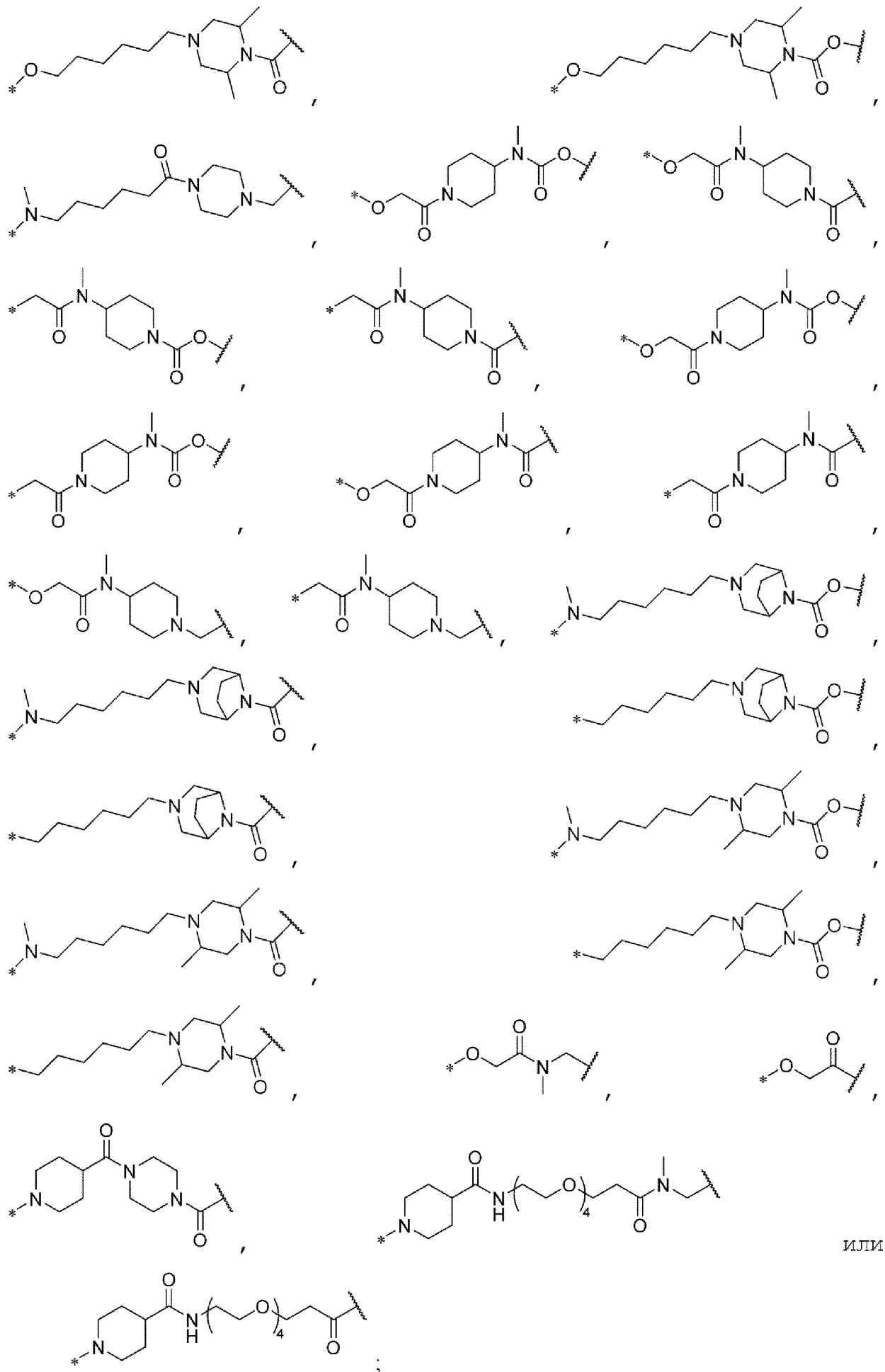
s' равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент имеет формулу:



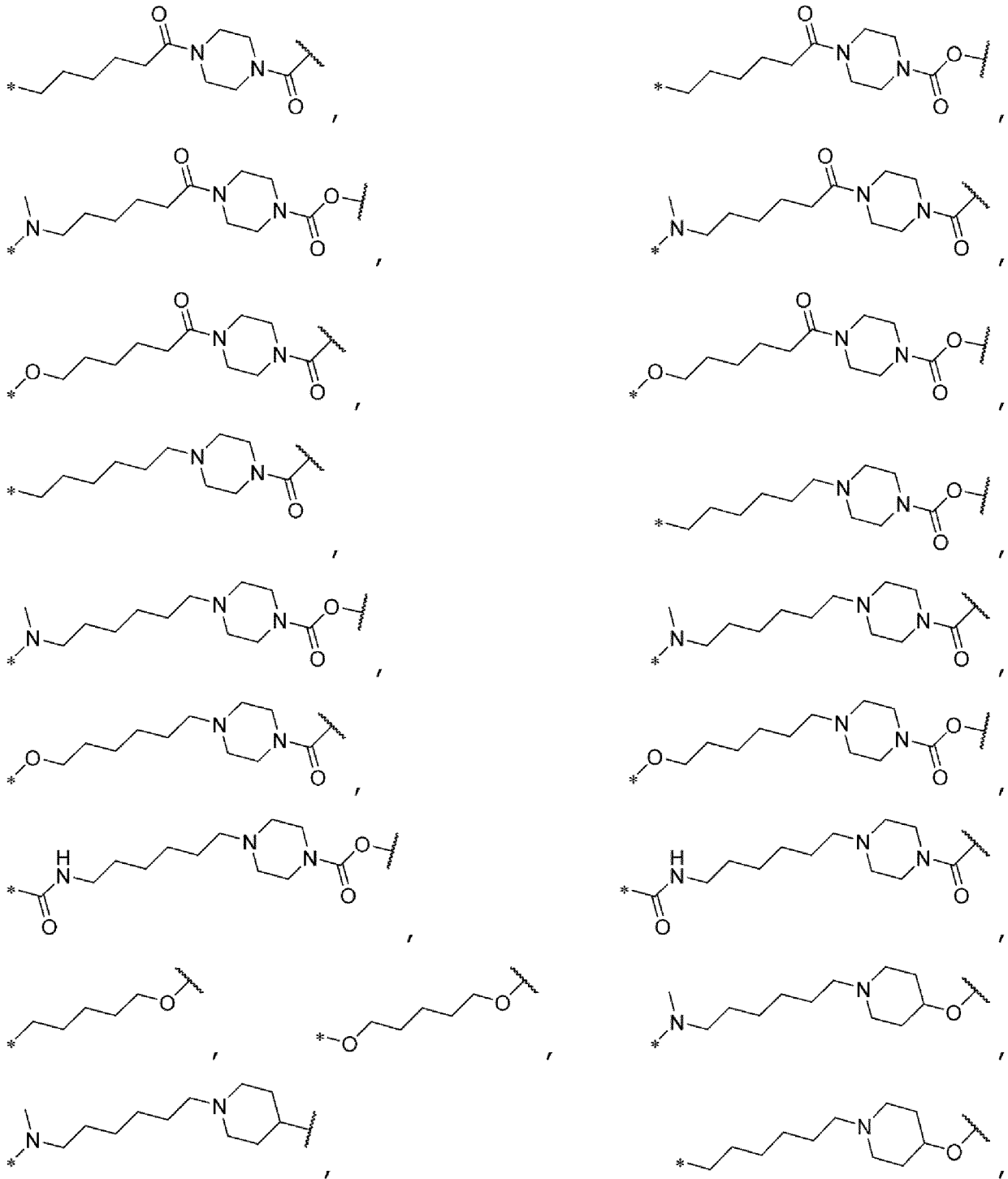


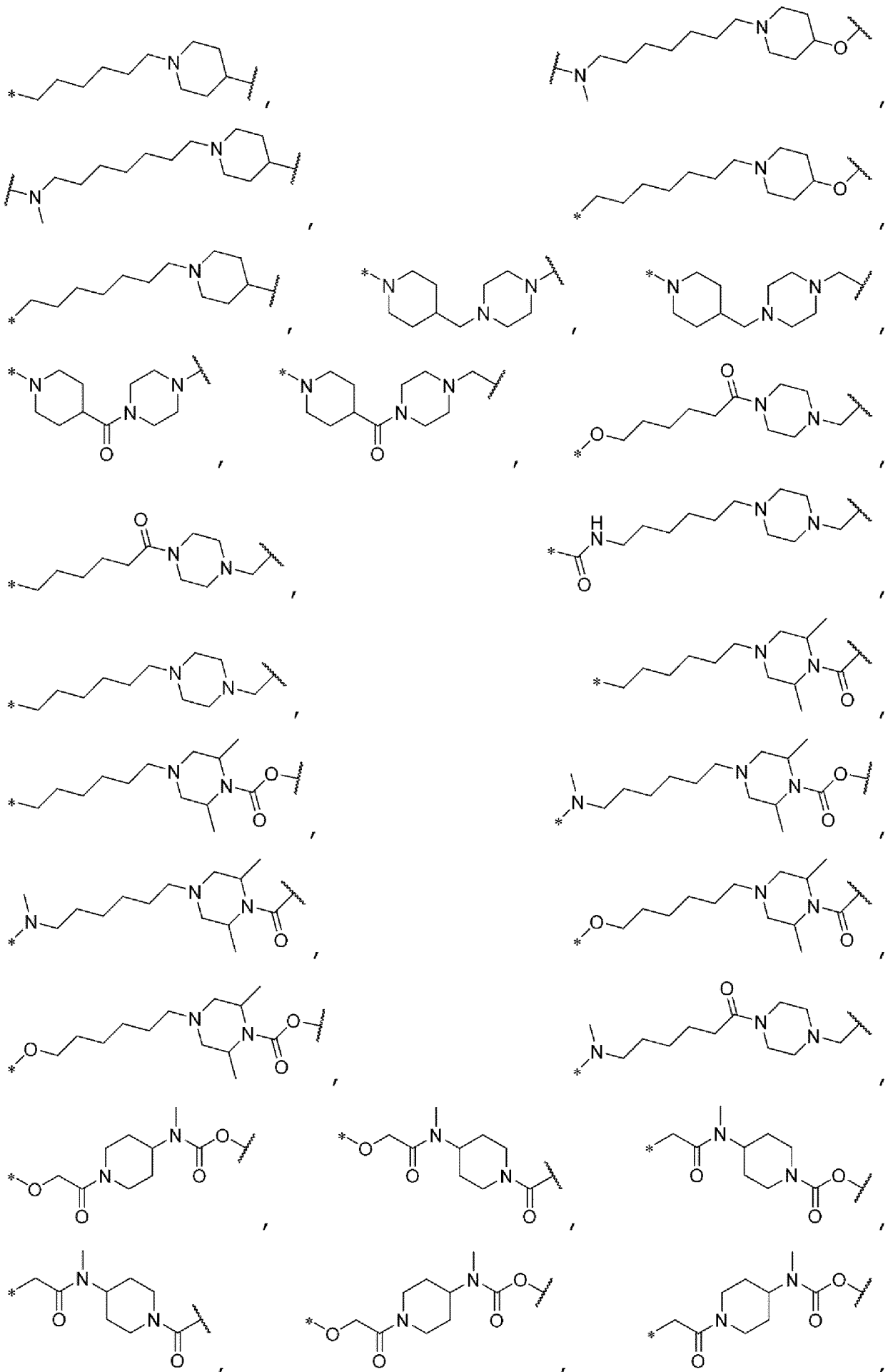


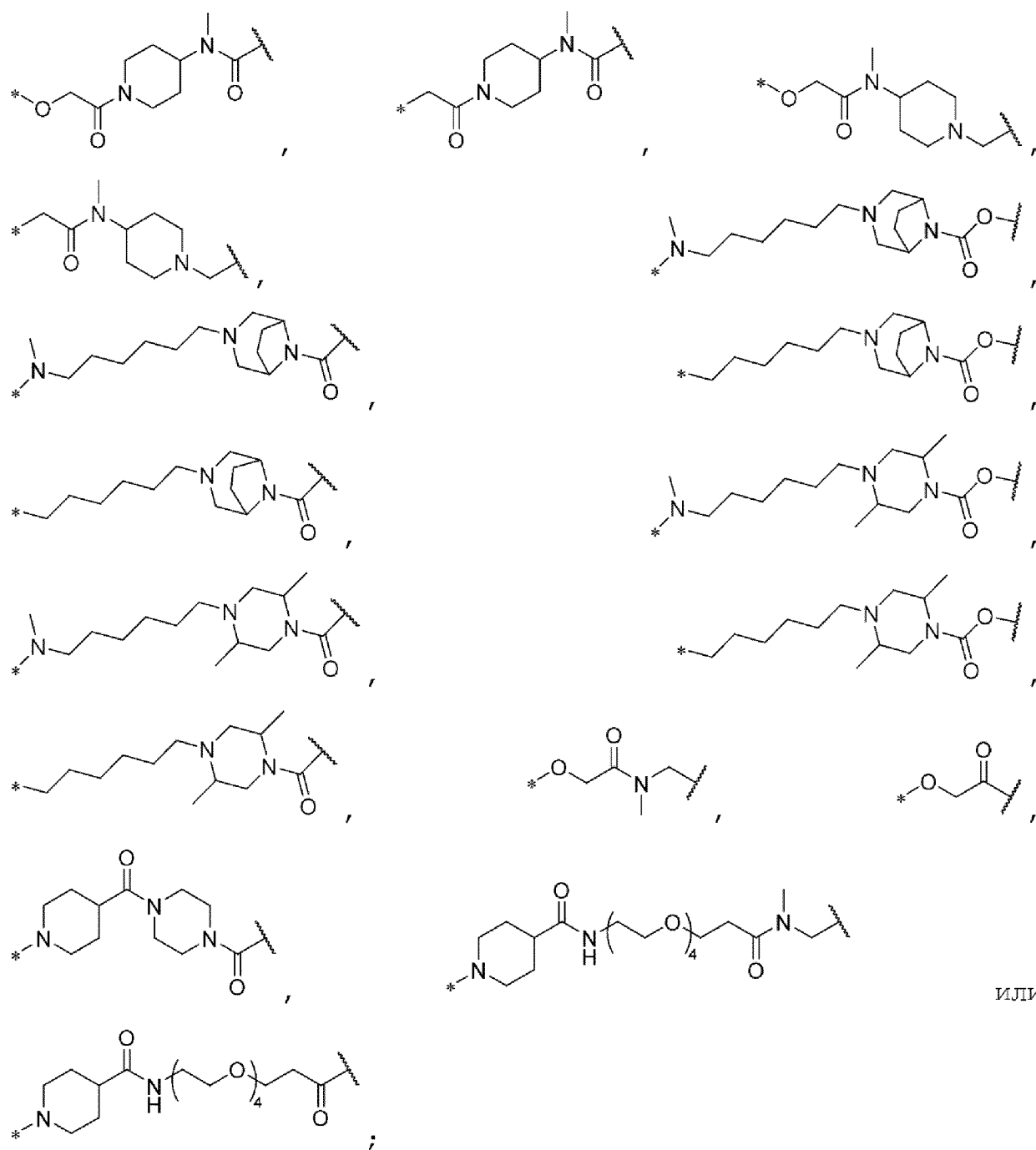


где "*" и волнистая или пунктирная линия представляют собой ковалентную связь.

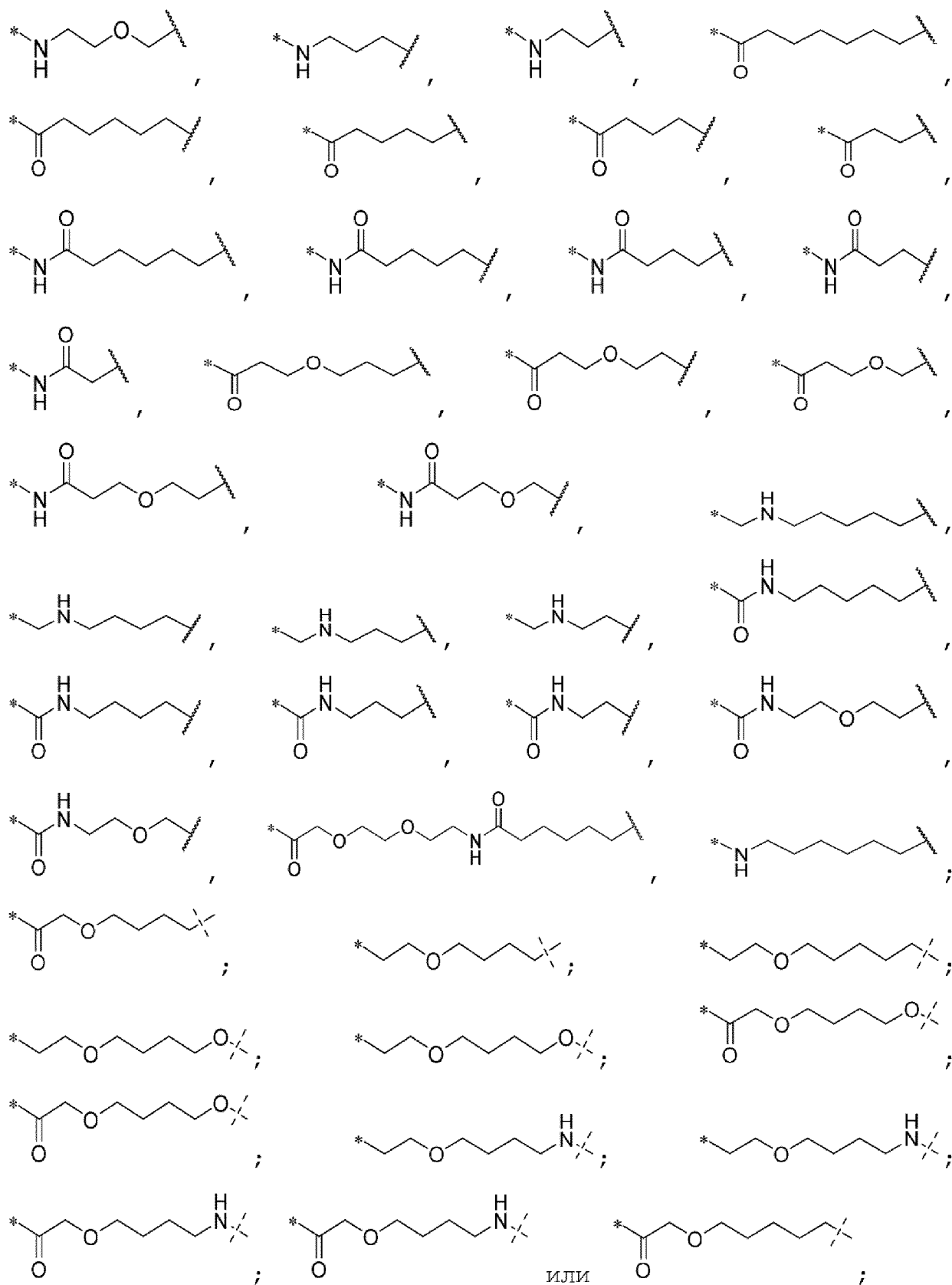
В некоторых вариантах осуществления соединяющий фрагмент имеет формулу:







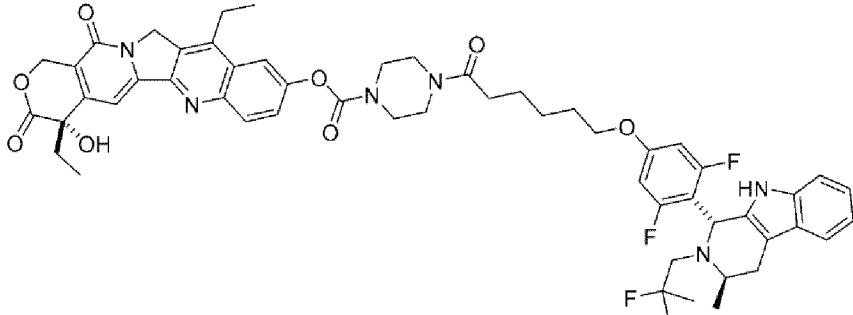
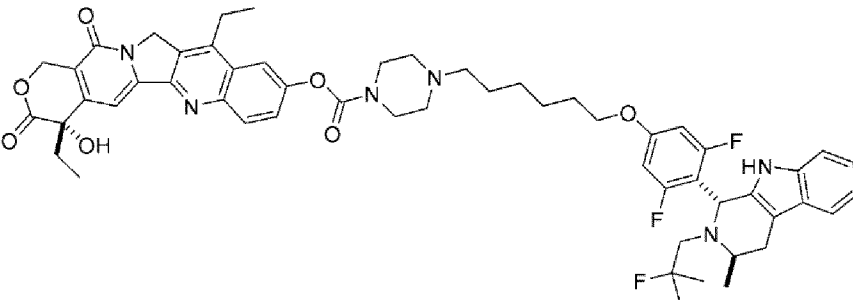
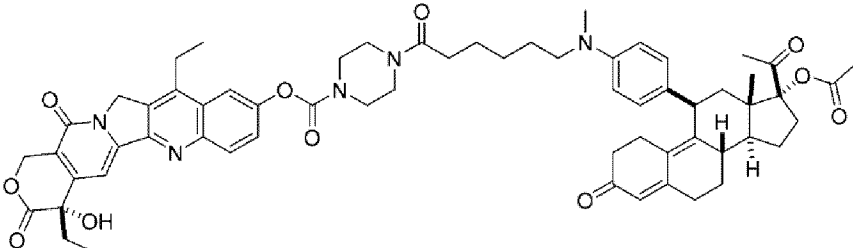
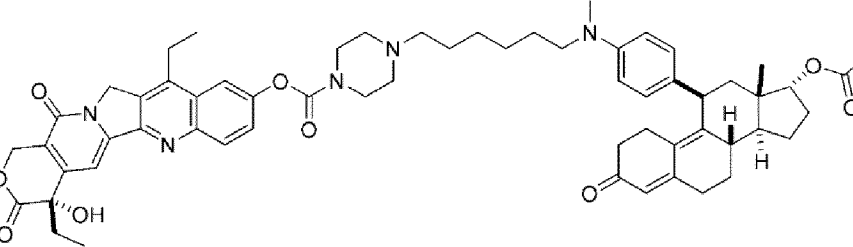
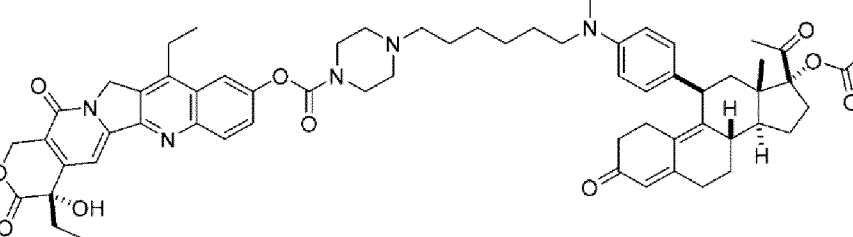
ИЛИ

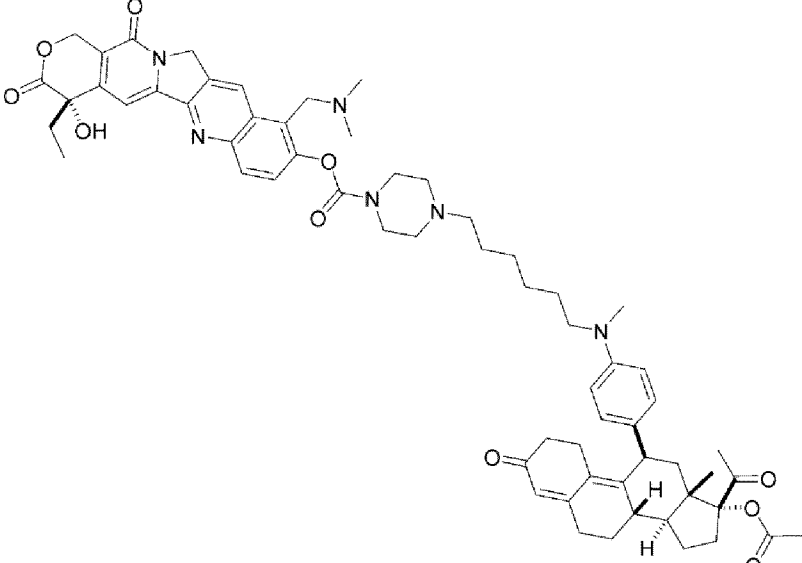
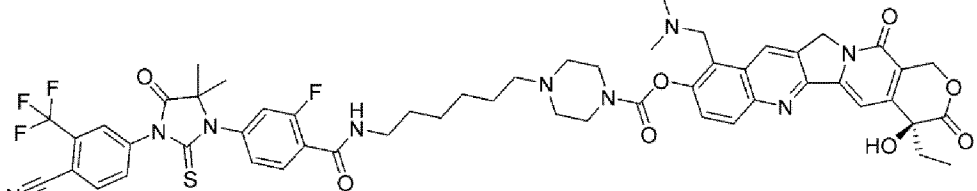
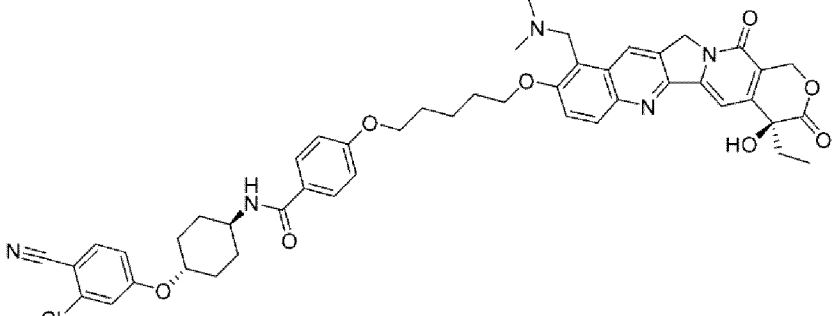
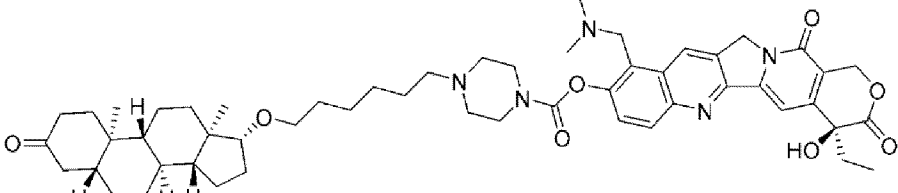
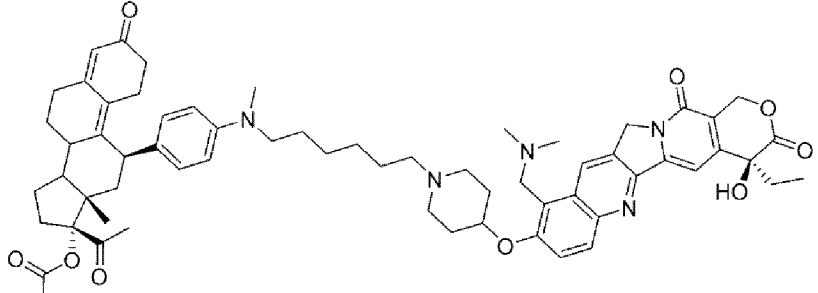


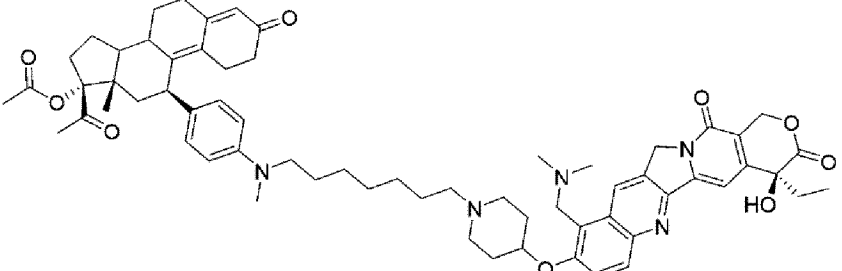
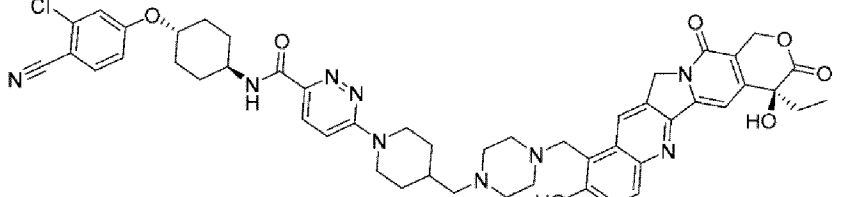
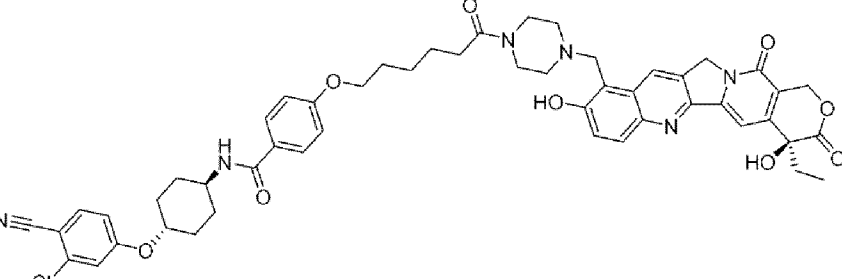
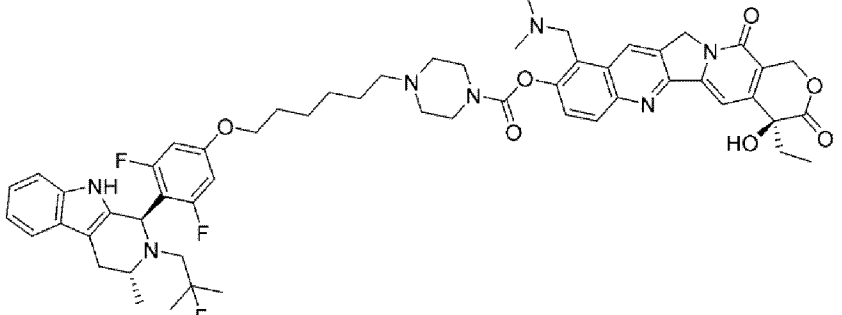
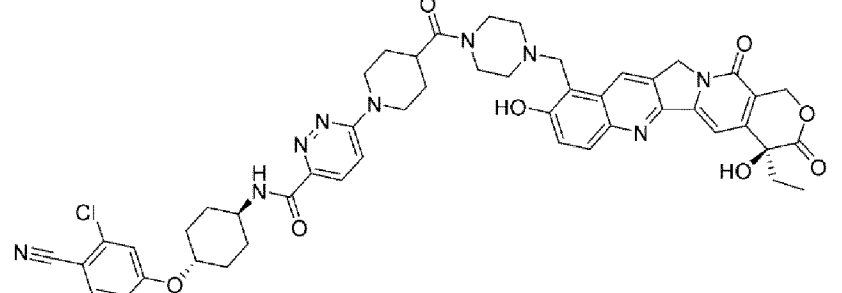

где "*" и пунктирная или волнистая линия представляют собой ковалентную связь.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, как в Таблице 1, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.

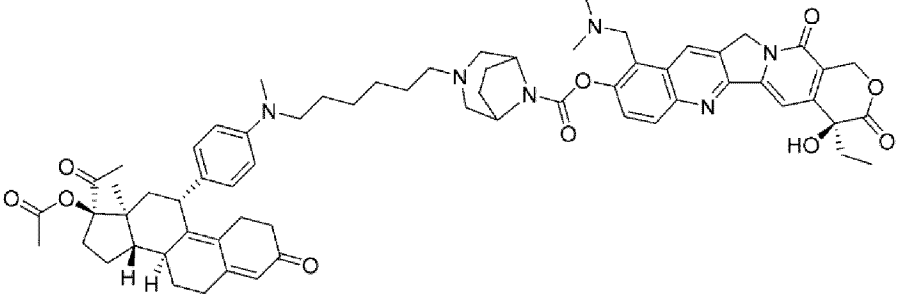
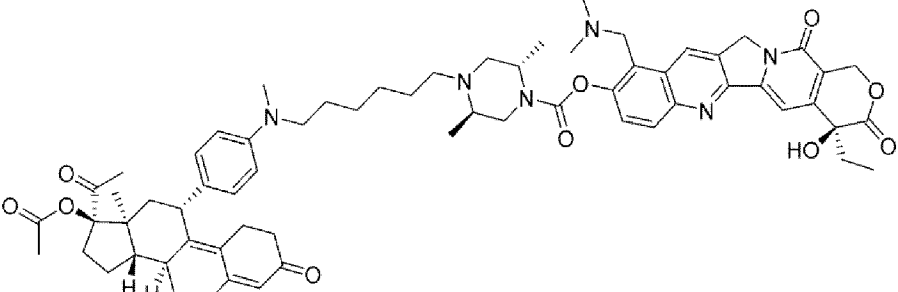
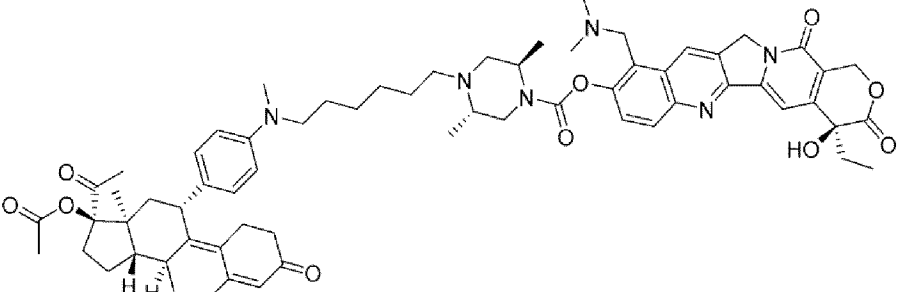
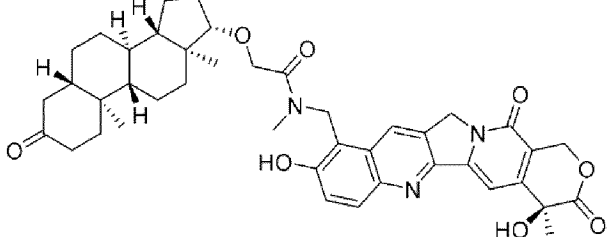
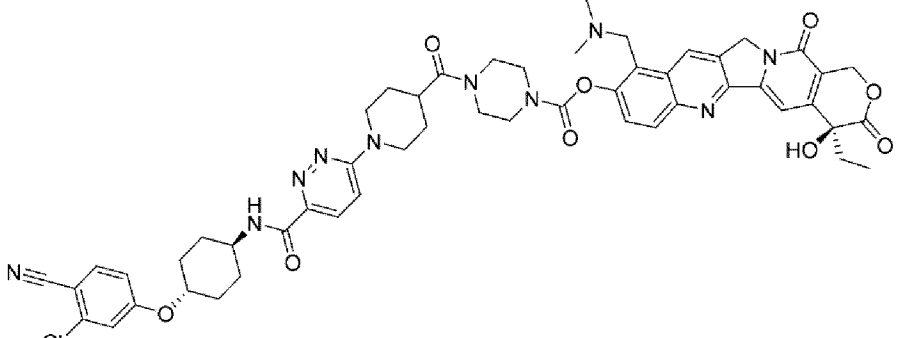
Таблица 1

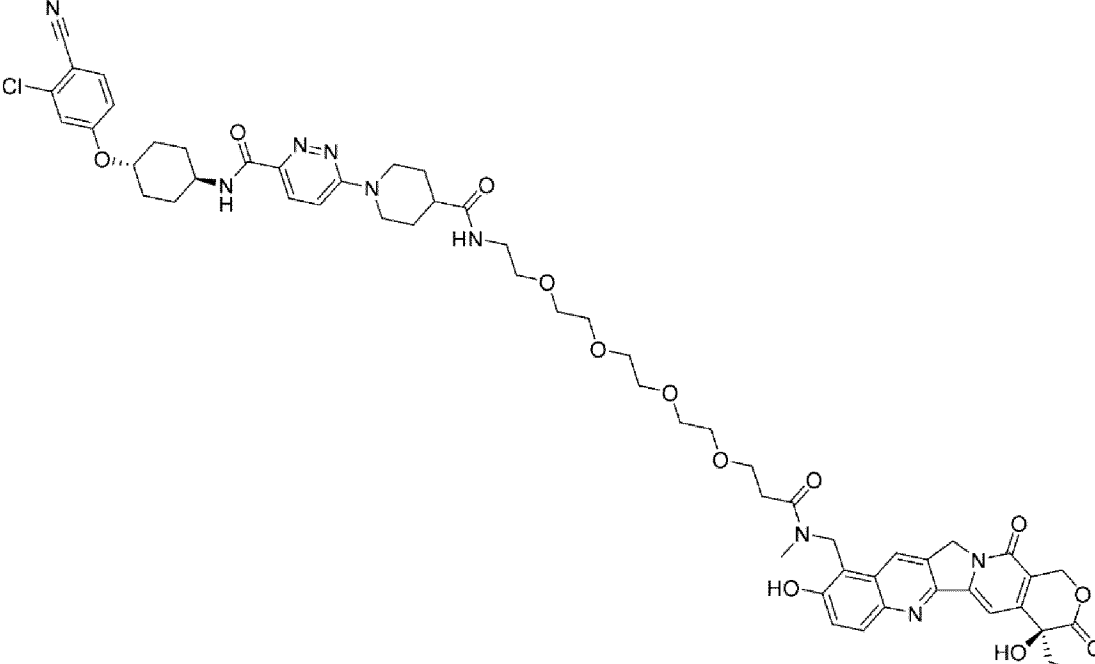
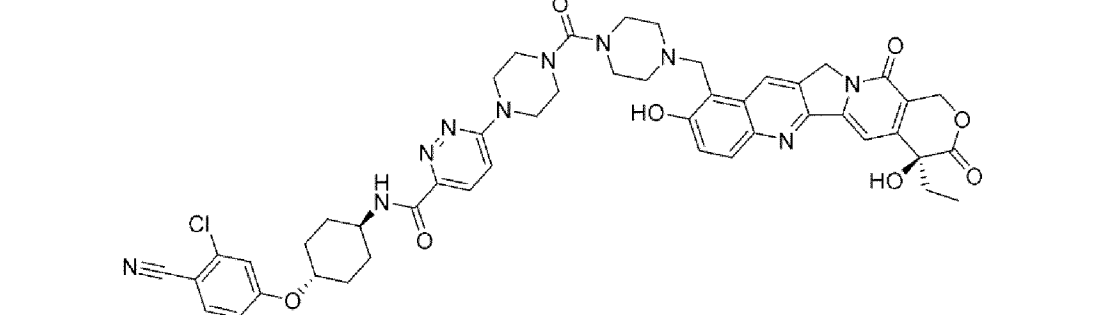
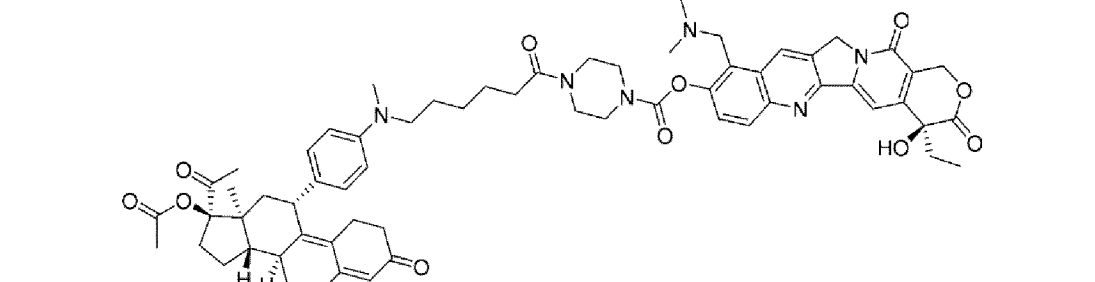
Номер	Структура
1	
2	
3	
4a	
4	

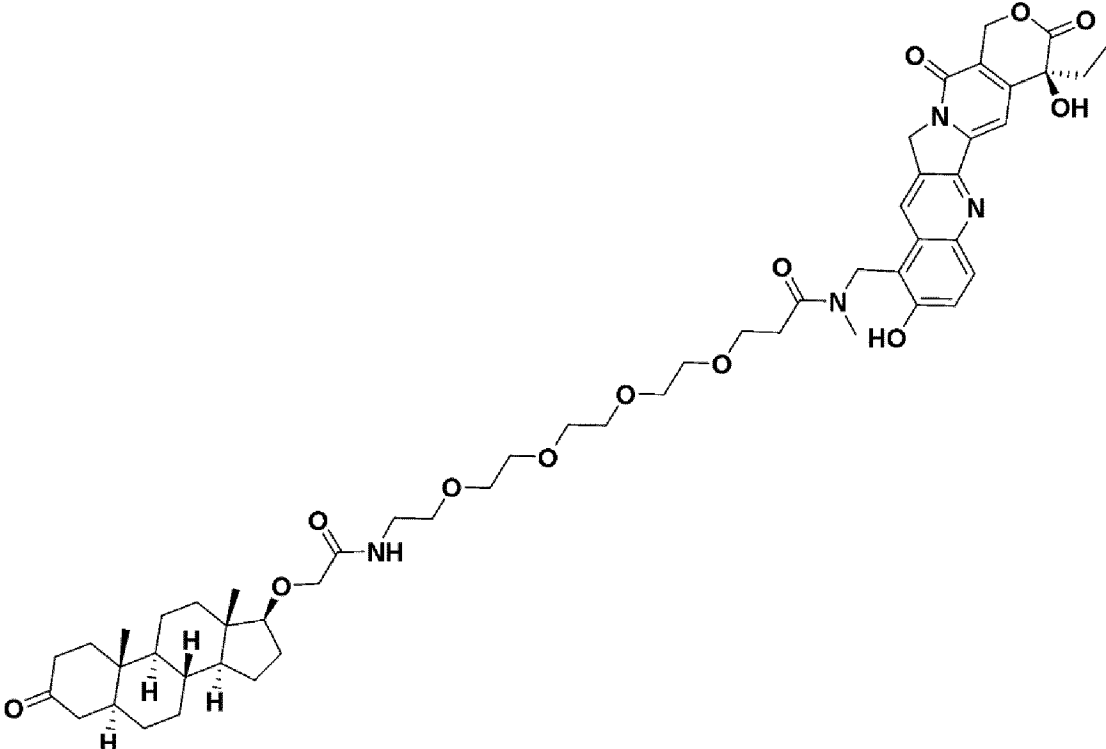
Номер	Структура
5	
6	
7	
8	
9	

Номер	Структура
10	
11	
12	
13	
14	
15	

Номер	Структура
16	
17	
18	
19	
20	
21	

Номер	Структура
22	
23	
24	
25	
26	

Номер	Структура
27	
28	
29	

Номер	Структура
30	

Методы лечения

В настоящем документе соединения предложены, которые могут применяться для лечения, предотвращения и/или задержки возникновения и/или развития рака. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления предложен способ потенцирования цитотоксической терапии рака у субъекта с установленной потребностью в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически приемлемого количества соединения или композиции, описанных в настоящем документе.

Предполагается, что у пациента с любым раком может быть эффективным лечение соединениями и композициями, описанными в настоящем документе. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени, меланому, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, множественную миелому, нейробластому, карциному молочной железы, карциному яичника, карциному легкого, опухоль Вильмса, карциному шейки матки, карцинома яичка, саркому мягких тканей, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемию Вальденстрема, первичную макроглобулинемию, карциному мочевого пузыря, хронический гранулоцитарный лейкоз, первичную карциному головного мозга, злокачественную меланому, мелкоклеточную карциному легкого, карциному желудка, карциному толстой кишки, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественную карциноидную карциному,

злокачественную меланому, хориокарциному, грибовидный микоз, карциному головы и шеи, остеогенную саркому, карциному поджелудочной железы, острый гранулоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рабдомиосаркому, саркому Капоши, карциному мочеполовой системы, карциному щитовидной железы, карциному пищевода, злокачественную гиперкальцемию, гиперплазию шейки матки, почечноклеточную карциному, карциному эндометрия, истинную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, карциному коры надпочечников, рак кожи, трофобластические неоплазии или карциному предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак крови, такой как лейкоз (например, хронический лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ и т.д.) или лимфому (например, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому низкой степени злокачественности, лимфому высокой степени злокачественности), рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого), рак молочной железы, рак маточной трубы, мультиформную глиобластому, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак брюшины, рак предстательной железы, рак яичка, рак кожи (например, меланому) или рак матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак маточной трубы, рак яичника, рак предстательной железы, рак брюшины, рак яичка, рак эндометрия или рак матки.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, истинную полицитемию, трофобластические неоплазии и карциному яичника.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, предназначены для направленной терапии злокачественных опухолей, которые повышено экспрессируют специфический рецептор, такой как, без ограничения, андрогеновые рецепторы, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы и/или глюкокортикоидные рецепторы, благодаря включению эпитопа, который направленно взаимодействует с этим специфическим ядерным рецептором. Эпитоп может быть производным стероидного гормона или любого нестероидного лекарственного средства, которое направленно взаимодействует с этим конкретным рецептором.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения рака с сверхэкспрессией андрогенового рецептора, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающего по меньшей мере одну ядерную полезную нагрузку и по меньшей мере один эпитоп, направляющий на андрогеновый рецептор, лицу, нуждающемуся в этом. Конкретные формы рака, которые предполагается лечить такими способами, включают, без ограничения, рак предстательной железы, молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, рак мочевого пузыря или печени. Также предложен способ лечения или предотвращения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ), включающий введение эффективного количества соединения или

композиции, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, лицу, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения рака с сверхэкспрессией андрогенового рецептора, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающего по меньшей мере одну ядерную полезную нагрузку и по меньшей мере один эпитоп, направляющий на андрогеновый рецептор, лицу, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, рак мочевого пузыря или печени. В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на андрогеновый рецептор, включает агонист андрогеновых рецепторов, селективный модулятор андрогеновых рецепторов (SARM), антагонист андрогеновых рецепторов, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM), антагонист эстрогеновых рецепторов, прогестин или эстроген. В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на андрогеновый рецептор, включает энобосарм, бикалутамид, флутамид, нилутамид, энзалутамид, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрола ацетат, эстрамустин, кетоконазол, абиратерон, даролутамид или их аналог. В некоторых вариантах осуществления эпитоп, направляющий на андрогенный рецептор, включает энобосарм, бикалутамид, флутамид, нилутамид, энзалутамид, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрола ацетат, эстрамустин, кетоконазол, абиратерон или их аналог. В некоторых вариантах осуществления ядерная полезная нагрузка включает ингибитор топоизомеразы.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения рака с сверхэкспрессией эстрогенного и/или прогестеронового рецептора, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающего по меньшей мере одну ядерную полезную нагрузку и по меньшей мере один эпитоп, направляющий на эстрогеновый и/или прогестероновый рецептор, лицу, нуждающемуся в этом. Конкретные формы рака, которые предполагается лечить такими способами, включают, без ограничения, рак молочной железы, матки или яичника.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения рака с сверхэкспрессией глюкокортикоидного рецептора, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающего по меньшей мере одну ядерную полезную нагрузку и по меньшей мере один эпитоп, направляющий на глюкокортикоидный рецептор, лицу, нуждающемуся в этом. Конкретные формы рака, которые предполагается лечить такими способами, включают, без ограничения, рак молочной железы, матки или яичника. Конкретные формы рака, которые предполагается лечить такими способами, включают, без ограничения, рак предстательной железы, возможно молочной железы, матки и яичника.

Рак молочной железы включает протоковую карциному *in situ* (DCIS) и инвазивный

рак молочной железы. Злокачественные опухоли молочной железы могут возникать в молочных протоках, молокообразующих дольках и соединительных тканях. Рак молочной железы включает эстроген-рецептор (ЭР) отрицательный и гормон-рецептор (ГР) отрицательный, а также может быть отнесен к Группе 3 (HER-2 положительный) или Группе 4 (базальноподобный).

Рак предстательной железы - это рак, который развивается в предстательной железе, железе мужской репродуктивной системы. Это происходит, когда клетки предстательной железы мутируют и начинают бесконтрольно размножаться. Эти клетки могут метастазировать (метастатический рак предстательной железы) из предстательной железы практически в любую другую часть тела, особенно в кости и лимфатические узлы, а также в почки, мочевой пузырь и даже головной мозг, и другие ткани. Рак предстательной железы может вызывать боль, затруднение мочеиспускания, проблемы во время полового акта, эректильную дисфункцию. Другие симптомы могут потенциально развиваться на более поздних стадиях заболевания. Показатели обнаружения рака предстательной железы во всем мире сильно различаются, при этом в Южной и Восточной Азии выявление рака происходит реже, чем в Европе и особенно в Соединенных Штатах. Рак предстательной железы 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 предстательной железы, никогда не имеют симптомов, не проходят никакого лечения и в конечном итоге умирают от других причин. Это связано с тем, что рак предстательной железы в большинстве случаев развивается медленно, а также потому, что большинство больных старше 60 лет. Как следствие, они часто умирают от причин, не связанных с раком предстательной железы. В развитие рака предстательной железы вовлечены многие факторы, в том числе генетика и питание. На присутствие рака предстательной железы могут указывать симптомы, результаты физического обследования, уровень простатспецифического антигена (ПСА) или биопсия. Стоит вопрос относительно точности теста ПСА и его применимости при скрининге. Подозрение на рак предстательной железы обычно подтверждается путем взятия образца биопсии предстательной железы и исследования под микроскопом. Дополнительные исследования, такие как компьютерная томография и остеосцинтиграфия, можно выполнить для определения, распространился ли рак предстательной железы. Также предусмотрена комбинация с первичным хирургическим вмешательством и лучевой терапией или другими методами лечения, такими как гормональная терапия, химиотерапия, протонная терапия, криохирургия, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU).

В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования одной или более топоизомераз у субъекта, у которого установлена потребность в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически приемлемого количества соединения или композиции, описанных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, улучшение которого достигается при ингибировании одной или более топоизомераз, включающий введение

субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения лейкоза, рака толстой кишки, глиобластом, лимфом, меланом, карцином молочной железы или карцином шейки матки у субъекта, у которого установлена необходимость в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически приемлемого количества соединения или композиции, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения рака с дефицитным путем зависимой от гомологичной рекомбинации (ГР) репарации двухцепочечных разрывов (ДЦР) ДНК, который включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления рак включает одну или больше раковых клеток с пониженной или утраченной способностью к репарации ДЦР ДНК посредством ГР по сравнению с нормальными клетками. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки имеют фенотип с дефицитом BRCA1 или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки дефицитны по BRCA1 или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают лечение лица с гетерозиготной мутацией в гене, кодирующем компонент ГР-зависимого пути репарации ДЦР ДНК. В некоторых вариантах осуществления лицо является гетерозиготным по мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает лечение рака молочной железы, яичника, поджелудочной железы и/или предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака дополнительно включает применение ионизирующего излучения или химиотерапевтического средства.

Основная функция системы репарации некоплементарных пар оснований ДНК (MMR) заключается в устранении ошибочно спаренных пар оснований и инсерционно-делеционных петель, которые могут образовываться в ходе репликации ДНК. Инсерционно-делеционные петли возникают в результате вставок или потерь коротких повторов в микросателлитных последовательностях, также известных как микросателлитная нестабильность (МСН). Требуется по меньшей мере шесть различных белков MMR. Для распознавания некоплементарных пар белок MSH2 образует гетеродимер либо с MSH6, либо с MSH3, в зависимости от типа повреждения, подлежащего репарации (MSH6 требуется для коррекции ошибочно спаренных пар оснований, тогда как MSH3 и MSH6 могут способствовать коррекции инсерционно-делеционных петель). Гетеродимер MLH1 и PMS2 координирует взаимодействие между комплексом распознавания ошибочно спаренных пар оснований и другими белками, необходимыми для MMR. Эти дополнительные белки могут включать, по меньшей мере, экзонуклеазу 1 (EXO1), возможно, геликазу(ы), ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), одноцепочечный ДНК-связывающий белок (RPA) и ДНК-полимеразы δ и ϵ . Помимо PMS2, MLH1 может образовывать гетеродимеры с двумя дополнительными белками, MLH3 и

PMS1. Недавние наблюдения показывают, что PMS2 требуется для коррекции ошибочно спаренных пар оснований, при этом PMS2 и MLH3 способствуют коррекции инсерционно-делеционных петель. Известны дополнительные гомологи белков MMR человека, которые требуется для функций, отличных от MMR. Эти белки включают MSH4 и MSH5, которые необходимы для мейотической (и, возможно, митотической) рекомбинации, но предположительно не участвуют в MMR.

Гаметные мутации генов MMR человека вызывают предрасположенность к наследственному неполипозному раку толстой кишки (ННПРТК), одному из наиболее распространенных раковых синдромов у человека. Избыточная частота случаев рака толстой кишки и определенный спектр злокачественных опухолей вне толстой кишки, диагностируемых в раннем возрасте и передающихся по аутосомно-доминантному признаку, составляет клиническое определение синдрома МСН, характерный признак ННПРТК, встречается примерно в 15-25% sporadicческих случаев опухолей толстой и прямой кишки и других органов. Согласно международным критериям, высокая степень МСН (МСН-В) определяется как нестабильность в двух или больше из пяти локусов или от $\geq 30\%$ до 40% всех изученных микросателлитных локусов, тогда как нестабильность в меньшем числе локусов называется МСН-низкая (МСН-Н). МСН встречается в значительной доле (от 2% до 50% опухолей) среди форм не относящегося к ННПРТК рака (например, рака молочной железы, предстательной железы и легкого). На основании доли нестабильных маркеров в этих типах рака можно выделить категории МСС, МСН-Н и МСН-В, по аналогии с опухолями ННПРТК. В одном варианте осуществления предложен способ лечения рака, дефицитного по пути репарации некомплементарных пар оснований ДНК. В другом варианте осуществления предложен способ лечения рака, демонстрирующего микросателлитную нестабильность вследствие снижения или нарушения путей репарации ДНК. В другом варианте осуществления предложен способ лечения рака, демонстрирующего геномную нестабильность вследствие снижения или нарушения путей репарации ДНК.

В некоторых вариантах осуществления соединение или композиция, описанные в настоящем документе, могут применяться при получении лекарственного средства для лечения рака с дефицитом активности зависимой от гомологичной рекомбинации (ГР) репарации двухцепочечных разрывов (ДЦР) ДНК, или при лечении пациента, имеющего рак с дефицитом ГР-зависимой активности репарации ДЦР ДНК, которое включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции.

ГР-зависимый путь репарации ДЦР ДНК восстанавливает двухцепочечные разрывы (ДЦР) в ДНК посредством гомологичных механизмов с повторным образованием непрерывной спирали ДНК. Компоненты ГР-зависимого пути репарации ДЦР ДНК включают, без ограничения, 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 ГР-зависимом пути репарации ДЦР 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).

В некоторых вариантах осуществления рак с дефицитом ГР-зависимой репарации ДЦР ДНК, включает одну или больше раковых клеток, которые обладают сниженной или устраненной способностью к репарации ДЦР ДНК по этому пути, в сравнении с нормальными клетками, т.е. активность ГР-зависимого пути репарации ДЦР ДНК снижена или устранена в одной или больше раковых клетках.

В некоторых вариантах осуществления активность одного или более компонентов ГР-зависимого пути репарации ДЦР ДНК устраняют в одной или более раковых клетках лица, имеющего рак с дефицитом ГР-зависимой репарации ДЦР ДНК. Компоненты ГР-зависимого пути репарации ДЦР ДНК включают компоненты, перечисленные выше.

В некоторых вариантах осуществления раковые клетки имеют фенотип, дефицитный по BRCA1 и/или BRCA2, т.е. в раковых клетках активность BRCA1 и/или BRCA2 снижена или устранена. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки с таким фенотипом дефицитны по BRCA1 и/или BRCA2, т.е. в таких раковых клетках экспрессия и/или активность BRCA1 и/или BRCA2 снижена или устранена, например, в результате мутации или полиморфизма кодирующей нуклеиновой кислоты, или в результате амплификации, мутации или полиморфизма в гене, кодирующем 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 ассоциированы с раком молочной железы. Амплификация гена EMSY, который кодирует BRCA2-связывающий фактор, ассоциирована с раком молочной железы и яичника (Jasin M., *Oncogene*, 21(58), 8981-93 (2002); Tutt, et al, *Trends Mol. Med.*, 8(12), 571-6, (2002); и Radice, P. J., *Exp Clin Cancer Res.*, 21(3 Suppl), 9-12 (2002)).

Носители мутаций BRCA1 и/или BRCA2 также подвергаются повышенному риску рака яичников, предстательной железы и поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления лицо является гетерозиготным по одной или нескольким 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 BRCA2-связывающего фактора EMSY описано в публикации Hughes-Davies, et al., *Cell*, 115, 523-535.

В некоторых случаях мутации и полиморфизмы, связанные с раком, выявляются на уровне нуклеиновой кислоты при обнаружении присутствия вариантной последовательности нуклеиновой кислоты или на уровне белка при обнаружении

присутствия вариантного (т.е. мутантного или аллельного варианта) полипептида.

В некоторых вариантах осуществления предполагается, что соединения, описанные в настоящем документе, могут применяться у пациентов, у которых произошел рецидив или которые стали рефрактерными. Термин "рецидив" относится к заболеванию (или раку), которое появляется или снова растет после периода ремиссии. Термин "рефрактерный" используется для описания случаев, когда рак не отвечает на лечение, или когда ответ на лечение сохраняется не очень долго. Например, соединения в настоящем документе могут применяться для лечения рака у пациентов, которые ранее подвергались лечению с применением средств противоопухолевой терапии, описанных в настоящем документе, например, энзалутамида.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения вирусной инфекции у субъекта, у которого установлена необходимость в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически приемлемого количества соединения или композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения РНК-вируса энтеровируса 71 (возбудителя энтеровирусного везикулярного стоматита или синдрома рука-нога-рот), герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, ВИЧ-инфекции, вируса Эбола, вируса обезьян 40, парвовирусов, аденовирусов, герпесвирусов и других ДНК-вирусов.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут применяться для усиления эффектов иммунотерапии рака. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут применяться для стимуляции или ослабления иммунологических ответов вне раковой опухоли.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут применяться для предотвращения экспрессии воспалительных генов, ассоциированных с патогенами. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения инфекции *Staphylococcus aureus* у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения аутоиммунных нарушений, таких как волчанка, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения неврологического нарушения или нарушения развития, такого как синдром Ретта или синдром Ангельмана, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Композиции

Композиции, в том числе фармацевтические композиции, любого из соединений, подробно описанных в настоящем документе, включены в данное изобретение. Таким образом, в настоящем документе предложены фармацевтические композиции,

включающие соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут иметь форму, подходящую для перорального, трансбуккального, парентерального (например, внутривенной, внутримышечной, инфузионной или подкожной инъекции), назального, наружного или ректального введения, или форму, подходящую для введения путем ингаляции.

Соединение, описанное в настоящем документе, в одном аспекте может находиться в очищенной форме. Предложены композиции, включающие соединение, описанное в настоящем документе, или его соль, например, композиции по существу чистых соединений. В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая соединение, описанное в настоящем документе, или его соль, находится в по существу чистой форме. Если не указано иное, "по существу чистый" относится к композиции, которая содержит не больше 35% примесей, где примесь обозначает соединение, отличное от требуемого соединения, или его соль, которая составляет большую часть композиции. В одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит не больше 25% примесей. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит или не больше 20% примесей. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит или не больше 10% примесей. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит или не больше 5% примесей. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит или не больше 3% примесей. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит или не больше 1% примесей. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит или не больше 0,5% примесей.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции изготавливают любым способом, включающим применение одного или больше физиологически приемлемых носителей, включающих вспомогательные вещества и/или добавки, которые облегчают переработку активных соединений в фармацевтические композиции. В некоторых вариантах осуществления надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. В различных вариантах осуществления при необходимости используют любые методики, носители и вспомогательные вещества.

В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, которые включают соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый разбавитель(и), вспомогательное вещество(а) и/или носитель(и). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят в виде фармацевтических композиций, в которых соединения, описанные в настоящем документе, смешаны с другими активными ингредиентами, как при комбинированной терапии.

Фармацевтическая композиция при использовании в настоящем документе относится к смеси соединения, описанного в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие вещества, суспендирующие вещества, загустители и/или вспомогательные вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В некоторых вариантах осуществления практическая реализация способов лечения или применения, предложенных в настоящем документе, включает введение или применение фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления способы лечения, предложенные в настоящем документе, включают введение такой фармацевтической композиции млекопитающему, имеющему заболевание или состояние, подлежащее лечению. В одном варианте осуществления млекопитающим является человек. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество изменяется в широких пределах в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности применяемого соединения и других факторов. В различных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, применяются отдельно или в комбинации с одним или больше терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, изготовлены для внутривенных инъекций. В некоторых аспектах составы для внутривенных инъекций, предложенные в настоящем документе, изготавливают в виде водных растворов и, в некоторых вариантах осуществления, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, изготавливают для введения через слизистую оболочку. В некоторых аспектах составы для чресслизистого введения включают пенетранты, подходящие для барьера, который требуется преодолеть. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, изготавливают для других парентеральных инъекций, при этом подходящие составы включают водные или неводные растворы и, в одном варианте осуществления, с физиологически совместимыми буферами или вспомогательными веществами.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, изготовлены для перорального введения. В некоторых аспектах составы для перорального введения, предложенные в настоящем документе, включают соединения, описанные в настоящем документе, которые включены в составы с фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. Такие носители позволяют изготавливать составы соединений, описанных в настоящем документе, в виде таблеток, порошков, пилюль, драже, капсул, жидкостей,

гелей, сиропов, настоек, суспензий и т.п. для приема внутрь пациентом, подлежащим лечению.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции для перорального применения получают путем смешивания одного или больше твердых вспомогательных веществ с одним или больше соединениями, описанными в настоящем документе, необязательно с измельчением полученной смеси и обработкой смеси гранул после добавления, при желании, подходящих добавок для получения ядра таблеток или драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, в частности, наполнители, такие как сахара, в том числе 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, натрия карбоксиметилцеллюлоза; или другие, такие как: поливинилпирролидон (ПВП или повидон) или фосфат кальция. При необходимости необязательно добавляют разрыхляющие вещества, такие как поперечно-сшитую кроскармеллозу натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, изготовленная в виде ядер драже с подходящими оболочками. В некоторых вариантах осуществления для формирования подходящего покрытия используются концентрированные растворы сахара, которые необязательно содержат гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В некоторых вариантах осуществления в таблетки, драже и/или их покрытия добавляют красители и/или пигменты, например, для идентификации или описания различных комбинаций доз активного соединения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, которые применяют перорально, включают твердые закрывающиеся капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметично закрытые капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. В некоторых вариантах осуществления твердые закрывающиеся 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 некоторых вариантах осуществления в мягких капсулах активные соединения растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, необязательно добавляют стабилизаторы. В некоторых вариантах осуществления составы для перорального введения находятся в дозах, подходящих для такого введения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, изготовлены для трансбуккального или подъязычного введения. В некоторых вариантах осуществления композиции для

трансбуккального или подъязычного введения имеют форму таблеток, пастилок для рассасывания или гелей, изготовленных стандартным способом. В некоторых вариантах осуществления парентеральные инъекции включают болюсную инъекцию или непрерывную инфузию. В некоторых вариантах осуществления составы для инъекций представлены в виде единичной лекарственной формы, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, с добавкой консерванта. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, находится в форме, подходящей для парентеральной инъекции, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных несущих средах и необязательно содержит добавки для получения составов, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие вещества. Фармацевтические составы для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. В некоторых вариантах осуществления суспензии активных соединений изготавливают в виде соответствующих 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 некоторых вариантах осуществления водные суспензии для инъекций содержат вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензии также содержат подходящие стабилизаторы или вещества, которые повышают растворимость соединений, что позволяет получать высококонцентрированные растворы. В альтернативных вариантах осуществления активный ингредиент находится в форме порошка для разведения подходящей несущей средой, например стерильной апиrogenной водой, перед применением.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят наружно. В конкретных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, включают в составы различных композиций для наружного применения, такие как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, пропитанные тампоны, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические соединения необязательно содержат солюбилизаторы, стабилизаторы, вещества, повышающие тоничность, буферы и/или консерванты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, изготовлены для чрескожного введения соединений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления для введения таких композиций используются устройства для трансдермальной доставки и пластыри для трансдермальной доставки. В некоторых вариантах осуществления композиции представляют собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или адгезивном веществе. К таким пластырям относятся пластыри, предназначенные для непрерывной, импульсной доставки фармацевтических средств или доставки по требованию. В некоторых вариантах

осуществления трансдермальную доставку соединений, описанных в настоящем документе, осуществляют с помощью ионтофорезных пластырей и т.п. В некоторых вариантах осуществления скорость всасывания замедлена за счет использования мембран, регулирующих скорость, или заключения соединения в полимерной матрице или геле. Напротив, для ускорения всасывания необязательно используются усилители абсорбции. Усилитель абсорбции и носитель включают абсорбируемые фармацевтически приемлемые растворители, которые способствуют прохождению соединения через кожу. Например, трансдермальные устройства имеют форму повязки, включающей поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно мембрану, регулируемую скорость, для доставки соединения в кожу реципиента с контролируемой и заданной скоростью в течение длительного периода времени и средства для закрепления устройства на коже.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, изготовлены для введения путем ингаляции. В некоторых вариантах осуществления в таких фармацевтических композициях, изготовленных для ингаляции, соединения, описанные в настоящем документе, находятся в форме аэрозоля, распыляемой жидкости или порошка. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, удобно доставлять в форме аэрозольного спрея из баллонов под давлением или небулайзера при использовании подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В некоторых аспектах аэрозоля под давлением единица дозы определяется благодаря присутствию клапана для подачи дозированного количества. В некоторых вариантах осуществления изготавливают капсулы и картриджи, такие как, только в качестве примера, желатиновые, предназначенные для использования в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие порошковую смесь соединения, описанного в настоящем документе, и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, включены в состав композиций для ректального введения, таких как микроклизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, гелевые суппозитории или удерживаемые клизмы. В некоторых вариантах осуществления ректальные композиции необязательно содержат обычные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, ПЭГ и т.п. В некоторых суппозиторных формах композиций сначала расплавляют легкоплавкий воск, такой как, без ограничения, смесь глицеридов жирных кислот, необязательно в комбинации с маслом какао.

В различных вариантах осуществления, представленных в настоящем документе, фармацевтические композиции изготавливают стандартным способом при использовании одного или больше физиологически приемлемых носителей, включающих вспомогательные вещества и добавки, которые облегчают переработку активных

соединений в фармацевтически приемлемые препараты. В некоторых вариантах осуществления надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. В различных вариантах осуществления при необходимости используют любые методики, носители и вспомогательные вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, включающие соединение, описанное в настоящем документе, производят стандартным способом, таким как, только в качестве примера, обычные процессы смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, заключение или прессования.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции включают по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество и соединение, описанное в настоящем документе, описанное в настоящем документе как активный ингредиент, в форме свободной кислоты или свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, описанные в настоящем документе способы и фармацевтические композиции включают применение N-оксидов, кристаллических форм (также известных как полиморфные модификации), а также активных метаболитов этих соединений, обладающих аналогичным типом активности. В некоторых ситуациях соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в настоящем документе. Кроме того, в настоящий документ включены сольватированные и несольватированные формы соединений, описанных в настоящем документе. Сольватированные соединения включают соединения, которые сольватированы фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются раскрытыми в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают другие лекарственные или фармацевтические средства, носители, адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие вещества, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. В дополнительных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, также содержат другие терапевтически полезные вещества.

Способы приготовления композиций, содержащих соединения, описанные в настоящем документе, включают приготовление соединений с одним или больше инертными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или носителями с получением твердого, полутвердого вещества или жидкости. Твердые композиции включают, без ограничения, порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых растворено соединение, эмульсии, включающие соединение, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы или наночастицы, включающие соединение, раскрытое в настоящем документе. Полутвердые композиции включают, без ограничения, гели, суспензии и кремы. В различных вариантах осуществления композиции находятся в жидких растворах или

суспензиях, твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед применением, или в виде эмульсий. Эти композиции необязательно содержат небольшие количества нетоксичных вспомогательных добавок, таких как смачивающие или эмульгирующие вещества, буферные вещества для регуляции рН и т.д.

В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая соединение, описанное в настоящем документе, имеет форму жидкости, в которой вещества присутствуют в растворе и/или в суспензии. В некоторых вариантах осуществления, если композицию вводят в виде раствора или суспензии, первая часть вещества присутствует в растворе, а вторая часть вещества присутствует в форме частиц, в суспензии в жидкой матрице. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция включает состав в виде геля. В других вариантах осуществления жидкая композиция является водной.

Подходящая водная суспензия необязательно содержит один или более полимеров в качестве суспендирующих веществ. Подходящие полимеры включают водорастворимые полимеры, такие как целлюлозные полимеры, например гидроксипропилметилцеллюлозу, и нерастворимые в воде полимеры, такие как сшитые карбоксилсодержащие полимеры. Подходящие композиции необязательно включают мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера акриловой кислоты), полиметилметакрилата, полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

Подходящие композиции необязательно включают солюбилизующие вещества для улучшения растворимости соединения, описанного в настоящем документе. Термин "солюбилизующее вещество" обычно включает вещества, которые вызывают образование мицеллярного раствора или истинного раствора вещества. Солюбилизующие вещества включают некоторые приемлемые неионогенные поверхностно-активные вещества, например полисорбат 80, и офтальмологически приемлемые гликоли, полигликоли, например полиэтиленгликоль 400, и простые эфиры гликолей.

Подходящие композиции необязательно включают одно или больше веществ, регулирующих рН, или буферных веществ, в том числе кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидрокси метиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат 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 больше солей в количестве, необходимом для приведения осмоляльности композиции в приемлемый диапазон. Такие соли включают соли, содержащие катионы натрия, калия или аммония и хлоридный, цитратный, аскорбатный, боратный, фосфатный, бикарбонатный, сульфатный, тиосульфатный или бисульфитный анионы; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Некоторые подходящие композиции необязательно включают один или больше консервантов для подавления микробной активности. Подходящие консерванты включают ртутьсодержащие вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

Некоторые подходящие композиции необязательно включают одно или более поверхностно-активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества включают полиэтоксилированные глицериды жирных кислот и растительные масла, например, полиоксиэтилен (60) гидрогенизированное касторовое масло; а также алкиловые эфиры полиоксиэтилена и алкилфениловые эфиры, например, октоксинол 10, октоксинол 40.

Некоторые полезные композиции необязательно включают один или больше антиоксидантов для повышения химической стабильности, когда это требуется. Подходящие антиоксиданты включают, например, аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

В некоторых вариантах осуществления водные суспензионные композиции упаковывают в однодозовые контейнеры без возможности повторного закрывания. В альтернативных вариантах осуществления используются многодозовые повторно закрываемые контейнеры, и в таком случае в композицию обычно включают консервант.

В различных вариантах осуществления используется любая система доставки гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются примерами средств доставки или носителей гидрофобных лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления используются определенные органические растворители, такие как N-метилпирролидон. В некоторых вариантах осуществления соединения доставляют с использованием системы пролонгированного высвобождения, такой как полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих терапевтическое средство. В вариантах осуществления настоящего изобретения используются различные материалы с пролонгированным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления капсулы с пролонгированным высвобождением высвобождают соединения в течение периода от нескольких недель до более 100 дней. В некоторых вариантах осуществления, в зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента, используются дополнительные стратегии стабилизации белка.

В некоторых вариантах осуществления составы или композиции, описанные в настоящем документе, содержат и/или необязательно включают антиоксиданты, хелатообразователи, тиолсодержащие соединения и другие обычные стабилизирующие вещества. Примеры таких стабилизирующих веществ включают, без ограничения: (a) от приблизительно 0,5% до приблизительно 2% в/об глицерина, (b) от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% в/об метионина, (c) от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% в/об монотиоглицерина, (d) от приблизительно 1 мМ до приблизительно 10 мМ ЭДТА, (e) от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% в/об аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003%

до приблизительно 0,02% в/об полисорбата 80, (g) от 0,001% до приблизительно 0,05% в/об полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) декстрансульфат, (k) циклодекстрины, (l) пентозанполисульфат и другие гепариноиды, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

Схемы применения и лечения

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение(я), описанные в настоящем документе, вводят с целью профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления количества, эффективные для такого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья, веса пациента и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. В некоторых случаях считается целесообразным, чтобы лицо, осуществляющее уход, определяло такие терапевтически эффективные количества путем рутинных экспериментов (включающих, без ограничения, клиническое исследование с повышением дозы).

В некоторых профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, восприимчивому или иным образом подверженному риску конкретного заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления введенное количество определяют как "профилактически эффективное количество или дозу". В некоторых вариантах такого применения точные количества вводимого соединения зависят от состояния здоровья, веса пациента и т.п. В некоторых вариантах осуществления считается целесообразным, чтобы лицо, осуществляющее уход, определяло такие профилактически эффективные количества посредством рутинных экспериментов (например, клинического исследования с повышением дозы). В некоторых вариантах осуществления, при применении у пациента, эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача.

В некоторых случаях состояние пациента не улучшается или значительно не улучшается после введения соединения или композиции, описанных в настоящем документе, и, по усмотрению врача, введение соединений необязательно проводят долгосрочно, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, с целью уменьшения или иного контроля, или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

В некоторых случаях, когда состояние пациента улучшается или значительно не улучшается, по усмотрению врача введение соединений необязательно проводят непрерывно; в альтернативе дозу вводимого лекарственного средства необязательно временно уменьшают или временно приостанавливают введение на некоторое время (т.е.

"лекарственные каникулы"). В некоторых вариантах осуществления продолжительность перерыва в приеме препарата варьирует от 2 дней до 1 года, включая, исключительно 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 на время лекарственных каникул включает снижение от приблизительно 10% до приблизительно 100%, включая, только в качестве примера, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%.

В некоторых вариантах осуществления после наступления улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. В некоторых вариантах осуществления дозировку, например, поддерживающей дозы, и/или частоту введения снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение течения заболевания, нарушения или состояния. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления пациентам необязательно назначают периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

В некоторых вариантах осуществления количество данного средства, соответствующее эффективному количеству, изменяется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, идентифицирующие характеристики (например, вес) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении. Тем не менее, в некоторых вариантах осуществления эффективное количество определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами в конкретном случае, включающими, например, конкретное вводимое средство, путь введения, состояние, подлежащее лечению, а также субъекта или реципиента, подвергаемых лечению. Однако в некоторых вариантах осуществления дозы, применяемые для лечения взрослого человека, находятся в диапазоне от приблизительно 0,02 до приблизительно 5000 мг в день, в конкретном варианте осуществления - от приблизительно 1 до приблизительно 1500 мг в день. В различных вариантах осуществления требуемая доза удобно представлена в виде однократной дозы или в виде отдельных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, как две, три, четыре или больше субдоз в день.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, находятся в стандартной лекарственной форме, подходящей для однократного введения точных доз. В некоторых случаях в единичной лекарственной форме состав разделен на единичные дозы, содержащие соответствующие количества одного или более соединений. В некоторых вариантах осуществления 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 осуществления водные суспензионные композиции упакованы в однодозовые контейнеры без возможности повторного закрытия. В альтернативных вариантах осуществления используются многодозовые повторно закрываемые контейнеры, и в этом случае в композицию обычно включают консервант. Исключительно в качестве примера, составы для парентеральных инъекций в некоторых вариантах осуществления представлены в стандартной лекарственной форме, которая включает, без ограничения, ампулы или многодозовые контейнеры с добавкой консерванта.

В некоторых вариантах осуществления суточные дозы, подходящие для описанных в настоящем документе соединений, составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления указанная суточная доза для более крупных субъектов, включая, без ограничения, людей, находится в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг, которую удобно вводить в отдельных дозах, в том числе, без ограничения, до четырех раз в день или в форме пролонгированного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления подходящие единичные лекарственные формы для перорального введения включают от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг активного ингредиента. Вышеуказанные диапазоны являются лишь иллюстративными, поскольку количество переменных, связанных с индивидуальной схемой лечения, достаточно велико, и значительные отклонения от таких рекомендуемых значений не являются редкими. В некоторых вариантах осуществления дозы изменяются в зависимости от ряда переменных, без ограничения активностью используемого соединения, заболеванием или состоянием, подлежащим лечению, способом введения, потребностями отдельного субъекта, тяжестью заболевания или состояния, подлежащего лечению, и решения практикующего специалиста.

В некоторых вариантах осуществления токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая, без ограничения, определение LD_{50} (дозы, летальной для 50% популяции) и ED_{50} (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим действием представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение между LD_{50} и ED_{50} . В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединения, демонстрирующие высокие терапевтические индексы. В некоторых вариантах осуществления данные, полученные в результате анализов на клеточных культурах и в исследованиях на животных, используются при определении диапазона доз для применения у человека. В конкретных вариантах осуществления доза таких соединений находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах осуществления доза варьирует в таком диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединения демонстрируют

повышенную аффинность к ядерной мишени, повышенную эффективность или повышенный терапевтический индекс по сравнению с немодифицированной ядерной полезной нагрузкой, из которой такое соединение было получено. В некоторых вариантах осуществления такая высокая аффинность, эффективность или терапевтический индекс могут обеспечивать такие преимущества, как возможность введения более низких доз, и, таким образом, снижение потенциальной токсичности, улучшение терапевтического индекса и снижение общей стоимости терапии. В некоторых вариантах осуществления суточные дозы, подходящие для введения соединений, описанных в настоящем документе, составляют меньше чем 100% от рекомендуемой суточной дозы немодифицированной ядерной полезной нагрузки или меньше чем приблизительно 90%, или меньше чем приблизительно 80%, или меньше чем приблизительно 70%, или меньше чем приблизительно 60%, или меньше чем приблизительно 50%, или меньше чем приблизительно 40%, или от приблизительно 20% до приблизительно 90%, или от приблизительно 30% до приблизительно 90%, или от приблизительно 40% до приблизительно 90%, или от приблизительно 50% до приблизительно 90%, или от приблизительно 60% до приблизительно 90%, или от приблизительно 70% до приблизительно 90%, или от приблизительно 20% до приблизительно 80%, или от приблизительно 30% до приблизительно 80%, или от приблизительно 40% до приблизительно 80%, или от приблизительно 50% до приблизительно 80%, или от приблизительно 60% до приблизительно 80%, или от приблизительно 70% до приблизительно 80%, или от приблизительно 20% до приблизительно 70%, или от приблизительно 30% до приблизительно 70%, или от приблизительно 40% до приблизительно 70%, или от приблизительно 50% до приблизительно 70%, или от приблизительно 60% до приблизительно 70% от рекомендуемой суточной дозы немодифицированной ядерной полезной нагрузки.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, применяются при получении или производстве лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний, опосредованных ингибитором топоизомеразы, где ингибирование одной или более топоизомераз улучшает течение заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления способ лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включает введение фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его 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

Соединения, описанные в настоящем документе, также могут применяться в комбинации с другими активными ингредиентами. Такие комбинации подбирают на основе состояния, подлежащего лечению, перекрестной реактивности ингредиентов и фармако-

свойств комбинации. В одном варианте осуществления изобретения предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с другим средством или методом терапии, например, другим противоопухолевым средством. Например, при лечении рака композиции можно комбинировать с другими противоопухолевыми соединениями (такими как паклитаксел или рапамицин).

Также можно комбинировать соединение согласно изобретению с одним или больше другими активными ингредиентами в единой лекарственной форме для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированную терапию можно вводить одновременно или последовательно. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введения.

Комбинированная терапия может обеспечивать "синергию" и "синергический", т.е. эффект, достигаемый при совместном использовании активных ингредиентов, превышает сумму эффектов, которые возникают в результате отдельного применения соединений. Синергический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты: (1) включают в один состав и вводят или доставляют одновременно в комбинированном составе; (2) доставляют поочередно или параллельно в виде отдельных составов; или (3) по каким-либо другой схеме. При доставке в поочередной терапии синергический эффект может быть достигнут при последовательном введении или доставке соединений, например в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах или при разных инъекциях в отдельных шприцах. Как правило, во время поочередной терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, т.е. поочередно, тогда как при комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят вместе. Синергический противоопухолевый эффект означает противоопухолевый эффект, который превышает прогнозируемые полностью аддитивные эффекты отдельных соединений комбинации.

Введение пациенту соединений и композиций согласно настоящему изобретению будет осуществляться в соответствии с общими протоколами введения химиотерапевтических средств, принимая во внимание токсичность, если таковая присутствует. Ожидается, что курсы лечения будут повторяться по мере необходимости. Также предполагается, что различные стандартные терапии или вспомогательные терапии рака, а также хирургическое вмешательство могут применяться в комбинации с описанным действующим веществом(ами). Такие терапии включают, без ограничения, химиотерапию, лучевую терапию, иммунотерапию, генную терапию и хирургическое вмешательство.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем документе, в комбинации с ионизирующим излучением или одним или больше химиотерапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят одновременно с ионизирующим излучением или одним или больше химиотерапевтическими средствами. В других вариантах

осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят последовательно с ионизирующим излучением или одним или больше химиотерапевтическими средствами.

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

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения рака, который включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем документе, в комбинации с ионизирующим излучением. В некоторых вариантах осуществления радиацию вводят в дозе меньше чем приблизительно 2,5 Гр в день или приблизительно 2,0 Гр в день, или приблизительно 1,8 Гр в день, или приблизительно 1,6 Гр в день, или приблизительно 1,4 Гр в день, или приблизительно 1,2 Гр в сутки. В некоторых вариантах осуществления дозу меньше чем приблизительно 2,5 Гр или приблизительно 2,0 Гр, или приблизительно 1,8 Гр, или приблизительно 1,6 Гр, или приблизительно 1,4 Гр, или приблизительно 1,2 Гр вводят приблизительно 5 раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления радиацию вводят в дозе меньше чем приблизительно 2,5 Гр в день или приблизительно 2,0 Гр в день, или приблизительно 1,8 Гр в день, или приблизительно 1,6 Гр в день, или приблизительно 1,4 Гр в день, или приблизительно 1,2 Гр в день. В некоторых вариантах осуществления дозу меньше чем приблизительно 2,5 Гр или приблизительно 2,0 Гр, или приблизительно 1,8 Гр, или приблизительно 1,6 Гр, или приблизительно 1,4 Гр, или приблизительно 1,2 Гр вводят приблизительно 6 раз в неделю. Предполагается, что при введении радиации в комбинации с соединением или композицией, описанными в настоящем документе, может быть достигнута простат-специфическая химическая простатэктомия, с одновременным исключением нежелательных побочных эффектов, таких как импотенция и недержание мочи при хирургической простатэктомии вследствие разрушения сосудов и нервов.

Терапии рака также могут включать различные комбинированные терапии, включая как химические, так и лучевые методы лечения. Комбинированная химиотерапия включает применение химиотерапевтических средств, таких как цисплатин, эпопозид, иринотекан, камптосар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, таксотер, тамоксифен, 5-фторурацил, метоктрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, ИРЕССА® (гефитиниб), ТАРЦЕВА® (эрлотиниба гидрохлорид), антитела к EGFR, ГЛИВЕК® (иматиниб), интрон, ага-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман,

триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, доксорубицин, дактиномицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид, 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизолон, флуоксиместерон, дромастанолон пропионат, тестолактон, мегестрола ацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестэрон, аминоклутетимид, эстрамустин, медроксипрогестерона ацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбин, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин, гексаметилмеламин, Авастин, герцептин, Бексар, Велкейд, Зевалин, Трисенокс, Кселода, Винорелбин, Порфирмер, Эрбитукс[®] (цетуксимаб), липосомный, Тиотепа, Альтретамин, Мелфалан, Трастузумаб, Лерозол, Фулвестрант, Эксеместан, Ифосфомид, Ритуксимаб, С225, Кэмпас, карбоплатин, прокарбазин, мехлоретамин, циклофосфамид, камптотецин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, нитрозомочевина, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин, пликомицин, митомицин, этопозид (VP 16), тамоксифен, ралоксифен, средства, связывающие эстрогеновые рецепторы, паклитаксел, гемцитабин, навельбин, ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, трансплатин, 5-фторурацил, винкристин, винбластин и метотрексат, или любой аналог или производный вариант вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с ингибитором CDK (например, ингибитором CDK2, CDK4, CDK6 или ингибитором CDK 4/6).

Другие факторы, вызывающие повреждение ДНК, такие как лучевая терапия, широко используются, включая так называемое гамма-излучение, рентгеновское излучение и/или направленную доставку радиоизотопов в опухолевые клетки. Также рассматриваются другие формы ДНК-повреждающих факторов, такие как микроволны и УФ-излучение. Скорее всего, все эти факторы вызывают широкий спектр повреждений ДНК, предшественников ДНК, нарушения репликации и репарации ДНК, а также сборки и поддержания хромосом. Диапазон доз для рентгеновского излучения варьирует от суточных доз 50-200 рентген в течение длительных периодов времени (например, от 3 до 4 недель) до разовых доз от 2000 до 6000 рентген. Диапазоны доз радиоизотопов изменяются в широких пределах и зависят от периода полураспада изотопа, силы и типа испускаемого излучения, а также поглощения неопластическими клетками. Термины "подвергнутая контакту" и "подвергнутая воздействию" применительно к клетке используются в настоящем документе для описания процесса, посредством которого терапевтическая конструкция и химиотерапевтическое или радиотерапевтическое средство доставляется в клетку-мишень или помещается в непосредственной близости от клетки-мишени. Для достижения уничтожения или стазиса клетки оба средства доставляются в клетку в

комбинированном количестве, эффективном для уничтожения клетки или блокирования ее деления.

Иммунотерапевтические средства, как правило, основаны на применении иммунных эффекторных клеток и молекул для направленного воздействия и уничтожения раковых клеток. Иммунным эффектором может быть, например, антитело, специфичное к некоему маркеру на поверхности опухолевой клетки. Антитело в отдельности может служить в качестве эффектора терапии или может привлекать другие клетки, которые фактически вызовут уничтожение клетки. Антитело также может быть конъюгировано с лекарственным средством или токсином (химиотерапевтическим средством, радионуклеотидом, А-цепью рицина, холерным токсином, коклюшным токсином и т.д.) и может служить просто в качестве направляющего средства. В альтернативе эффектор может представлять собой лимфоцит, несущий поверхностную молекулу, которая непосредственно или опосредованно взаимодействует с опухолевой клеткой-мишенью. Различные эффекторные клетки включают цитотоксические Т-клетки и НК-клетки.

Таким образом, иммунотерапия может применяться как часть комбинированной терапии в сочетании с генотерапией. Общий подход к комбинированной терапии обсуждается ниже. Как правило, опухолевая клетка должна нести некоторый маркер, который пригоден для таргетинга, т.е. не присутствует на большинстве других клеток. Существует множество опухолевых маркеров, и любой из них может быть подходящим для таргетинга в контексте настоящего изобретения. Обычные опухолевые маркеры включают раково-эмбриональный антиген, простатический специфический антиген, антиген, ассоциированный с опухолью мочевого пузыря, фетальный антиген, тирозиназу (p97), gp68, TAG-72, HMFG, сиалированный антиген Льюис, MucA, MucB, PLAP, эстрогеновый рецептор, рецептор ламинина, erb B и p155.

В еще одном варианте вторичное лечение представляет собой вторичную генную терапию, при которой терапевтический полинуклеотид вводят до, после или одновременно с первым химиотерапевтическим средством. Доставка химиотерапевтического средства в сочетании с вектором, кодирующим продукт гена, будет оказывать комбинированное антигиперпролиферативное действие на ткани-мишени.

Примерно 60% больных раком подвергаются хирургическому вмешательству того или иного типа, которое включает профилактические, диагностические или стадирующие, лечебные и паллиативные хирургические вмешательства. Лечебная хирургия представляет собой лечение рака, которое может использоваться в сочетании с другими терапиями, такими как лечение согласно настоящему изобретению, химиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия, генотерапия, иммунотерапия и/или альтернативные терапии. 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. Помимо резекции опухоли, лечение хирургическими методами включает лазерную хирургию, криохиргию, электрохиргию и микроскопически контролируемую хирургию (операцию по Моссу). Кроме того,

предполагается, что настоящее изобретение может применяться в сочетании с удалением поверхностных раковых опухолей, предраковых заболеваний или случайных количеств нормальной ткани.

Введение соединения или композиции, как описано в настоящем документе, может предшествовать или следовать после другого противоопухолевого средства или лечения с интервалами от минут до недель. В вариантах осуществления, где другое противоопухолевое средство и экспрессионную конструкцию применяют отдельно, обычно нужно гарантировать, что между моментами каждой доставки не пройдет значительное время, чтобы средство и экспрессионная конструкция сохраняли способность оказывать преимущественно комбинированное воздействие на клетку. Например, в таких случаях предполагается, что клетку, ткань или организм можно подвергать контакту с двумя, тремя, четырьмя или более методами воздействия по существу одновременно (т.е. в течение меньше чем приблизительно одной минуты) с действующим веществом(ами). В других аспектах одно или более средств можно вводить в течение от приблизительно 1 минуты, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 60 минут, приблизительно 2 часов, приблизительно 3 часов, приблизительно 4 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 9 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 15 часов, приблизительно 18 часов, приблизительно 21 часа, приблизительно 24 часов, приблизительно 28 часов, приблизительно 31 часа, приблизительно 35 часов, приблизительно 38 часов, приблизительно 42 часов, приблизительно 45 часов до приблизительно 48 часов или более до и/или после введения действующего вещества (веществ). В некоторых других вариантах осуществления средство можно вводить в течение от приблизительно 1 дня, приблизительно 2 дней, приблизительно 3 дней, приблизительно 4 дней, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней, приблизительно 8 дней, приблизительно 9 дней, приблизительно 12 дней, приблизительно 15 дней, приблизительно 16 дней, приблизительно 18 дней, приблизительно 20 дней, до приблизительно 21 дня до и/или после введения действующего вещества (веществ). Однако в некоторых ситуациях может потребоваться значительно продлить период лечения, если между соответствующими введениями проходит несколько недель (например, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 6 или приблизительно 8 недель или больше).

Наборы

Предложены наборы для применения с целью достижения противоопухолевого эффекта, содержащие соединение или композицию, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления набор включает единичную дозу соединения или композиции, описанных в настоящем документе, и инструкции по их введению. В некоторых аспектах набор дополнительно включает второе лекарственное средство, подходящее для противоопухолевой терапии, или инструкции по совместному введению дополнительной противоопухолевой терапии (такой как лучевая или генная терапия). В

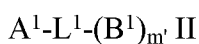
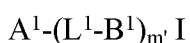
другом аспекте наборы для применения с целью достижения противоопухолевого эффекта включают низкую дозу (например, меньше чем приблизительно 500 мг/день или меньше чем приблизительно 400 мг/день, или меньше чем приблизительно 300 мг/день, или меньше чем приблизительно 200 мг/день) соединения или композиции, описанных в настоящем документе, и второе лекарственное средство, подходящее для противоопухолевой терапии. В еще одном варианте наборы для применения с целью достижения противоопухолевого эффекта включают высокую дозу (например, больше чем приблизительно 500 мг/день) соединения или композиции, как описано в настоящем документе, и второе лекарственное средство, подходящее для противоопухолевой терапии.

Способы производства лекарственного средства

В следующем аспекте изобретения предложено применение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства. В частности, предложено производство лекарственного средства для применения при лечении рака или заболеваний или состояний, которые могут быть опосредованы, по меньшей мере частично, блокированием репарации ДНК и/или активации транскрипции, например, посредством ингибирования одной или более топоизомераз. Кроме того, также предусмотрены фармацевтические композиции соединения, описанного в настоящем документе, для применения при производстве лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, которые могут быть опосредованы, по меньшей мере частично, посредством ингибирования одной или более топоизомераз.

Пронумерованные варианты осуществления

Вариант осуществления 1: Соединение Формулы I, II или III, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

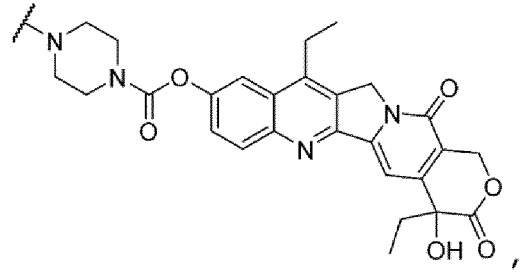
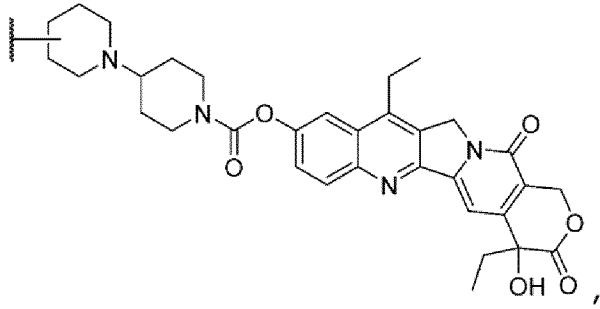
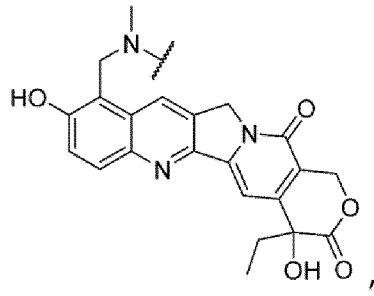
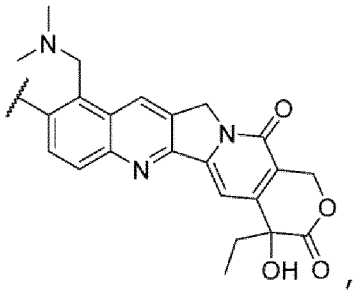
A^1 представляет собой ингибитор топоизомеразы или его аналог;

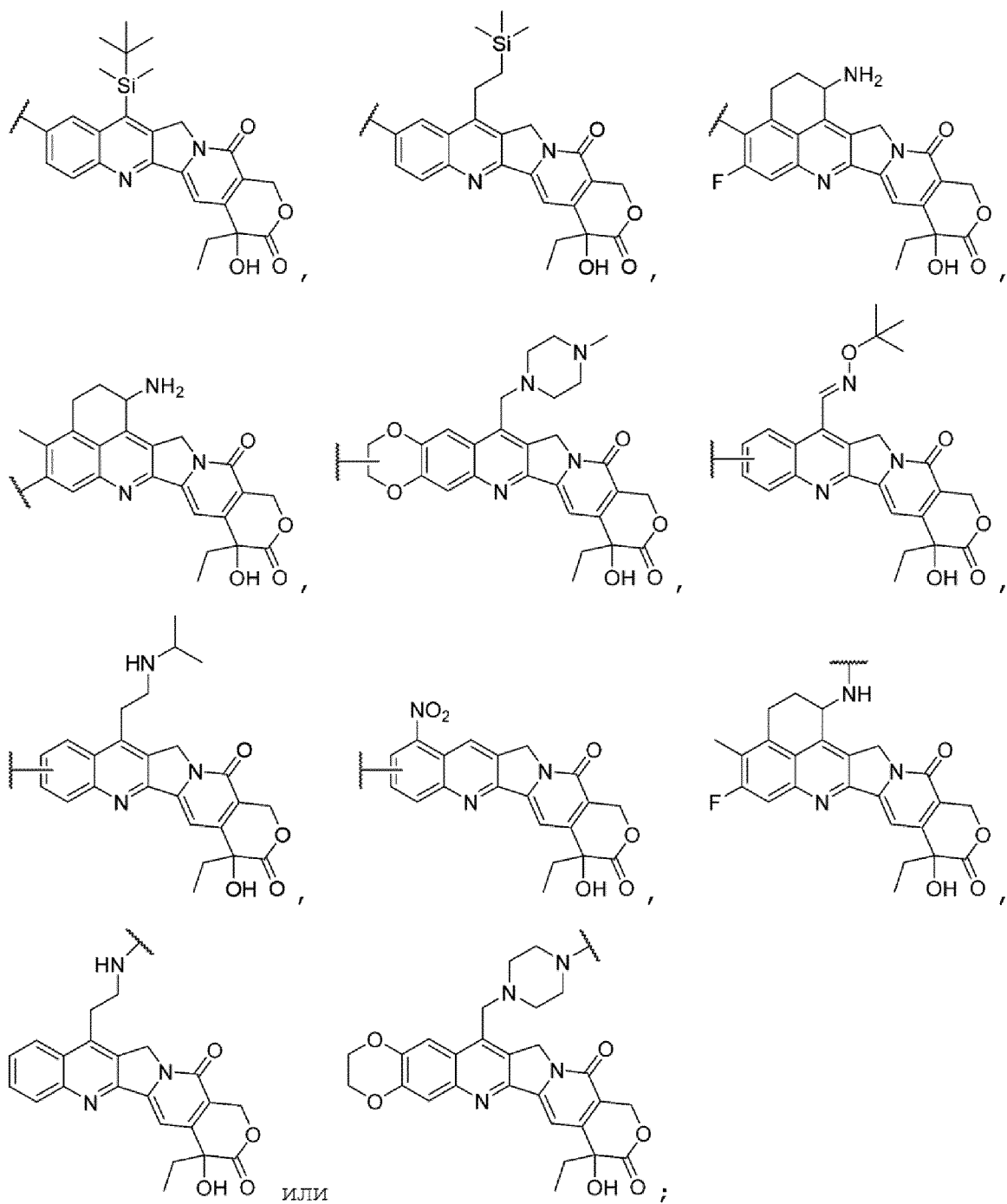
m' равно 1, 2 или 3;

каждый B^1 независимо представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор; и

L^1 представляет собой соединяющий фрагмент.

Вариант осуществления 2: Соединение согласно варианту осуществления 1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где A^1 выбран из:

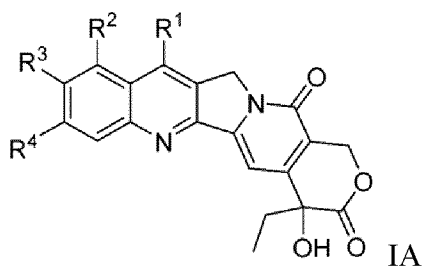




где волнистая линия обозначает положение присоединения к $-L^1-B^1$.

Вариант осуществления 3: Соединение согласно варианту осуществления 1 или 2, где m^1 равно 1.

Вариант осуществления 4: Соединение Формулы IA или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}C(=O)R^{16}$, $-NR^{15}C(=O)OR^{16}$, $-S(=O)_{1-2}R^{15}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}S(=O)_{1-2}R^{16}$, $-Si(R^{15})_3$ или $-C=NOR^{15}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо необязательно замещен одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-SF_5$, $-NR^{17}R^{18}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{17}$, $-C(=O)OR^{17}$, $-OC(=O)OR^{17}$, $-OC(=O)R^{17}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-S(=O)_{1-2}R^{17}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}S(=O)_{1-2}R^{18}$, $-NR^{17}S(=O)_{1-2}NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)OR^{18}$, $-Si(R^{17})_3$ или $-C=NOR^{17}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{10} независимо необязательно замещен одним или больше галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амино, если позволяет валентность; и

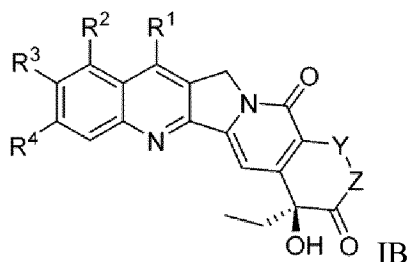
каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амино, если позволяет валентность; или R^{15} и R^{16} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амино; и

каждый R^{17} и R^{18} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или

C_{3-12} циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклический, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином;

где один или больше атомов (например, водород, метил, гидроксильный и т.д.) заменены прямой ковалентной связью по меньшей мере с одним эпитопом(амином), направляющим на ядерный рецептор, необязательно через соединяющий фрагмент (например, $-L^1-B^1$), как определено в настоящем документе.

Вариант осуществления 5: Соединение Формулы IV или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где:

R^1 представляет собой водород или $-L^1-B^1$;

R^2 представляет собой водород, NH_2 , NO_2 или $-L^1-B^1$;

R^3 представляет собой водород, галоген, метил, метокси или $-L^1-B^1$;

R^4 представляет собой водород, галоген, метил или метокси; или

R^3 и R^4 вместе образуют $-O-CH_2-O-$ или $-O-CH_2CH_2-O-$;

Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и

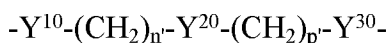
Z представляет собой связь или O .

Вариант осуществления 6: Соединение согласно варианту осуществления 5, где только один из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой $-L^1-B^1$.

Вариант осуществления 7: Соединение согласно варианту осуществления 5, где R^2 представляет собой $-L^1-B^1$.

Вариант осуществления 8: Соединение согласно варианту осуществления 5, где R^3 представляет собой $-L^1-B^1$.

Вариант осуществления 9: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где L^1 имеет формулу:



где каждый из Y^{10} , Y^{20} и Y^{30} независимо представляет собой связь, необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный гетероалкилен, необязательно замещенный арилен, необязательно замещенный гетероарилен, необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный гетероциклический, $-CR^{110}R^{120}-$, $-NR^{110}-$, $-O-$, $-S(O)_0-$, $-NR^{110}C(O)-$, $-C(O)NR^{110}-$, $-NR^{110}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{110}-$, $-CR^{120}=N-NR^{110}-$, $-NR^{110}-N=CR^{120}-$ или $-C(O)-$;

каждый R^{110} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{120} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

каждое n' и p' независимо равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

Вариант осуществления 10: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где L^1 включает небiorасщепляемый фрагмент.

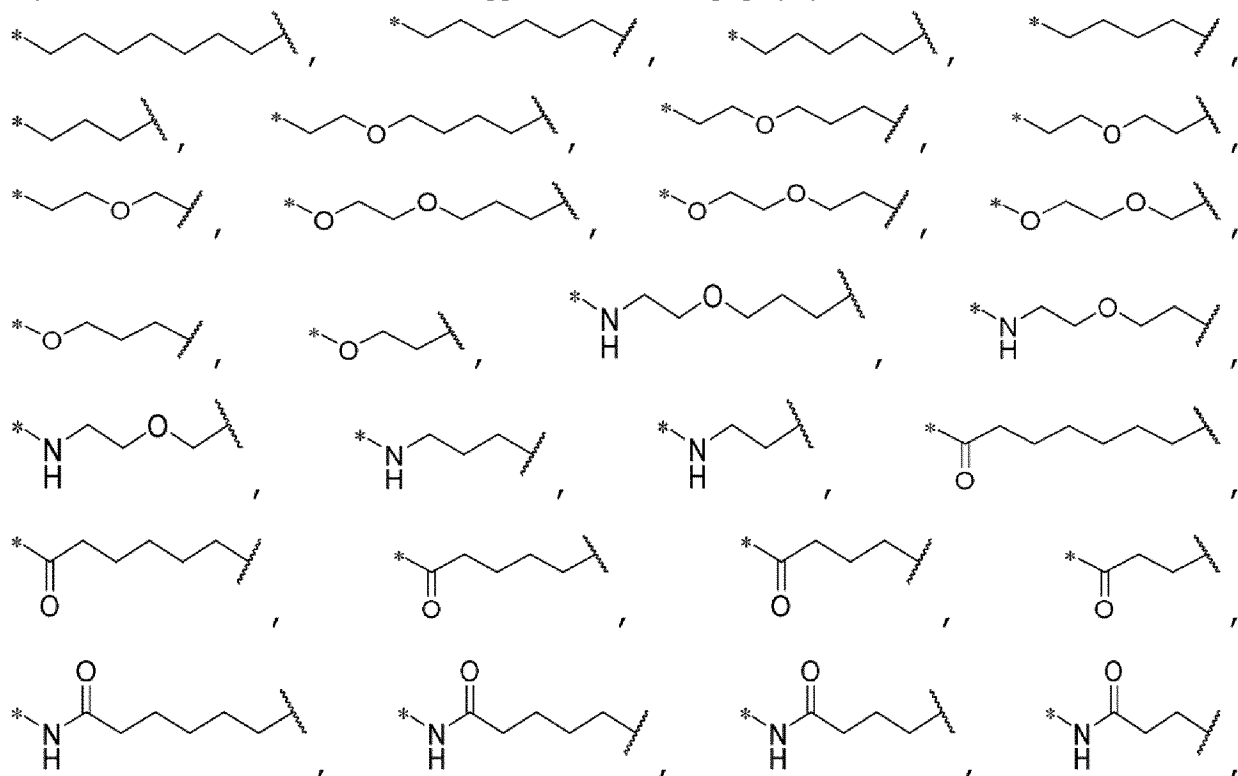
Вариант осуществления 11: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где L^1 представляет собой необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный гетероалкилен.

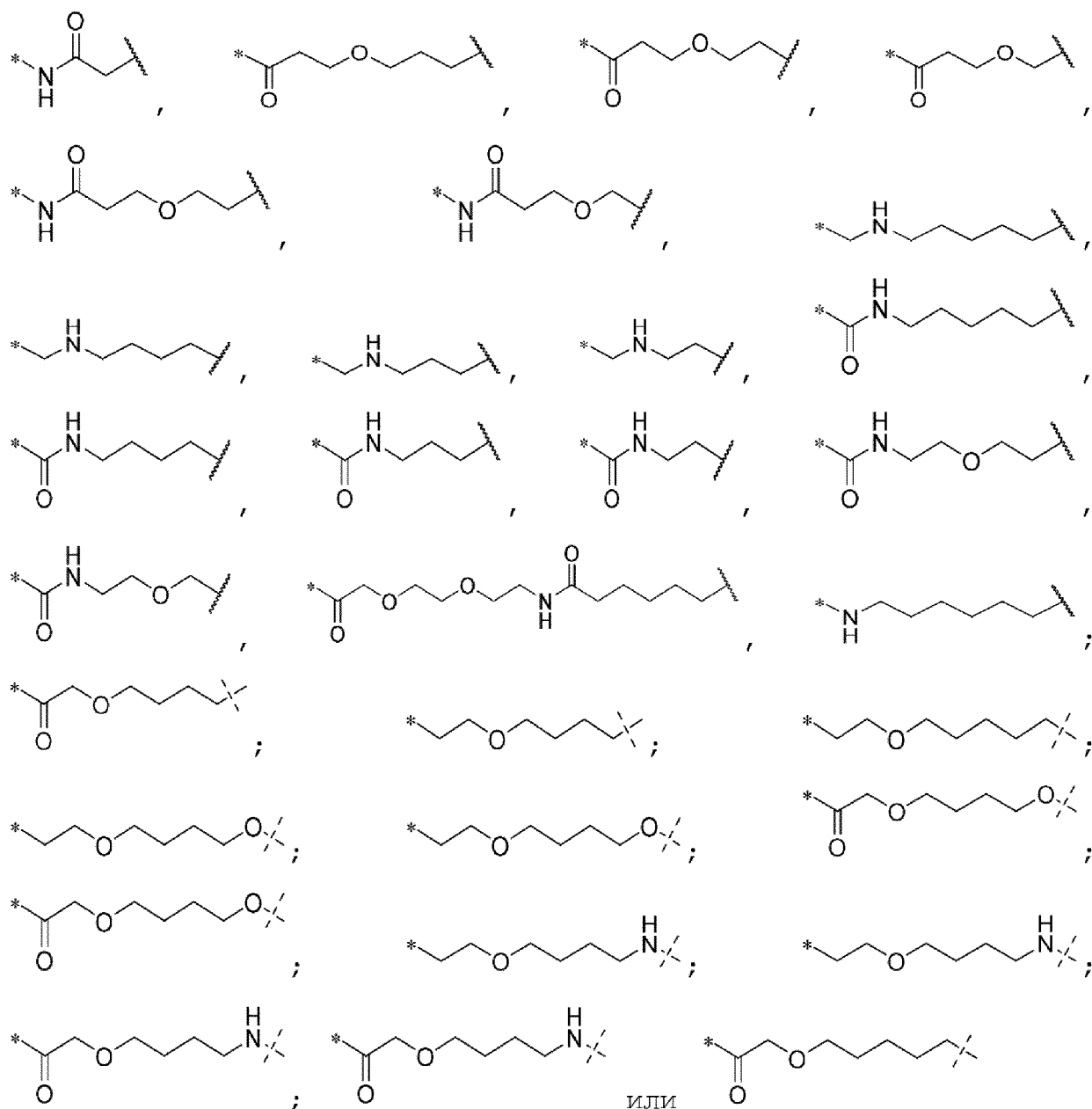
Вариант осуществления 12: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где L^1 включает необязательно замещенный C_{4-7} алкилен, необязательно замещенный C_{4-7} гетероциклилен или необязательно замещенный C_{4-7} гетероалкилен.

Вариант осуществления 13: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где L^1 представляет собой необязательно замещенный C_{4-10} гетероалкилен.

Вариант осуществления 14: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где L^1 представляет собой алкиленовый или гетероалкиленовый соединяющий фрагмент с длиной цепи 4-7 атомов, содержащий CH_2 и до 2 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из NH, O или S, и необязательно один C=O.

Вариант осуществления 15: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где соединяющий фрагмент имеет формулу:





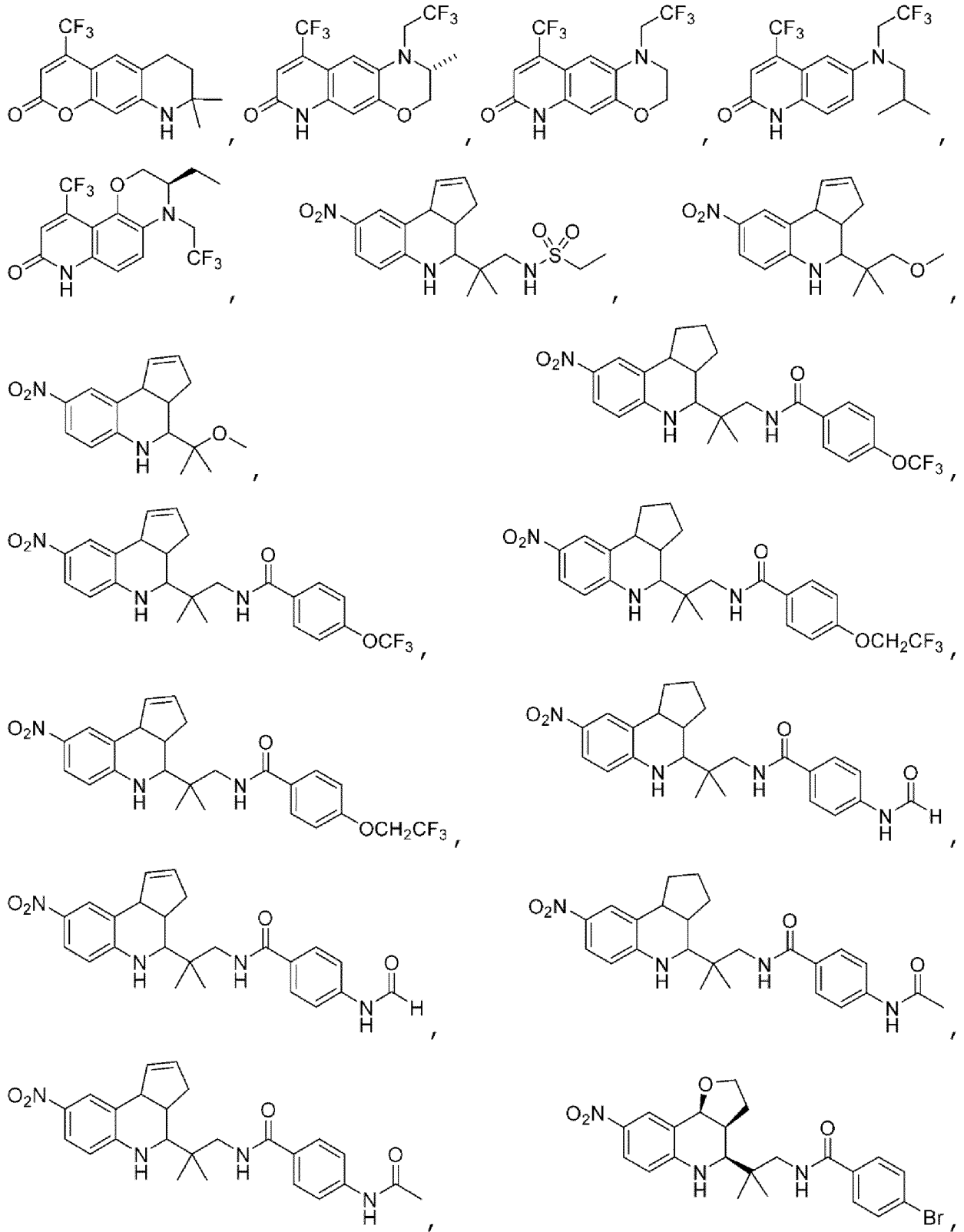
где "*" и волнистая линия представляет собой ковалентную связь.

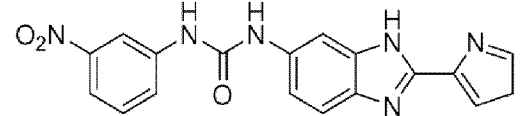
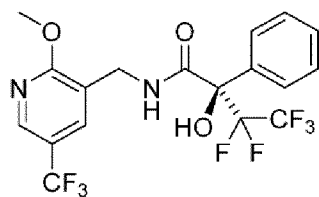
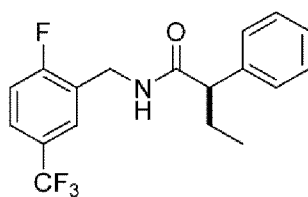
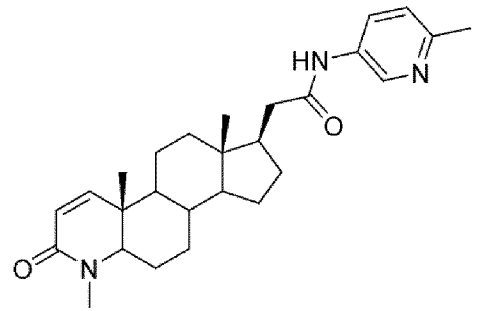
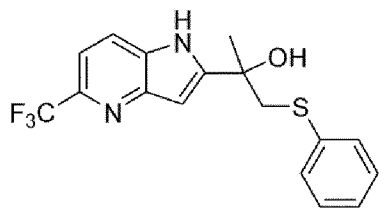
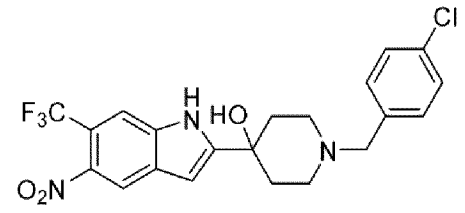
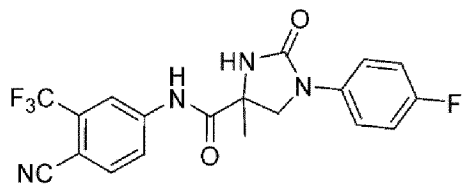
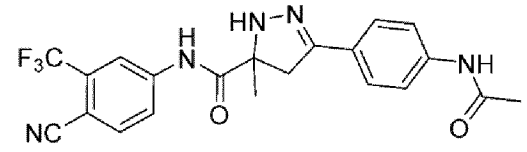
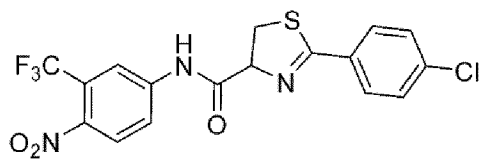
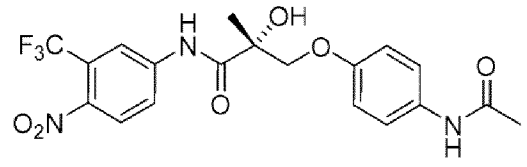
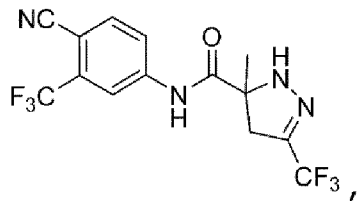
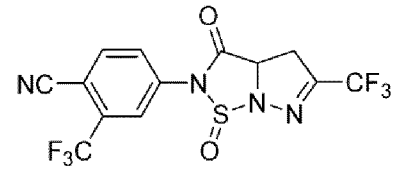
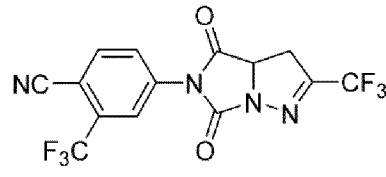
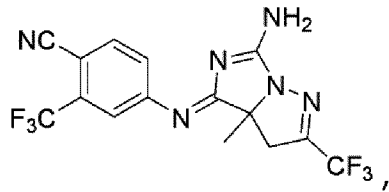
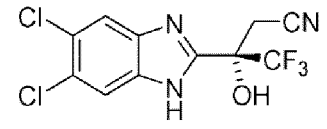
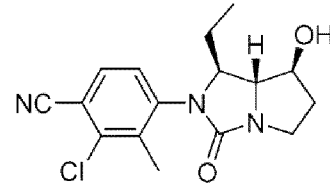
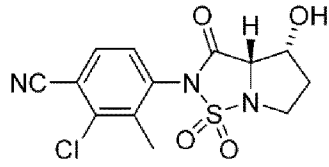
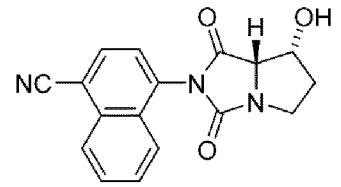
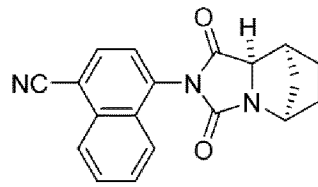
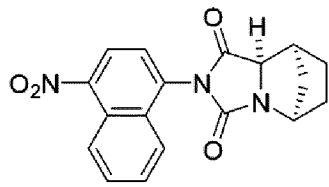
Вариант осуществления 16: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где соединение сохраняет биологическую активность, сравнимую с активностью исходного немодифицированного ингибитора топоизомеразы.

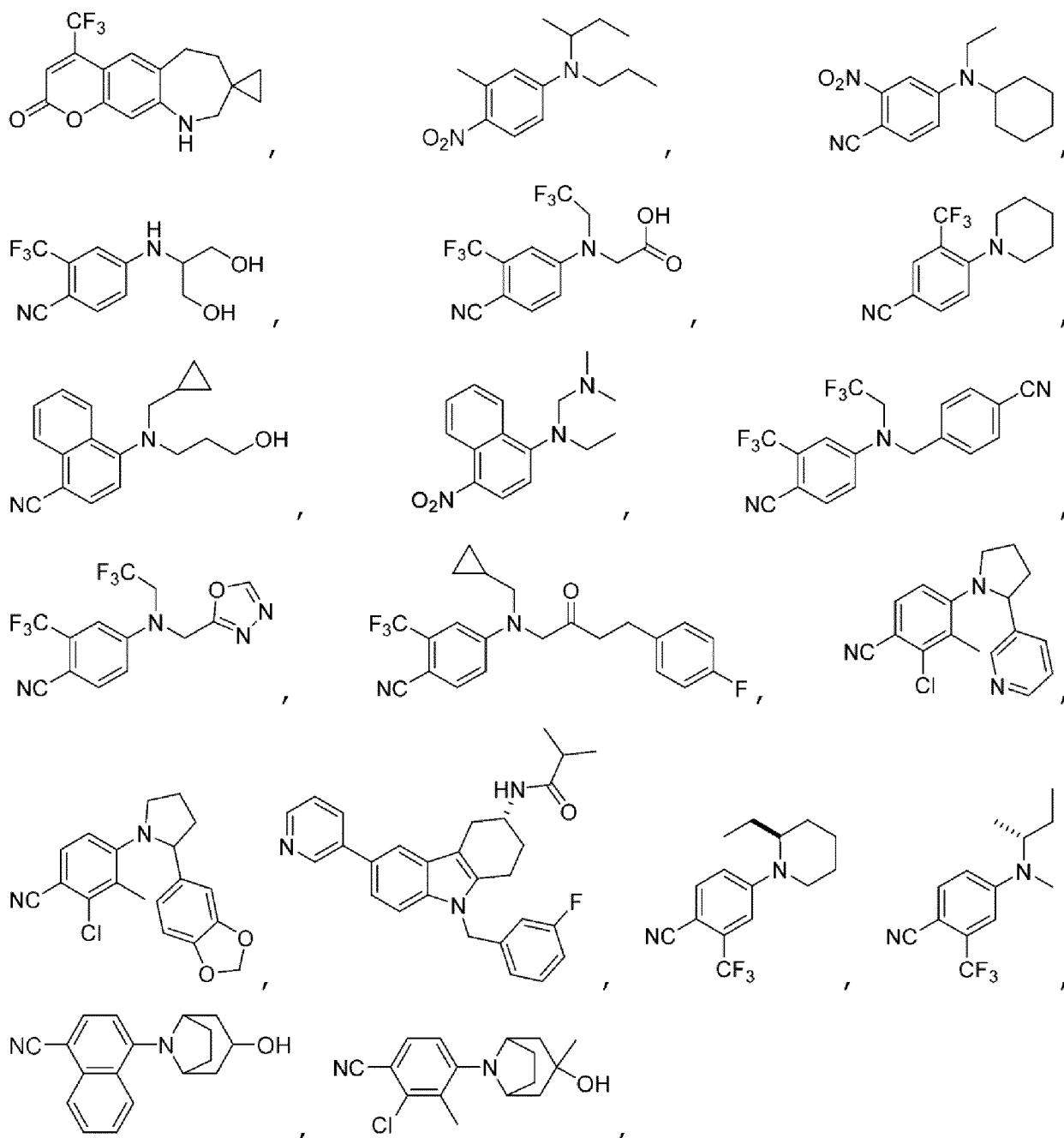
Вариант осуществления 17: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где соединение ингибирует топоизомеразу с IC_{50} меньше чем приблизительно 5000 нМ.

Вариант осуществления 18: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где соединение связывается с топоизомеразой I.

Вариант осуществления 19: Соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, где соединение включает эпитоп, направляющий на ядерный рецептор, являющийся производным следующих соединений:







его стереоизомер или смесь стереоизомеров или аналог, где по меньшей мере один атом водорода заменен прямой ковалентной связью с A^1 , необязательно через соединяющий фрагмент.

Вариант осуществления 20: Соединение 1, 2, 3, 4 или 5, как представлено в Таблице 1, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 21: Фармацевтическая композиция, включающая соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно-обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 22: Способ лечения или предотвращения рака, включающий

введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 21 лицу, нуждающемуся в этом.

Вариант осуществления 23: Способ согласно варианту осуществления 21, где введение включает пероральное введение.

Вариант осуществления 24: Способ согласно варианту осуществления 21, дополнительно включающий введение дополнительного химиотерапевтического средства.

Вариант осуществления 25: Способ согласно варианту осуществления 24, где дополнительным химиотерапевтическим средством является цисплатин или этопозид, иринотекан, камптосар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, таксотер, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778123, BMS 214662, гефитиниб, эрлотиниба гидрохлорид, антитела к EGFR, иматиниб, интрон, цитарабин, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, доксорубицин, дактиномицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид, 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дростанолон пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустин, медроксипрогестерона ацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастразол, капецитабин, дролоксифен, гексаметилмеламин, авастин, герцептин, бексар, велкейд, зевалин, трисенокс, кселода, винорелбин, порфимер, цетуксимаб, липосомальный, тиотепа, альтретамин, трастузумаб, летрозол, фулвестрант, эксеместан, ритуксимаб, C225, кэмпас, карбоплатин, прокарбазин, мехлоретамин, циклофосфамид, камптотецин, мелфалан, бусульфан, нитрозомочевина, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин, пликомицин, митомицин, этопозид (VP 16), ралоксифен, средства, связывающие эстрогеновые рецепторы, паклитаксел, гемцитабин, навельбин, ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, трансплатин и метотрексат или их аналог или производное.

Вариант осуществления 26: Способ согласно любому из вариантов осуществления 22-25, дополнительно включающий введение лучевой терапии пациенту.

Вариант осуществления 27: Способ согласно любому из вариантов осуществления 22-26, где рак представляет собой BRCA-положительный рак.

Вариант осуществления 28: Способ согласно любому из вариантов осуществления 22-27, где рак представляет собой солидную опухоль.

Вариант осуществления 29: Способ согласно любому из вариантов осуществления 22-28, где рак представляет собой рак, поражающий В-клетки.

Вариант осуществления 30: Способ согласно любому из вариантов осуществления

22-29, где рак представляет собой рак печени, меланому, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, множественную миелому, нейробластому, карциному молочной железы, карциному яичника, карциному легкого, опухоль Вильмса, карциному шейки матки, карциному яичка, саркому мягких тканей, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемию Вальденстрема, первичную макроглобулинемию, карциному мочевого пузыря, хронический гранулоцитарный лейкоз, первичную карциному головного мозга, злокачественную меланому, мелкоклеточную карциному легкого, карциному желудка, карциному толстой кишки, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественную карциноидную карциному, хориокарциному, грибовидный микоз, карциному головы и шеи, остеогенную саркому, карциному поджелудочной железы, острый гранулоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рабдомиосаркому, саркому Капоши, карциному мочеполовой системы, карциному щитовидной железы, карциному пищевода, злокачественную гиперкальцемию, гиперплазию шейки матки, почечно-клеточную карциному, карциному эндометрия, истинную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, карциному коры надпочечников, рак кожи, трофобластические неоплазии или карциному предстательной железы.

Вариант осуществления 31: Способ согласно варианту осуществления 22, где рак представляет собой нейробластому, глиому ствола головного мозга, саркому Юинга, немелкоклеточный рак легкого, рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы, неходжкинскую лимфому, рак эндометрия или олигодендроглиому.

Вариант осуществления 32: Способ лечения или предотвращения нейрогенетического заболевания или нарушения, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 21 лицу, нуждающемуся в этом.

Вариант осуществления 33: Способ согласно варианту осуществления 32, где нейрогенетическим заболеванием или нарушением является синдром Ангельмана.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Приведенные ниже примеры не являются ограничивающими и лишь представляют различные аспекты изобретения. Сплошные и пунктирные клиновидные связи в структурах, раскрытых в настоящем документе, иллюстрируют относительную стереохимию, причем абсолютная стереохимия показана только тогда, когда это конкретно указано или обозначено.

Соединения, имеющие структуру любого соединения, формулы или любой подформулы, описанной в настоящем документе, могут быть синтезированы при использовании стандартных методов синтеза, известных специалистам в данной области. Соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы при использовании общих методик синтеза, представленных в разделах Общие методы или Примеры синтеза.

Если требуется получить конкретный энантиомер соединения, это можно сделать из

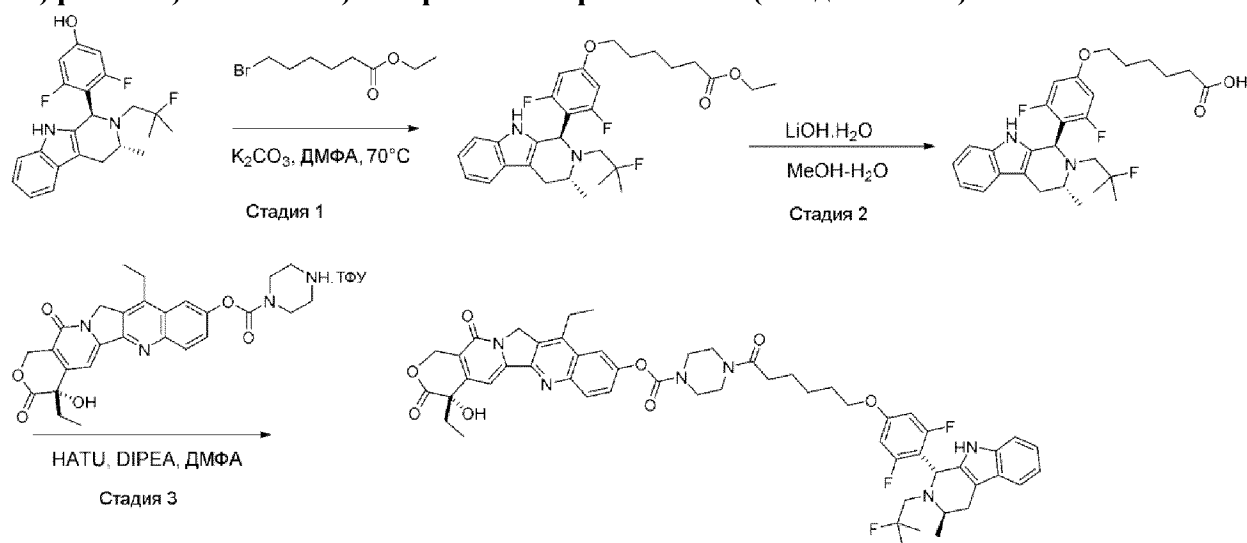
соответствующей смеси энантимеров при использовании любой подходящей стандартной методики выделения или разделения энантимеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены в реакции смеси энантимеров, например, рацемата, и соответствующего хирального соединения. Затем диастереомеры можно разделять любым удобным способом, например кристаллизацией, и выделять нужный энантиомер. В другом процессе разделения рацемат можно разделять с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. В альтернативе, если необходимо, конкретный энантиомер может быть получен при использовании подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных способов.

Хроматография, перекристаллизация и другие традиционные методики разделения также могут использоваться с промежуточными или конечными продуктами, если нужно получить конкретный изомер соединения или иным образом очистить продукт реакции.

Методики синтеза

Пример 1

Синтез (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-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)фенокси)-гексаноил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 1)



Стадия 1: Получение этил-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)фенокси)гексаноата: К смеси 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 (776 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и этил-6-бромгексаноата (600 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (200 мл) добавляли K_2CO_3 (550 мг, 4,0 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по анализу ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл \times 4), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной

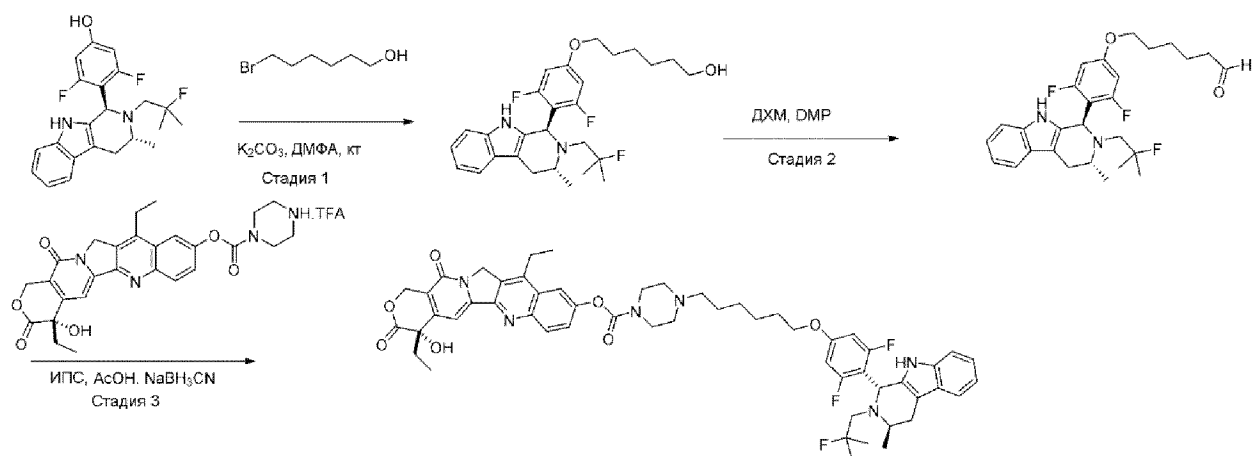
хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 85%).

Стадия 2: Получение 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)феноксигексановой кислоты: К раствору этил-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)феноксигексаноата (265 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (95 мг, 2,5 ммоль, 5,0 экв.) и воду (2 мл). Ход реакции контролировали по анализу ТСХ. После завершения реакции смесь выпаривали и подкисляли водной лимонной кислотой (20 мл) до pH ~3 и экстрагировали ДХМ (50 мл ×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл ×4), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 60%), которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-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)феноксигексаной кислоты (1): К перемешиваемому раствору 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)феноксигексановой кислоты (125 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NATU (141 мг, 0,37 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при КТ в течение 15 мин. К этому раствору добавляли DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) и (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(2,2,2-трифторацетил)-414-пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл ×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл ×4), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта, который снова растирали с ацетоном/н-пентаном (1:5) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 6%). **ЖХ-МС:** 989.5 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,52 (с, 1H), 8,19 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=9,2, 2,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,04-6,88 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 5,12 (м, 1H), 4,04-3,90 (м, 2H), 3,69-3,45 (м, 10H), 3,26-2,56 (м, 6H), 2,21-2,45 (м, 3H), 1,98-1,43 (м, 8H), 1,29 (т, J=7,7 Гц, 4H), 1,22-1,03 (м, 6H), 0,88 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 2

Синтез (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 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)феноксигексил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 2)



Стадия 1: Получение 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)фенокси)гексан-1-ола: К смеси 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 (776 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и 6-бромгексан-1-ола (396 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (552 мг, 4,0 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение ночи. Ход реакции контролировали по анализу ТСХ. После завершения реакцию смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл $\times 2$). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл $\times 4$), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 82%).

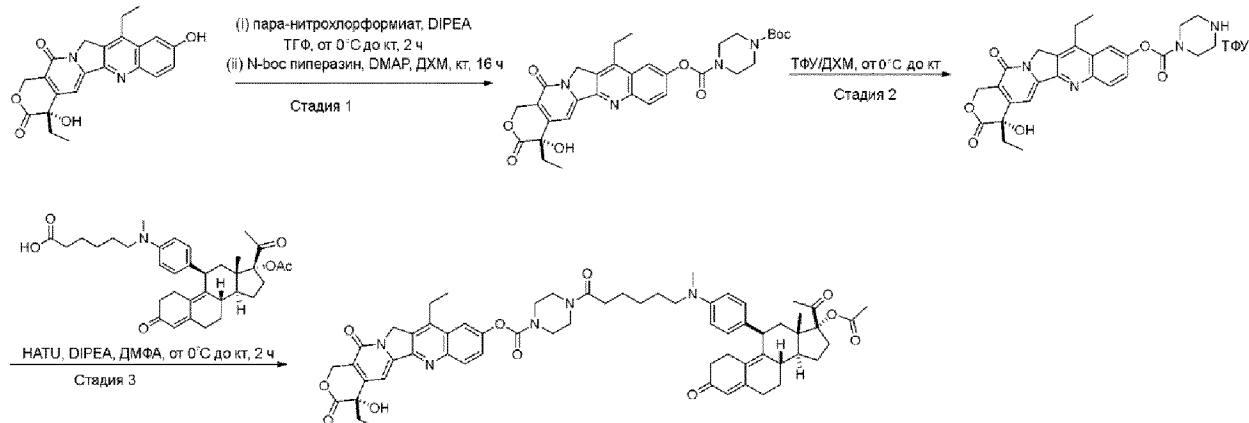
Стадия 2: Получение 6-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)гексаналя: К раствору 6-(3,5-дифтор-4-((1R,3R)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенокси)гексан-1-ола (489 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли DMP (510 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли ДХМ (50 мл), промывали раствором тиосульфата натрия (20 мл $\times 2$), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-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)фенокси)гексил)пиперазин-1-карбоксилата (2): К перемешиваемому раствору (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(2,2,2-трифторацетил)-4-пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) и 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)фенокси)гексаналя (389 мг, 0,8 ммоль, 2,0 экв.) в ИПС (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) и

перемешивали при КТ в течение 15 мин. К этому раствору добавляли цианоборогидрид натрия (49 мг, 0,8 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали смесь при КТ в течение ночи. Ход реакции контролировали по ТСХ и с помощью ЖХ-МС анализа. После завершения реакцию смесь разбавляли насыщенным водн. NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл \times 4), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 18%).
ЖХ-МС: 975,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,53 (с, 1H), 8,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,18 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,86-7,05 (м, 2H), 6,66 (д, J=11,4 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 5,12 (м, 1H), 3,96 (м, 2H), 3,67-3,48 (м, 6H), 3,19 (д, J=6,6 Гц, 3H), 2,86-2,20 (м, 8H), 1,79-1,20 (м, 16H), 1,16 (м, 2H), 1,11 (с, 2H), 1,04 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,88 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 3

Синтез (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)-гексаноил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 3)



Стадия 1: Получение (S)-1-(трет-бутил)-4-(4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата: К перемешиваемому раствору 7-этил-10-гидроксикамптотецина (0,50 г, 1,27 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли DIPEA (0,34 мл, 1,91 ммоль, 1,5 экв.) с последующим добавлением п-нитро-хлорформиата (0,30 г, 1,53 ммоль, 1,2 экв.). Затем реакцию оставляли с перемешиванием при КТ на 2 ч. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем обрабатывали диэтиловым эфиром с получением неочищенного остатка (700 мг), который растворяли в ДХМ (15 мл) с последующим добавлением DMAP (153 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.) и N-Вос пиперазина (467 мг, 2,5 ммоль, 2,0 экв.). Затем реакцию оставляли с перемешиванием при КТ на 16 ч. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (50 мл), после чего промывали насыщенным соевым раствором (2 \times 50 мл). Органический слой

затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 39%).

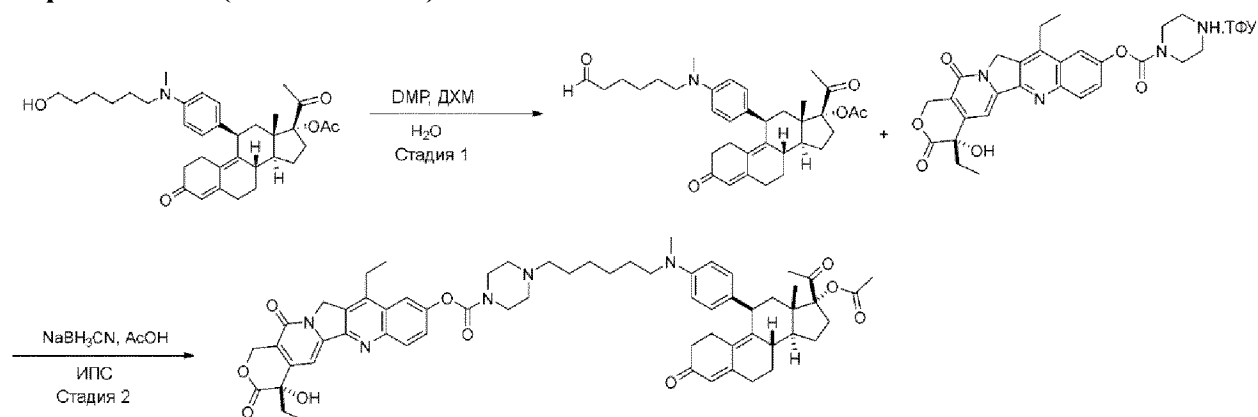
Стадия 3: Получение (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-пиперазин-1-карбоксилата трифлата: К перемешиваемому раствору (S)-1-(трет-бутил)-4-(4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (0,30 г, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли ТФУ (0,5 мл). Затем образовавшуюся смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакцию массу выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при растирании с диэтиловым эфиром (2×25 мл) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 90%).

Стадия 4: Получение (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)-гексаноил)пиперазин-1-карбоксилата (3): К перемешиваемому раствору 6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексановой кислоты (0,26 г, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,22 г, 5,8 ммоль, 1,5 экв.). Затем реакцию оставляли с перемешиванием при 0 С на 10 мин. К реакционной массе при 0°C по каплям добавляли (S)-4,11-Диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-пиперазин-1-карбоксилат трифлат (0,2 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.), растворенный в ДМФА (5 мл) и DIPEA (0,2 мл, 11,7 ммоль, 3,0 экв.). Затем реакцию оставляли с перемешиванием при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию разбавляли ДХМ (50 мл) с последующей промывкой водой со льдом (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 18%). **ЖХ-МС:** 1062 [M+H]⁺; **¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆):** δ 8,19 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,99 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,48-6,67 (м, 3H), 5,67 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,40 (м, 1H) 3,58 (м, 8H), 3,21 (дд, J=16,0, 7,24 Гц, 5H), 2,83 (с, 6H), 2,60-2,71 (м, 3H), 2,34 (д, J=9,6 Гц, 4H), 2,06-2,15 (м, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,83-1,93 (м, 4H), 1,75 (с, 3H), 1,70 (м, 3H), 1,54 (м, 4H), 1,29 (т, J=7,7 Гц, 7H), 0,88 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 4

Синтез (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-

циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 4)



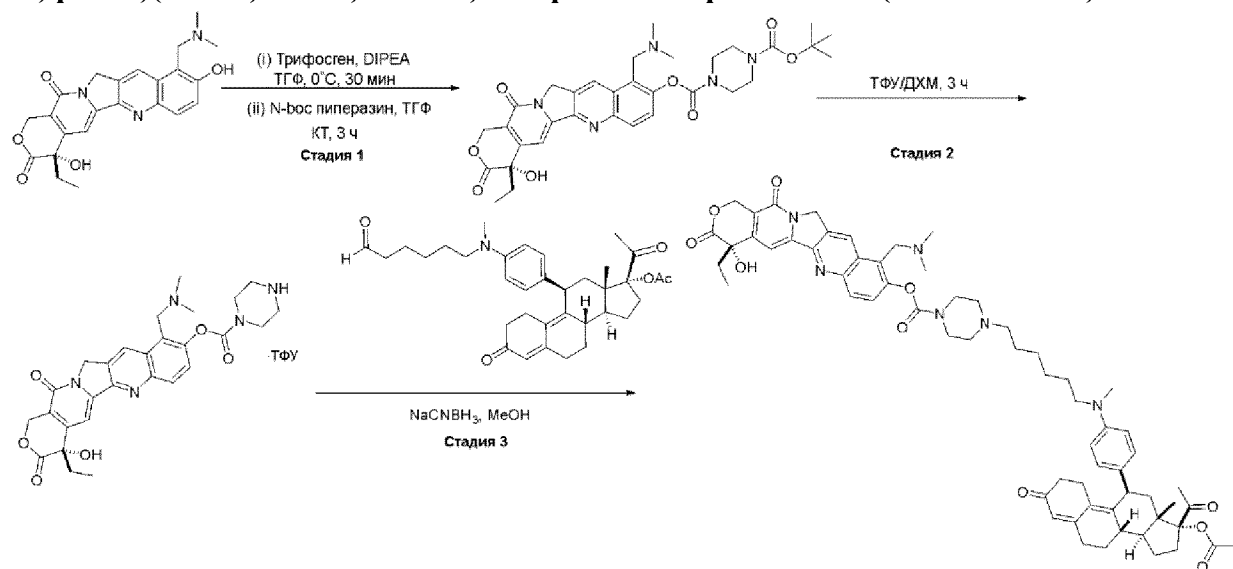
Стадия 1: Получение (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]-фенантрен-17-илацетата: К раствору (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-11-(4-((6-гидроксигексил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-илацетата (281 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (424 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.), после чего добавляли воду (18 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали раствором тиосульфата натрия (20 мл ×2), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение(S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)-гексил)пиперазин-1-карбоксилата (4): К перемешиваемому раствору (S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(2,2,2-трифторацетил)-4-пиперазин-1-карбоксилата трифлата (120 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) и (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]-фенантрен-17-илацетата (224 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.) в ИПС (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,05 мл) и перемешивали при КТ в течение 15 мин. К этому раствору добавляли цианоборогидрид натрия (25 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение ночи. Ход реакции контролировали по ТСХ и с помощью ЖХ-МС анализа. После завершения реакционную смесь разбавляли насыщенным водн. NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл ×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл ×4), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного

в заголовке соединения (12 мг, 6%). **ЖХ-МС:** 1049,0[M+H]⁺; **¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆):** δ 8,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,98 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,46-6,70 (м, 3H), 5,67 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,39 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,04-3,27 (м, 6H), 2,8-2,62 (м, 8H), 2,27-1,23 (м, 36H), 0,88 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 5

Синтез (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)-гексил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 5)



Стадия 1: Получение (S)-1-(трет-бутил)-4-(10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-пиперазин-1,4-дикарбоксилата: К перемешиваемому раствору топотекана гидрохлорида (2 г, 4,75 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (100 мл):ДХМ (100 мл) добавляли DIPEA (3,3 мл, 19 ммоль, 4,0 экв.) и трифосген (2,8 г, 9,5 ммоль, 2,0 экв.), растворенный в ДХМ (15 мл), при 0°C по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин с последующим добавлением N-Вос пиперазина (1,32 г, 7,12 ммоль, 1,5 экв.), растворенного в ДХМ (15 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл \times 5). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением целевого соединения (0,35 г, 12%).

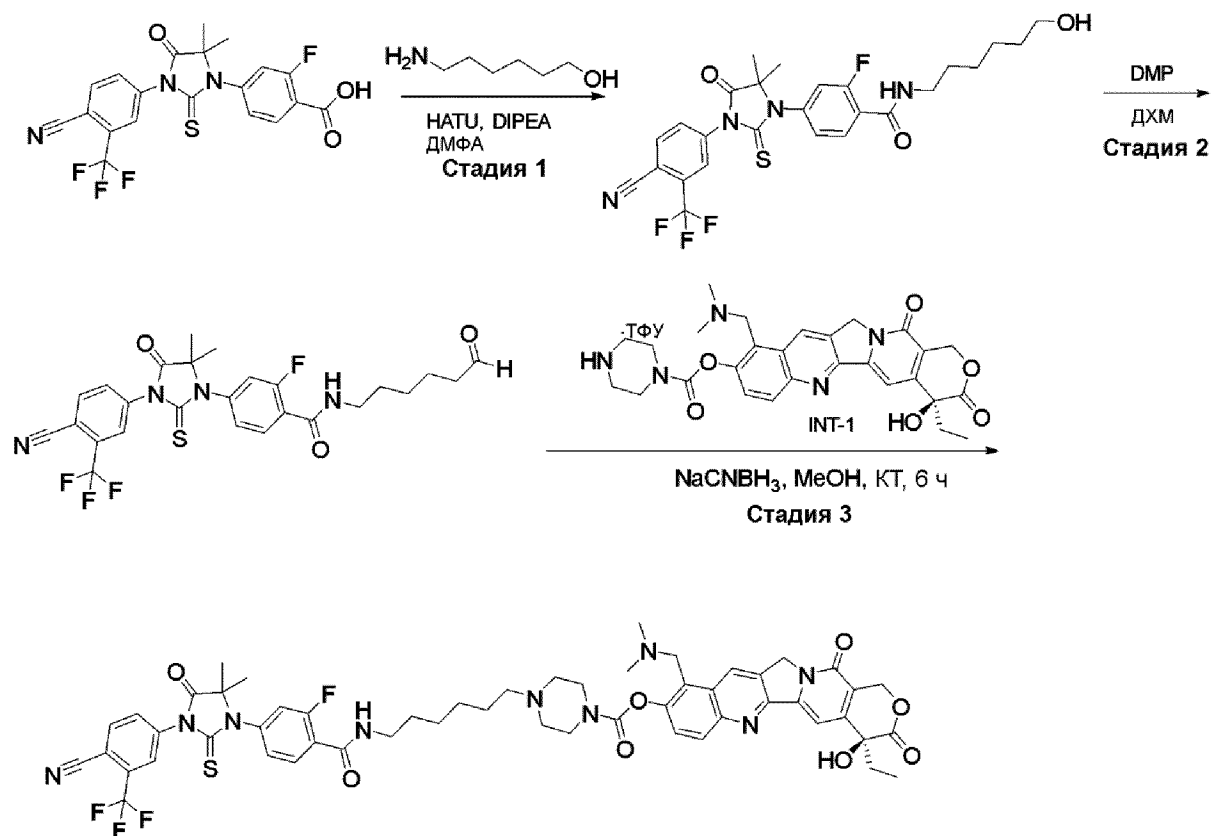
Стадия 2: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-пиперазин-1-карбоксилата трифлата: К перемешиваемому раствору (S)-1-(трет-бутил)-

4-(10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-пиперазин-1,4-дикарбоксилата (0,35 г, 0,55 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и перемешивали полученный раствор при КТ в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г, 95%).

Стадия 3: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-пиперазин-1-карбоксилата (5): К перемешиваемому раствору (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-пиперазин-1-карбоксилата трифлата (0,25 г, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) и (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-илацетата (0,28 г, 0,50 ммоль, 1,1 экв.) в MeOH (12 мл) добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 15 мин. Затем к смеси добавляли цианоборогидрид натрия (0,058 г, 0,92 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 3 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ и с помощью анализа ЖХ-МС. После завершения реакции смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (0,01 г, 2%). **ЖХ-МС:** 1078 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,94 (с, 1H), 8,11 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,59 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,55 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,43 (с, 4H), 5,32 (с, 4H), 4,40 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,75 (с, 4H), 3,70 (с, 4H), 3,46 (с, 4H), 3,25 (с, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,43-0,81 (м, 32H), 0,24 (с, 3H).

Пример 6

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 4-(6-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторбензамидо)гексил)пиперазин-1-карбоксилат (Соединение 6)



Стадия 1: Получение 4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-*N*-(6-гидроксигексил)бензамида

К перемешиваемому раствору 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторбензойной кислоты (0,9 г, ммоль, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NATU (1,14 г, 3,0 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при КТ в течение 15 минут. К этому раствору добавляли DIPEA (1,67 мл, 10,0 ммоль, 5,0 экв.) и 6-аминогексан-1-ол (284 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл $\times 2$). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл $\times 4$), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (700 мг, 63,5%). ЖХ-МС: 551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Получение 4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-*N*-(6-оксогексил)бензамида

К раствору 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-*N*-(6-гидроксигексил)бензамида (275 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (255 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем реакцию смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали раствором тиосульфата натрия (20 мл $\times 2$), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии в таком виде. ЖХ-МС: 549,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

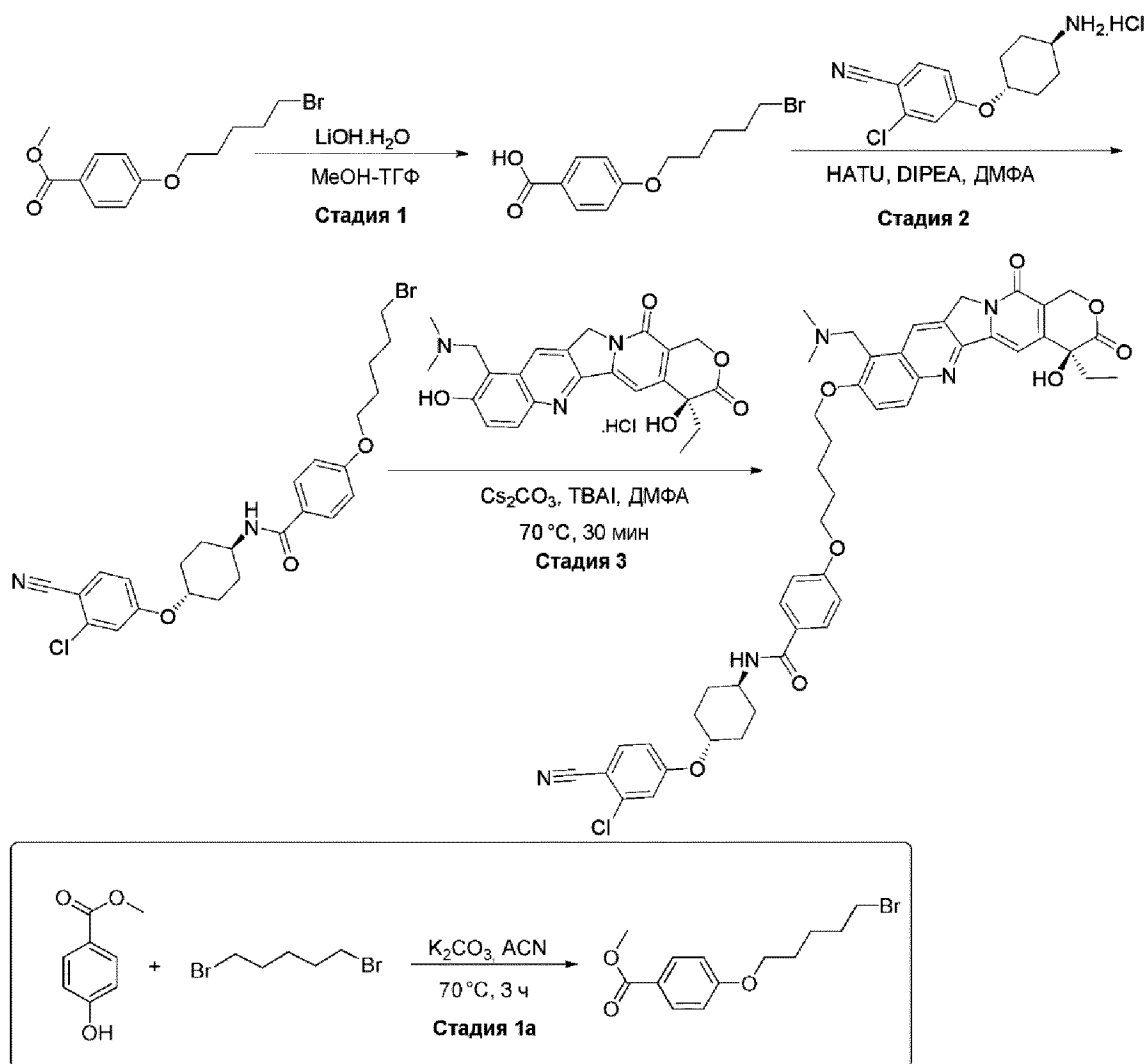
Стадия 3: Получение (S)-10-((Диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(6-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторбензамидо)гексил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 6)

К перемешиваемому раствору соединения 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-(6-оксогексил)бензамида (225 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и INT-1 (315 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и перемешивали при КТ в течение 15 минут. К этому раствору добавляли цианоборогидрид натрия (126 мг, 2,0 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение ночи. Ход реакции контролировали по ТСХ и с помощью ЖХ-МС анализа. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл ×2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл ×4), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением целевого продукта (18 мг, 3,4%) (формиатная соль).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,94 (с, 1H), 8,48 (шс, 2H), 8,40 (д, *J*=7,89 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,11 (д, *J*=9,65 Гц, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,63 (д, *J*=9,21 Гц, 1H), 7,43 (д, *J*=10,96 Гц, 1H), 7,34 (с, 2H), 6,54 (шс, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 3,75 (шс, 4H), 3,48 (шс, 3H), 2,34 (д, *J*=13,59 Гц, 6H), 2,20 (с, 6H), 1,85 (д, *J*=14,03 Гц, 2H), 1,54 (с, 8H), 1,36 (шс, 4H), 1,23 (шс, 2H), 0,89 (т, *J*=7,24 Гц, 3H). ЖХ-МС: 1067 [M+H]⁺.

Пример 7

Получение N-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокс)циклогексил)-4-((5-(((S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)окси)пентил)окси)бензамида (Соединение 7)



Стадия 1а: Получение метил-4-(5-бромпентилокси)бензоат

К перемешиваемому раствору метил-4-гидроксibenзоата (8 г, 52,63 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (80 мл) добавляли K_2CO_3 (21,7 г, 157,8 ммоль, 3 экв.) при КТ и перемешивали смесь при такой же температуре в течение 30 минут. Затем добавляли 1,5-дибромпентан (24,0 г, 105,2 ммоль, 2,0 экв.) и нагревали полученную реакционную смесь при 90°C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь разбавляли H_2O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл $\times 2$). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл $\times 3$), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (11,5 г, 73%). ЖХ-МС: $301[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 1: Получение 4-(5-Бромпентилокси)бензойной кислоты

К раствору метил-4-(5-бромпентилокси)бензоата (6,6 г, 22,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ:МеОН (30 мл:15 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9,0 г, 220,0 ммоль, 10 экв.), растворенный в H_2O (5 мл), и перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении, а

полученный остаток подкисляли с использованием 2Н НСl кислоты (рН ~3) в условиях охлаждения в воде со льдом с образованием осадка, который затем фильтровали через воронку Бюхнера с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 79%). ЖХ-МС: 287,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение 4-(5-бромпентилокси)-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)бензамида

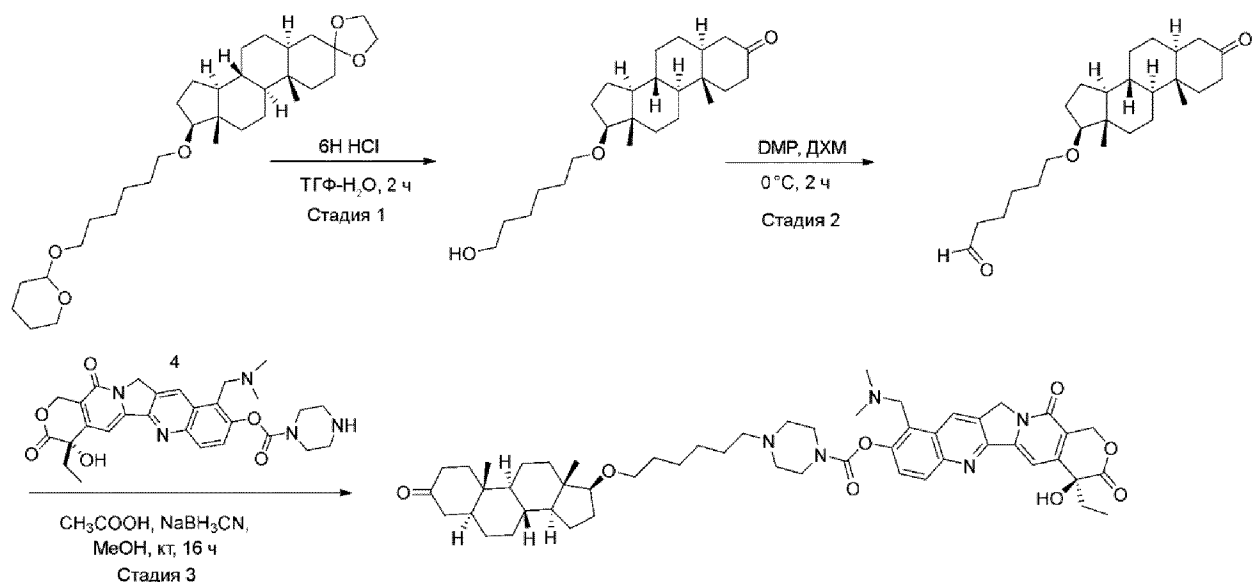
К перемешиваемому раствору 4-(5-бромпентилокси)бензойной кислоты (1,5 г, 5,24 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли НАТУ (2,3 г, 6,29 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали смесь при КТ в течение 15 минут. Затем последовательно добавляли DIPEA (4,8 мл, 26,22 ммоль, 5,0 экв.) и гидрохлорид 4-((1r,4r)-4-аминоциклогексидилокси)-2-хлорбензонитрила (1,4 г, 5,24 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали полученную реакционную смесь при КТ в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и фильтровали полученный осадок через воронку Бюхнера, промывали водой (100 мл), н-пентаном (100 мл) с получением указанного в заголовке продукта (2 г, 74%). ЖХ-МС: 519 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение N-((1r,4r)-4-(3-Хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)-4-((5-(((S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)окси)пентил)-окси)бензамида (Соединение 7)

К перемешиваемому раствору Топотекана гидрохлорида (0,45 г, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,640 г, 1,96 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали смесь при КТ в течение 20 минут. Затем к смеси добавляли TBAI (0,072 г, 0,19 ммоль, 0,2 экв.) и 4-(5-бромпентилокси)-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-циано-феноксид)циклогексил)бензамид (2,04 г, 3,93 ммоль, 4,0 экв.) и нагревали полученную смесь при 70°C в течение 30 минут. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,065 г, 7%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,80-8,78 (м, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,90-7,60 (м, 3H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,14 (д, J=8,77 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,33 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,51-5,43 (м, 2H), 5,29-5,27 (м, 2H), 4,55-5,52 (м, 2H), 4,24-4,22 (м, 2H), 4,09-4,06 (м, 2H), 3,85-3,82 (м, 3H), 2,34-2,32 (м, 2H), 2,2-2,18 (м, 4H), 2,13-2,11 (м, 1H), 2,07-1,87 (м, 6H), 1,77-1,75 (м, 2H), 1,69-1,67 (м, 2H), 1,51 (д, J=7,89 Гц, 3H), 1,24 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,45 Гц, 3H). ЖХ-МС: 860 [M+H]⁺.

Пример 8

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 4-(6-(((5R,8S,9R,10R,13R,14R,17R)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-17-ил)окси)гексил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 8)



Стадия 1: Получение (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(6-гидроксигексилокси)-10,13-диметилтетрадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-3(2*H*)-она

К перемешиваемому раствору (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметилгексадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]диоксолан]-17-ола (0,86 г, 1,66 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (21 мл) и воде (4,0 мл) добавляли 6*N* HCl (13 мл) при КТ и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакции (контролируемой по ТСХ) реакционную смесь разбавляли насыщенным NaHCO₃ (50 мл) (рН ~8). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой промывали NaHCO₃ (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением целевого продукта (0,7 г, 42%). ЖХ-МС: 391,5 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение 6-((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-илокси)гексаналя

К перемешиваемому раствору (5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметилгексадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]диоксолан]-17-ола (0,70 г, 1,61 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (1,39 мл, 2,41 ммоль). Реакционную смесь оставляли с перемешиванием при 0°C на 1 ч. После завершения реакции (контролируемой по ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением целевого продукта (0,60 г, 99,99%). ЖХ-МС: 389,30 [M+H]⁺.

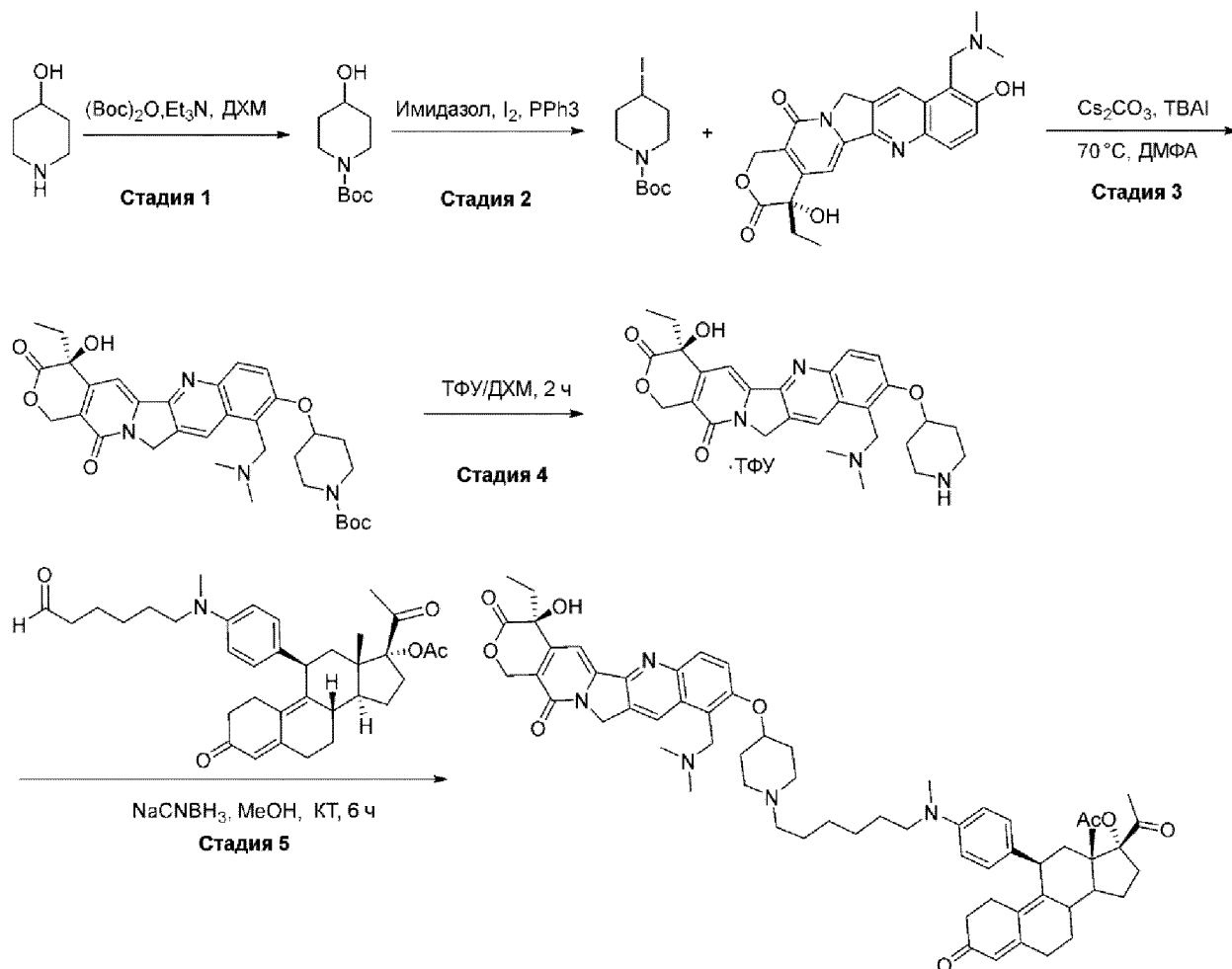
Стадия 3: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-4-(6-((5*R*,8*S*,9*R*,10*R*,13*R*,14*R*,17*R*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)гексил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 8)

К перемешиваемому раствору 6-((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-илокси)гексаналя (0,70 г, 1,80 ммоль,

1,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли Топотекан (0,60 г, 1,80 ммоль, 1,0 экв.) и уксусную кислоту (0,2 мл) при 0°C в течение 1 ч, с последующим добавлением NaBH_3CN (0,18 г, 3,60 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контролируемой по ТСХ) реакционную смесь подщелачивали раствором NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл). Органический слой промывали водой (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. После этого неочищенный продукт очищали с помощью CombiFlash [силикагель 100-200 меш, элюирование 0-6% MeOH в ДХМ] с получением целевого продукта (0,20 г, 13%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,11 (д, $J=8,77$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,77$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,32 (шс, 2H), 3,76 (шс, 2H), 3,70 (шс, 2H), 3,47 (шс, 2H), 3,38 (шс, 1H), 2,26 (шс, 1H), 2,20-1,16 (д, 37H), 0,97 (с, 3H), 0,89 (т, $J=7,24$ Гц, 4H), 0,79-0,56 (м, 4H). ЖХ-МС: 907,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 9

Получение (11*R*,13*S*,17*R*)-17-ацетил-11-(4-((6-(4-(((*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)окси)пиперидин-1-ил)гексил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата (Соединение 9)



Стадия 1: Получение трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 4-гидроксипиперидина (10 г, 99,01 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (200 мл) последовательно добавляли Вос-ангидрид (25,5 г, 118,8 ммоль, 1,2 экв.) и ТЭА (16,52 мл, 118,8 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали смесь при КТ в течение 18 ч. Реакцию контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения, смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (19 г, выход 95%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,91-3,79 (м, 3H), 3,08-3,00 (м, 2H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,51-1,41 (м, 11H).

Стадия 2: Получение трет-бутил-4-иодпиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору *N*-Вос-4-гидроксипиперидина (19 г, 94,52 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли трифенилфосфин (32,2 г, 122,8 ммоль, 1,3 экв.) и имидазол (10,2 г, 151,2 ммоль, 1,6 экв.) с последующим добавлением йода (23,81 г, 94,5 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C порциями. Затем полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч и контролируемую по ТСХ. После завершения, смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл). Органический слой промывали водой (300 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (13,9 г, выход 47%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,43 (м, 1H), 3,57 (дт, *J*=3,6, 13,6 Гц, 2H), 3,26 (дт, *J*=6,0, 3,6 Гц, 2H), 2,01 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 3: Получение (S)-трет-бутил-4-((10-((диметиламино)-метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (3 г, 6,55 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (25 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4,26 г, 13,11 ммоль, 2,0 экв.) смесь перемешивали при КТ в течение 15 минут. Затем ТВАI (0,484 г, 1,31 ммоль, 0,2 экв.) и трет-бутил-4-иодпиперидин-1-карбоксилат (8,2 г, 26,22 ммоль, 4,0 экв.) последовательно добавляли к смеси и нагревали смесь при 70°C в течение 30 минут. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь гасили водой со льдом и фильтровали полученный осадок через воронку Бюхнера, промывали H₂O (100 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 15%). ЖХ-МС: 605 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-9-(пиперидин-4-илокси)-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-*b*]хинолин-3,14(4H,12H)-диола

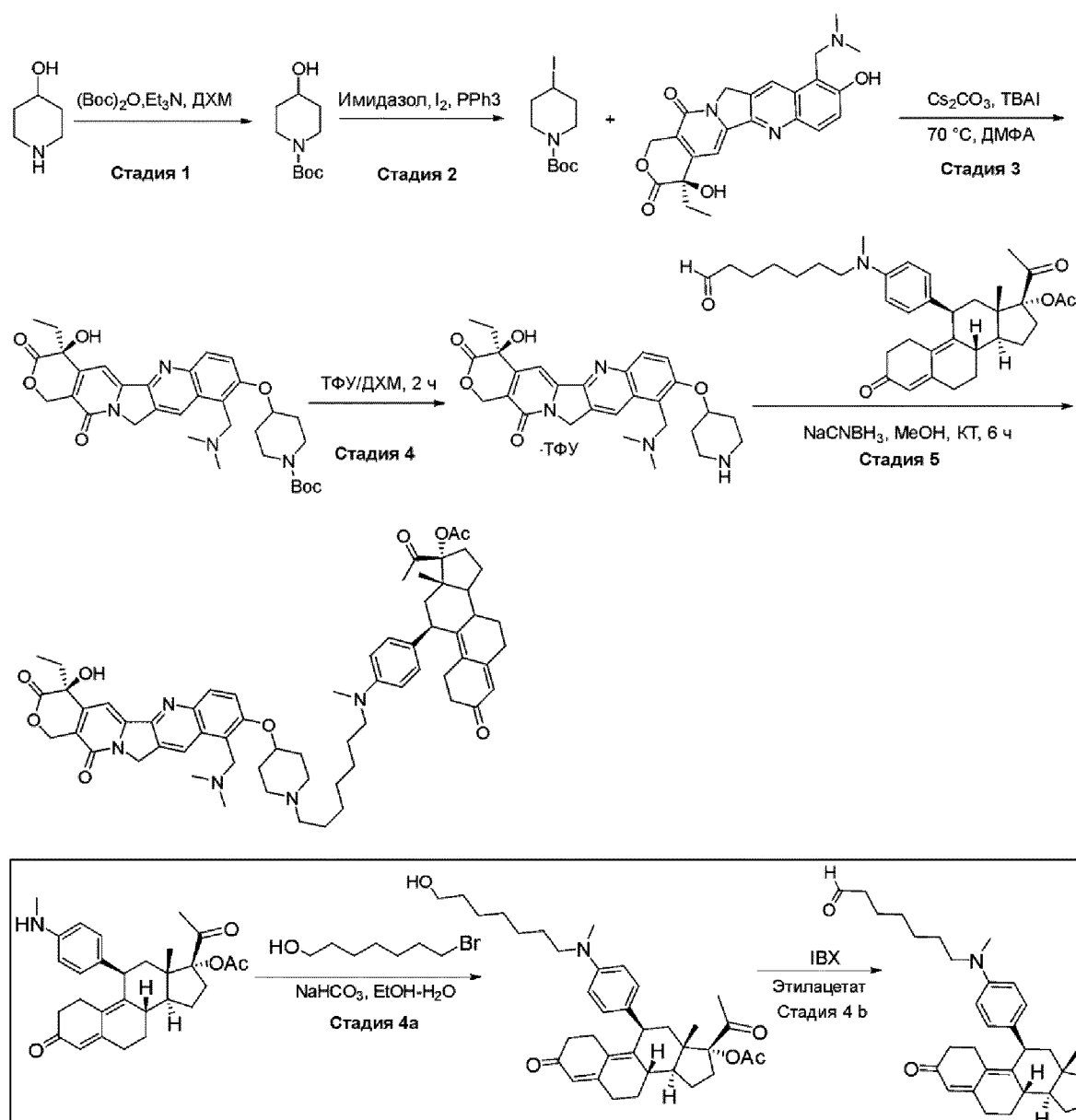
К перемешиваемому раствору (*S*)-трет-бутил-4-((10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (0,65 г, 1 ммоль) в ДХМ (8 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 2 ч. Реакцию контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который растирали с диэтиловым эфиром (10 мл ×2) с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 64%). ЖХ-МС: 505 [M+H]⁺.

Стадия 5: Получение ((11*R*,13*S*,17*R*)-17-ацетил-11-(4-((6-(4-(((*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)окси)пиперидин-1-ил)гексил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-илацетата (Соединение 9)

К перемешиваемому раствору (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-9-(пиперидин-4-илокси)-1*H*-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-диона (0,30 г, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) и (8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[а]-фенантрен-17-илацетата (0,804 г, 1,44 ммоль, 3,0 экв.) в безводном метаноле (12 мл) добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) при КТ и перемешивали смесь при такой же температуре в течение 30 минут. Затем медленно добавляли цианоборогидрид натрия (0,06 г, 0,96 ммоль) и перемешивали полученную реакционную смесь при КТ в течение 6 ч. Реакцию контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 4%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,80 (с, 1H), 8,18-8,01 (м, 1H), 7,93-7,69 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,97 (д, *J*=8,55 Гц, 2H), 6,58 (д, *J*=8,55 Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 5,66 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,39 (д, *J*=6,80 Гц, 2H), 4,28 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,27-3,16 (м, 3H), 2,82 (с, 7H), 2,74-2,64 (м, 9H), 2,38-2,25 (м, 8H), 2,25-2,12 (м, 13H), 2,05-1,93 (м, 6H), 1,93-1,76 (м, 3H), 1,76-1,55 (м, 2H), 1,41 (м, 1H), 0,88 (т, *J*=7,21 Гц, 3H). ЖХ-МС: 1048 [M+H]⁺.

Пример 10

Получение ((11*R*,13*S*,17*R*)-17-Ацетил-11-(4-((7-(4-(((*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)окси)пиперидин-1-ил)гептил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-илацетата (Соединение 10)



Стадия 1: Получение трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 4-гидроксипиперидина (10 г, 99,01 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (200 мл) последовательно добавляли Вос-ангидрид (25,5 г, 118,8 ммоль, 1,2 экв.) и ТЭА (16,5 мл, 118,8 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали смесь при КТ в течение 18 ч. Реакцию контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (19 г, выход 95%). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,91-3,79 (м, 3H), 3,08-3,00 (м, 2H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,51-1,41 (м, 11H).

Стадия 2: Получение трет-бутил-4-иодпиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору *N*-Вос-4-гидроксипиперидина (19 г, 94,52 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли трифенилфосфин (32,2 г, 122,8 ммоль, 1,3 экв.) и имидазол (10,2 г, 151,2 ммоль, 1,6 экв.) с последующим добавлением йода (23,81 г, 94,5 ммоль, 1,0

экв.) при 0°C порциями. Затем полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч с контролем по ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (150 мл). Органический слой промывали водой (300 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (13,9 г, выход 47%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,43 (м, 1H), 3,57 (дт, *J*=3,6, 13,6 Гц, 2H), 3,26 (дт, *J*=6,0, 3,6 Гц, 2H), 2,01 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 3: Получение (S)-трет-бутил-4-((10-((диметиламино)-метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (3 г, 6,55 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (25 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4,26 г, 13,11 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали смесь при КТ в течение 15 минут. Затем к смеси последовательно добавляли ТВАИ (0,48 г, 1,31 ммоль, 0,2 экв.) и трет-бутил-4-иодпиперидин-1-карбоксилат (8,2 г, 26,22 ммоль, 4,0 экв.) и нагревали смесь при 70°C в течение 30 минут. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь гасили водой со льдом и полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера, промывали H₂O (100 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 15%). ЖХ-МС: 605 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-9-(пиперидин-4-илокси)-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-4-((10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (0,65 г, 1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8 мл) при 0°C медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 2 ч. Реакцию контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который растирали с диэтиловым эфиром (10 мл × 2) с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 64%). ЖХ-МС: 505 [M+H]⁺.

Стадия 4а: Получение (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-11-(4-((7-гидроксигептил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додокагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-илацетата

К перемешиваемой суспензии 7-бромгептанола (3,17 г, 16,2 ммоль, 3,0 экв.) в EtOH:H₂O (25 мл: 5 мл) добавляли NaHCO₃ (pH ~8-9) с последующим добавлением (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метиламино)фенил)-3-оксо-

2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата (2,5 г, 5,42 ммоль, 1,0 экв.), растворенного в EtOH (20 мл) и нагревали полученную смесь при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл ×3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 35%). ЖХ-МС: 576 [M+H]⁺.

Стадия 4b: Синтез (8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(7-оксогептил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата

К перемешиваемому раствору (8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетил-11-(4-((7-гидроксигептил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата (1 г, 1,73 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (100 мл) при 0°C порциями добавляли 2-иодоксибензойную кислоту (1,2 г, 4,34 ммоль, 2,5 экв.) и оставляли смесь с перемешиванием при 80°C на 2 ч. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (300 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором Na₂S₂O₃ (100 мл ×2), раствором NaHCO₃ (100 мл ×2), затем водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, 90%), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: 574 [M+H]⁺.

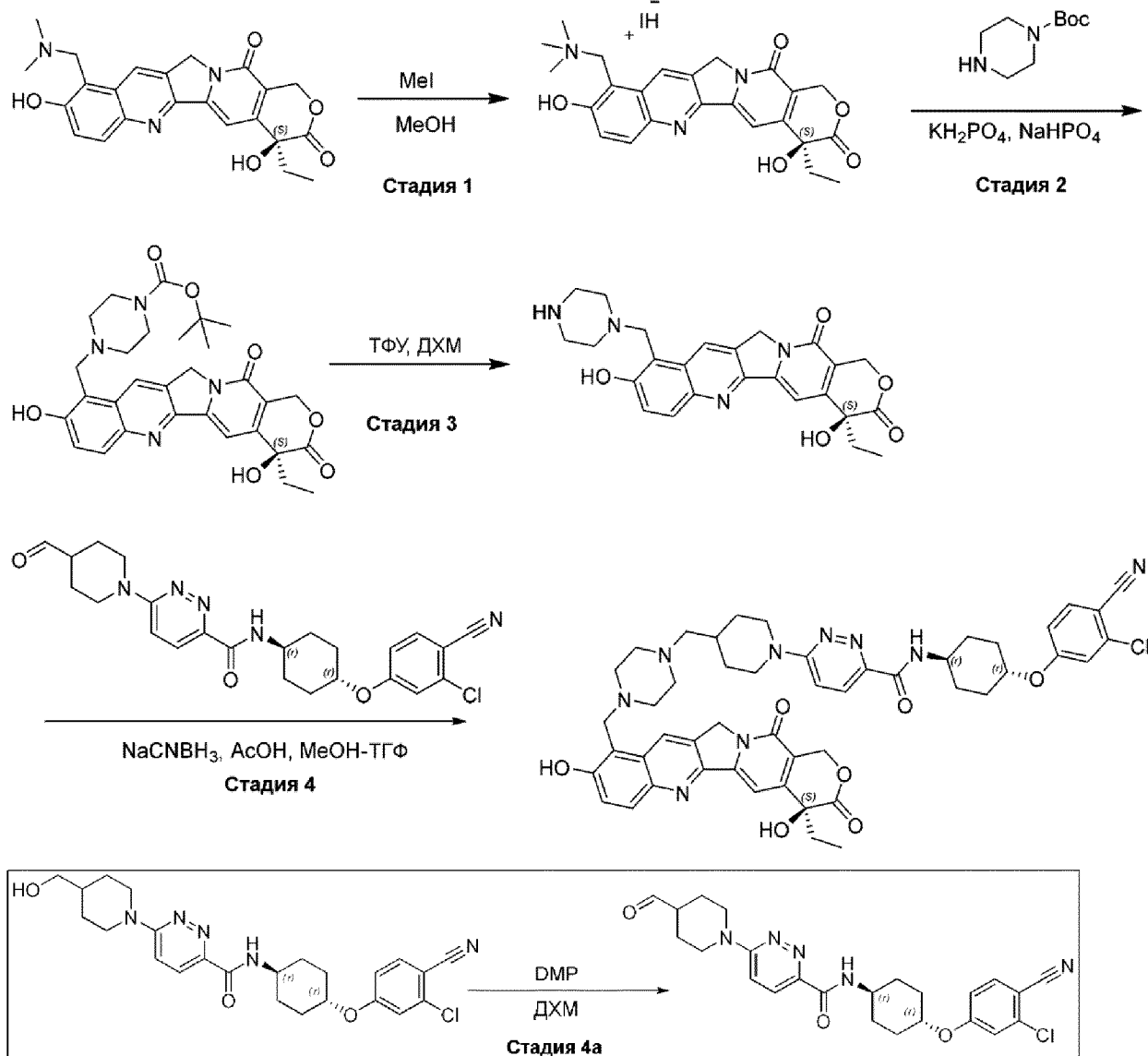
Стадия 5: Получение (11*R*,13*S*,17*R*)-17-ацетил-11-(4-((7-(4-(((*S*)-10((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)окси)пиперидин-1-ил)гептил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата (Соединение 10)

К перемешиваемому раствору (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-9-(пиперидин-4-илокси)-1*H*-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-диона (0,3 г, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) и (8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(7-оксогептил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата (0,80 г, 1,44 ммоль, 3,0 экв.) в безводном метаноле (12 мл) добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) при КТ и перемешивали смесь при такой же температуре в течение 30 минут. Затем к смеси медленно добавляли цианоборгидрид натрия (0,06 г, 0,96 ммоль) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 6 ч. Реакцию контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 2%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,78 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H),

7,03-6,88 (м, 2H), 6,56 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,48 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,66 (шс, 1H), 4,37 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,22 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,72 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,13 (д, $J=14,0$ Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,93-1,78 (м, 7H), 1,73 (с, 3H), 1,71-1,52 (м, 8H), 1,42 (с, 8H), 1,26 (с, 8H), 0,86 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 1062 [M+H]⁺.

Пример 11

Получение *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (*Соединение 11*)



Стадия 1: Получение иодида (*S*)-1-(4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-*b*]хинолин-10-ил)-*N*, *N*,*N*-триметилметанаминия

К раствору (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-диона (2,0 г, 4,75 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли метилиодид (2,60 г, 19,0 ммоль, 4 экв.) при КТ и перемешивали

смесь при такой же температуре в течение 3 ч. Через 3 ч, смесь выпаривали при пониженном давлении с получением четвертичной соли, которую промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 76%).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-4-((4-Этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата

К раствору иодида (S)-1-(4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)-N, N,N-триметилметанамина (2,0 г, 3,55 ммоль, 1,0 экв.) и N-Вос-пиперазина (1,18 г, 5,32 ммоль, 1,5 экв.) в Na₂HPO₄:KH₂PO₄ (pH~7) (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакцию контролировали по ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали 10% MeOH в EtOAc (200 мл ×3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 12%). ЖХ-МС: 563 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (S)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-(пиперазин-1-илметил)-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-4-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли ТФУ (0,5 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Реакцию контролировали по ТСХ. После завершения реакции смесь гасили насыщенным NaHCO₃ раствором (100 мл) и экстрагировали 10% MeOH в EtOAc (100 мл ×3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,200 г, 97%). ЖХ-МС: 463 [M+H]⁺.

Стадия 4a: Получение N-((1r,4r)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид

К раствору N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)-циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (0,8 г, 1,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (1,44 г, 3,41 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали по ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали нас. NaHCO₃ (100 мл ×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 62%). ЖХ-МС: 468 [M+H]⁺.

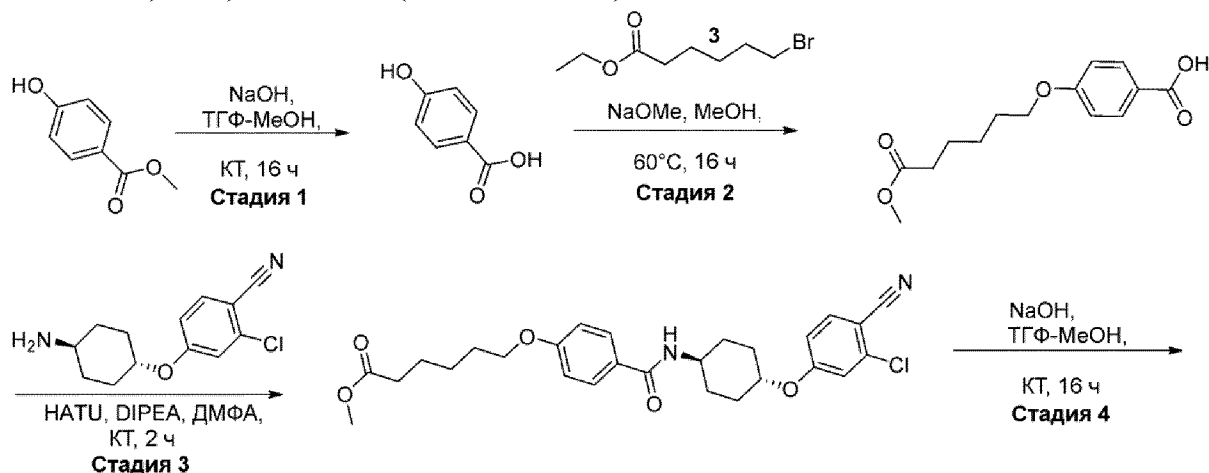
Стадия 4: Получение N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)-циклогексил)-6-(4-((4-

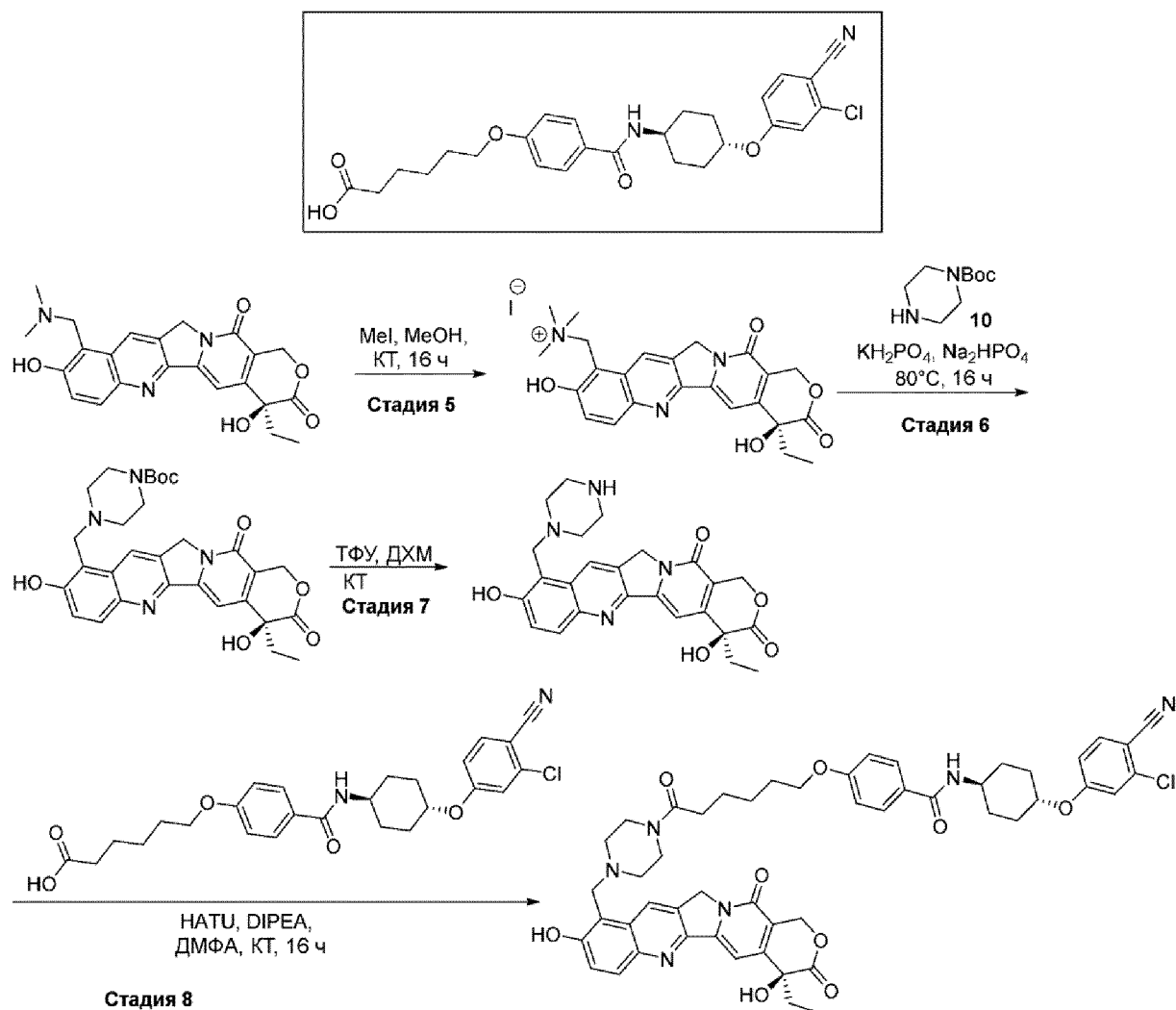
(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамида (Соединение 11)

К раствору *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)-циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамида (200 мг, 0,432 ммоль, 1,0 экв.) и (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-(пиперазин-1-илметил)-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-диона (0,3 г, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле:ТГФ (5:2) (14 мл) добавляли каталитическое количество уксусной кислоты (0,1 мл) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли цианоборогидрид натрия (0,07 г, 1,08 ммоль, 2,5 экв.) и продолжали перемешивание в течение 1 ч. Реакцию контролировали по ТСХ. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении, затем разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл ×2). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл ×2), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который промывали метанолом с получением указанного в заголовке соединения (0,06 г, 15%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,73 (с, 1H), 8,58 (д, *J*=8,33 Гц, 1H), 7,98 (д, *J*=9,21 Гц, 1H), 7,85 (д, *J*=8,77 Гц, 1H), 7,79 (д, *J*=9,21 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,32 (д, *J*=9,65 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,13 (дд, *J*=8,77, 2,19 Гц, 1H), 6,48-6,38 (шс, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 4,61-4,40 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 2,99 (т, *J*=12,06 Гц, 3H), 2,67 (м, 3H), 2,61 (м, 3H), 2,03-2,21 (м, 4H), 1,95-1,72 (м, 7H), 1,71-1,57 (м, 4H), 1,57-1,43 (м, 2H), 1,10 (д, *J*=11,84 Гц, 2H), 0,88 (т, *J*=7,45 Гц, 3H). ЖХ-МС: 914 [M+H]⁺.

Пример 12

Получение *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-4-(((6-(4-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетра-гидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)-пиперазин-1-ил)-6-оксогексил)окси)бензамида (Соединение 12)





Стадия 1: Получение 4-гидроксibenзойной кислоты

К раствору метилпарабена (5 г, 32,89 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ:MeOH (1:1, 100 мл) добавляли 4Н раствор NaOH (13,1 г, 328 ммоль, 10,0 экв.) в воде (80 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении, а полученный остаток подкисляли конц. HCl до pH 3-2. Осажденное твердое вещество отфильтровывали через воронку Бюхнера, промывали холодной водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 55%). ЖХ-МС: 139 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение 4-(6-метокси-6-оксогексилокси)бензойной кислоты

4-Гидроксibenзойную кислоту (500 мг, 3,62 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору метилата натрия (410 мг, 7,60 ммоль, 2,1 экв.) в метаноле (30 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 5 мин, с последующим добавлением этил-5-бромгексаноата (1,13 г, 5,43 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в воде. Водный слой промывали эфиром (50 мл), а затем подкисляли до pH 3-4 при использовании разбавленной соляной кислоты. Осажденное твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (463 мг, 48%). ЖХ-МС: 267

[M+H]⁺.

Стадия 3: Получение метил-6-(4-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексилкарбамоил)фенокси)гексаноата

К раствору 4-(6-метокси-6-оксогексилокси)бензойной кислоты (350 мг, 1,31 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (750 мг, 1,97 ммоль, 1,5 экв.) при 0°С и перемешивали в течение 30 мин. К этой смеси добавляли 4-((1r,4r)-4-аминоциклогексилокси)-2-хлорбензонитрил (327 мг, 1,31 ммоль, 1,0 экв.) с последующим добавлением DIPEA (247 мг, 1,97 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл × 2), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали в таком виде в следующей стадии без очистки (600 мг). ЖХ-МС: 499 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение 6-(4-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексилкарбамоил)фенокси)гексановой кислоты

К раствору метил 6-(4-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексилкарбамоил)фенокси)гексаноата (600 мг, 1,20 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ:MeOH (1:1, 10 мл) добавляли 4М NaOH (144 мг, 3,60 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении и подкисляли конц. HCl до pH 3-4. Полученное твердое вещество затем отфильтровывали на воронке Бюхнера и промывали водой, диэтиловым эфиром, пентаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 86%), которое использовали непосредственно в следующей стадии без очистки. ЖХ-МС: 485 [M+H]⁺.

Стадия 5: Получение иодида (S)-1-(4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)-N,N,N-триметилметанаминия

К суспензии (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (190 мг, 0,451 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли MeI (0,9 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 96%).

Стадия 6: Получение (S)-трет-бутил-4-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата

К суспензии иодида (S)-1-(4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)-N,N,N-триметилметанаминия (1,2 г, 2,13 ммоль, 1,0 экв.) в 0,1 М KH₂PO₄ (22 мл) и 0,1 М Na₂HPO₄ (34 мл) добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (670 мг, 3,60 ммоль, 1,7 экв.) и нагревали полученную

смесь при 80°C в течение 16 ч при контроле с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции смесь подкисляли разбавл. HCl до pH 6-6,5 и экстрагировали ДХМ (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно в следующей стадии без очистки (1,2 г, 99%). ЖХ-МС: 563 [M+H]⁺.

Стадия 7: Получение (S)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-(пиперазин-1-илметил)-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона

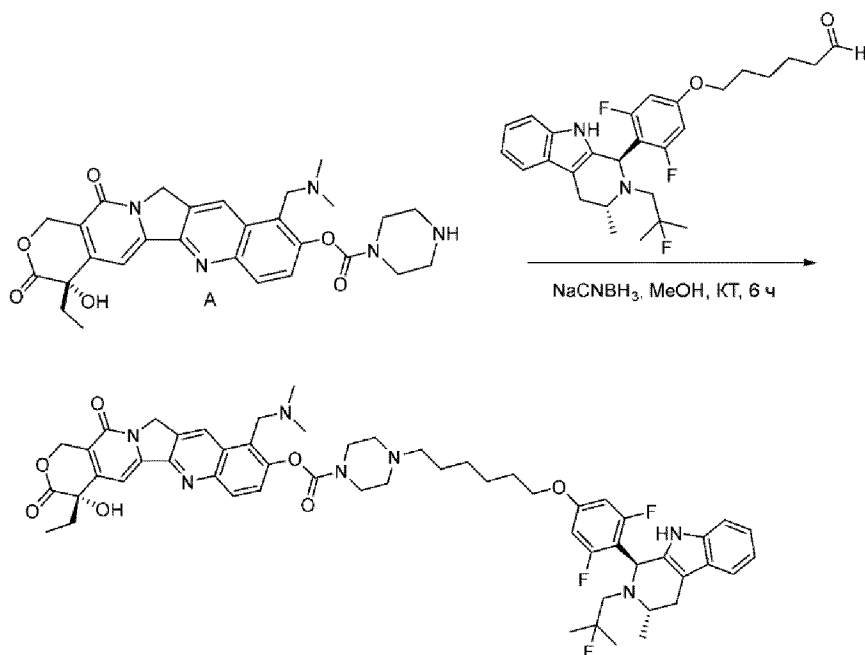
К раствору (S)-трет-бутил-4-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,13 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (2 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 71%). ЖХ-МС: 463 [M+H]⁺.

Стадия 8: Получение N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)-циклогексил)-4-((6-(4-((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-оксогексил)окси)бензамида (Соединение 12)

К раствору 6-(4-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)-циклогексил)карбамоил)феноксид)гексановой кислоты (100 мг, 0,206 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (117 мг, 0,309 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли (S)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-(пиперазин-1-илметил)-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (95 мг, 0,206 ммоль, 1,0 экв.) с последующим добавлением DIPEA (78 мг, 0,618 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл ×2), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной очистки с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,77 (с, 1H), 8,12 (т, J=8 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8 Гц, 2H), 7,47 (д, J=12 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,13 (д, J=12 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8 Гц, 2H), 6,49 (шс, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,53 (м, 1H), 4,02 (м, 4H), 3,80 (м, 2H), 2,33 (т, J=6 Гц, 2H), 2,08 (м, 3H), 1,88 (м, 4H), 1,73 (т, J=8 Гц, 2H), 1,46 (м, 8H), 0,88 (т, J=8 Гц, 3H). ЖХ-МС: 929 [M+H]⁺.

Пример 13

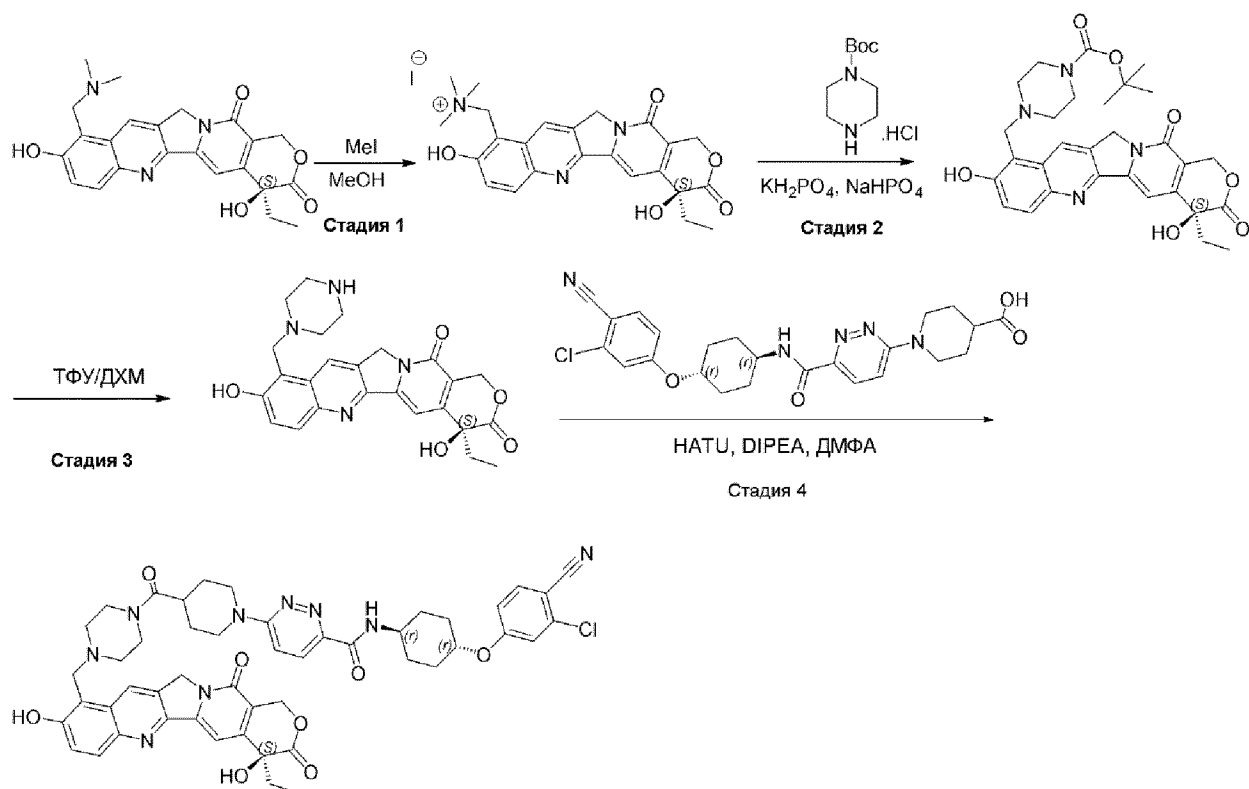
Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(6-(3,5-дифтор-4-((1S,3S)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)феноксид)гексил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 13)



К перемешиваемому раствору (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-пиперазин-1-карбоксилата (266 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и 6-(3,5-дифтор-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-фтор-2-метилпропил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)феноксигексаналя (243 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и перемешивали при КТ в течение 15 мин. К этому раствору добавляли NaBH₃CN (64 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение ночи. Ход реакции контролировали по ТСХ и с помощью ЖХ-МС анализа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли насыщенным водн. NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 4), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением целевого продукта (24 мг, 5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,51 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,18-8,07 (м, 2H), 7,62 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,18 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,05-6,91 (м, 2H), 6,64 (д, *J*=11,0 Гц, 1H), 6,54 (шс, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,12 (шс, 1H), 3,98 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,83-3,62 (м, 5H), 2,93-2,76 (м, 2H), 2,45-2,25 (м, 10H), 2,20 (с, 6H), 1,87 (дт, *J*=14,0, 7,0 Гц, 2H), 1,76-1,62 (м, 3H), 1,54-1,44 (м, 8H), 1,44-1,29 (м, 2H), 1,22-1,04 (м, 6H), 0,88 (т, *J*=7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: 1004 [M+H]⁺.

Пример 14

Получение *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофеноксигексил)-6-(4-(4-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамида (*Соединение 14*)



Стадия 1: Получение иодида (*S*)-1-(4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)-*N,N,N*-триметилметанаминия

К раствору (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-диона (2,0 г, 4,75 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл), добавляли метилиодид (2,60 г, 19,0 ммоль, 4 экв.) при КТ и перемешивали смесь при такой же температуре в течение 3 ч. Через 3 ч смесь выпаривали при пониженном давлении с получением четвертичной соли соединения, которую промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 76%).

Стадия 2: Получение (*S*)-трет-бутил-4-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата

Раствор иодида (*S*)-1-(4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)-*N,N,N*-триметилметанаминия (2,0 г, 3,55 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорида Вос-пиперазина (1,18 г, 5,32 ммоль, 1,5 экв.) в $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{KH}_2\text{PO}_4$ (pH~7) (20 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакцию контролировали по ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали 10% MeOH в EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 12%). ЖХ-МС: 563 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (S)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-(пиперазин-1-илметил)-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона

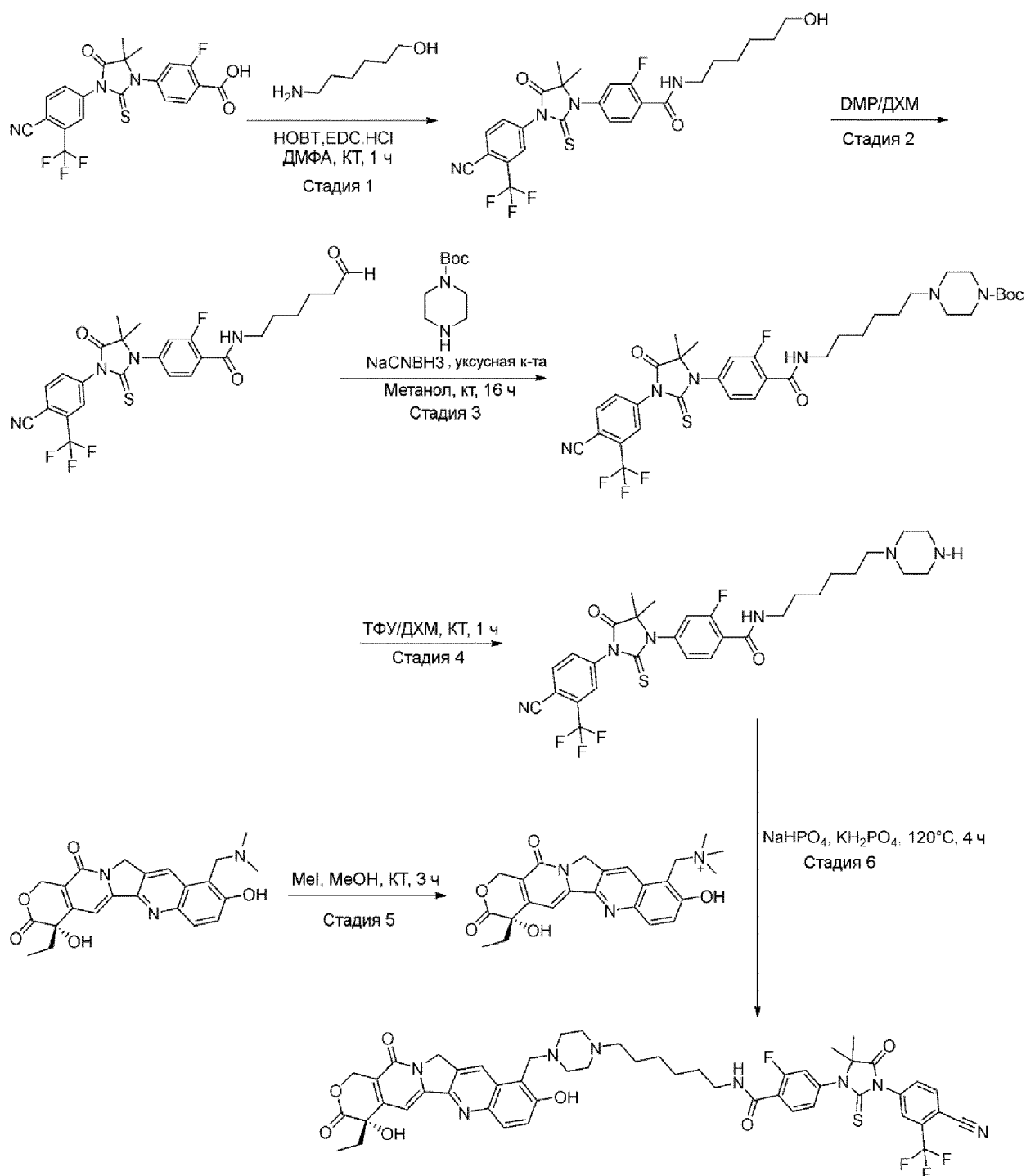
К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-4-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли ТФУ (0,5 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Реакцию контролировали по ТСХ. После завершения реакции смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали 10% MeOH в EtOAc (100 мл ×3). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,200 г, 97%). ЖХ-МС: 463 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)-циклогексил)-6-(4-(4-((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (Соединение 14)

К перемешиваемому раствору 1-(6-(((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,170 г, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8 мл) при 0°C добавляли NATU (0,401 г, 1,05 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали полученную смесь при такой же температуре в течение 10 мин. Затем к смеси последовательно добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,75 ммоль, 5,0 экв.) и (S)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-(пиперазин-1-илметил)-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (0,325 г, 0,70 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали смесь при КТ в течение 1 ч. Реакцию контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции добавляли водой (10 мл) и полученный осадок отфильтровывали через воронку Бюхнера. Полученное твердое вещество промывали водой (5 мл ×2) и н-пентаном (5 мл ×2) и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г, 16%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,79 (с, 1H), 8,59 (д, J=8,33 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,21 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81 (д, J=9,65 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,21 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,13 (дд, J=8,77, 2,19 Гц, 1H), 6,49 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,58-4,41 (м, 3H), 4,03 (м, 2H), 3,87 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,46 (м, 3H), 3,16-3,08 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,58 (м, 2H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,10 (д, J=10,09 Гц, 2H), 1,94-1,78 (м, 4H), 1,73 (д, J=12,28 Гц, 2H), 1,67-1,45 (м, 4H), 1,23 (с, 2H), 0,95-0,78 (м, 3H). ЖХ-МС: 928 [M+H]⁺.

Пример 15

Получение (S)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-N-(6-(4-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-ил)гексил)-2-фторбензамида (Соединение 15)



Стадия 1: Получение 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-(6-гидрогексил)бензамида

К перемешиваемому раствору 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)-фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторбензойной кислоты (2,0 г, 4,43 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли EDC-HCl (1,27 г, 6,64 ммоль, 1,5 экв.), HOBT (1,01 г, 6,64 ммоль, 1,5 экв.) и 6-аминогексан-1-ол (0,56 г, 4,87 ммоль, 1,1 экв.) и реакцию оставляли с перемешиванием при КТ на 1 ч. После завершения реакции реакцию контролировали по анализу ТСХ) гасили водой со льдом (400 мл \times 2) и экстрагировали EtOAc (200 мл \times 2). Объединенный органический слой сушили Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью

CombiFlash хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 75%). ЖХ-МС: 551,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-(6-оксогексил)бензамида

К перемешиваемому раствору 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-(6-гидроксигексил)бензамида (0,60 г, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (0,77 г, 1,82 ммоль, 1,67 экв.) и реакционную смесь оставляли с перемешиванием при КТ на 1 ч (реакцию контролировали по ТСХ). После завершения реакции смесь разбавляли H₂O (200 мл × 2) и экстрагировали ДХМ (50 мл × 2). Объединенный органический слой сушили Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением целевого продукта (400 мг, 67%). ЖХ-МС: 549,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение трет-бутил-4-(6-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторбензамидо)гексил)пиперазин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-(6-оксогексил)бензамида (0,40 г, 0,72 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (0,24 г, 1,08 ммоль, 1,5 экв.) в метаноле (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,02 мл) и NaCNBH₃ (0,03 г, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) и оставляли реакционную смесь с перемешиванием при КТ на 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь (реакцию контролировали по анализу ТСХ) гасили Na₂HCO₃ (200 мл × 2) и экстрагировали ДХМ (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали H₂O (50 мл × 2), сушили Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью CombiFlash хроматографии с получением целевого продукта (0,30 г, 76%). ЖХ-МС: 719,8 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-(6-(пиперазин-1-ил)гексил)бензамида

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторбензамидо)гексил)пиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,5 мл) и оставляли реакционную смесь с перемешиванием при КТ на 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь (реакцию контролировали по анализу ТСХ) гасили водой (100 мл × 2) и экстрагировали ДХМ (50 мл × 2). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением целевого продукта (0,25 г, 96%). ЖХ-МС: 620,2 [M+H]⁺.

Стадия 5: Получение (S)-1-(4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)-N,N,N-триметилметанаминия

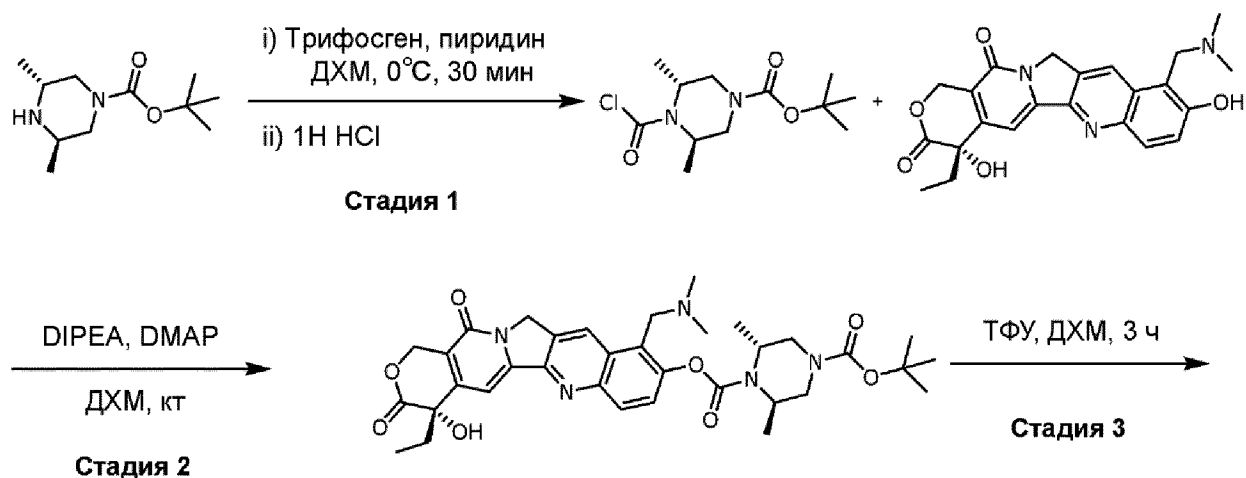
К перемешиваемому раствору (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-диона (2,5 г, 5,93 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (50 мл) добавляли метил иодид (5 мл) и оставляли

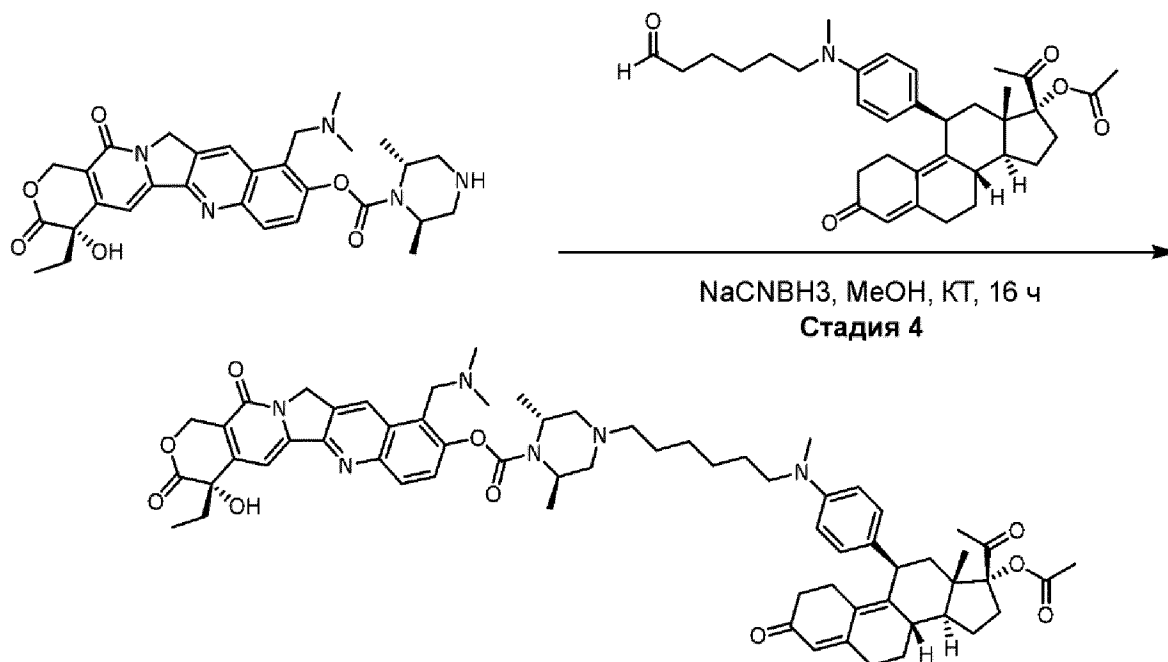
реакционную смесь с перемешиванием при КТ на 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь (реакцию контролировали по анализу ТСХ) выпаривали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) с получением целевого продукта (2,3 г, 92%). ЖХ-МС: 436,4 [M+H]⁺.

Стадия 6: Получение (S)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)-фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-N-(6-(4-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-диона (0,42 г, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) в KHP₄ и NaHP₄ (20 мл). Реакционную смесь оставляли с перемешиванием при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь (реакцию контролировали по анализу ТСХ) гасили Na₂HCO₃ (50 мл ×2) и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (20 мл ×2). Объединенный органический слой промывали H₂O (50 мл ×2) и сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением целевого продукта (0,03 г, 6%). ЖХ-МС: 996,1 [M+H]⁺.

Пример 16

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил (2R,6R)-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Соединение 16)





Стадия 1: Получение трет-бутил-(3*R*,5*R*)-4-(хлоркарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3*R*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 7,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) и пиридине (1,4 мл, 17,4 ммоль, 2,5 экв.), по каплям при 0°С добавляли трифосген (ранее растворенный в ДХМ, 15 мл) (1,03 г, 3,49 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли 1*N* HCl (40 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл × 5). Объединенный органический слой промывали H₂O (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением целевого соединения (1,28 г, 67,3%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,69-3,61 (м, 4H), 3,48 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,4 (м, 6H).

Стадия 2: Получение 4-(трет-бутил)-1-((*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)-2,6-диметилпиперазин-1,4-дикарбоксилата

К перемешиваемому раствору (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона (1,30 г, 3,08 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли DIPEA (2,7 мл, 15,4 ммоль, 5,0 экв.) и DMAP (0,094 г, 0,77 ммоль, 0,25 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин, с последующим медленным добавлением трет-бутил-(3*R*,5*R*)-4-(хлоркарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,28 г, 4,63 ммоль, 1,5 экв.), растворенного в ДХМ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакцию смесь выпаривали на роторном испарителе и добавляли воду с получением целевого продукта. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали пентаном и сушили в вакууме (1,2 г, 59%). ЖХ-МС: 661,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-

диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-(2R,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата

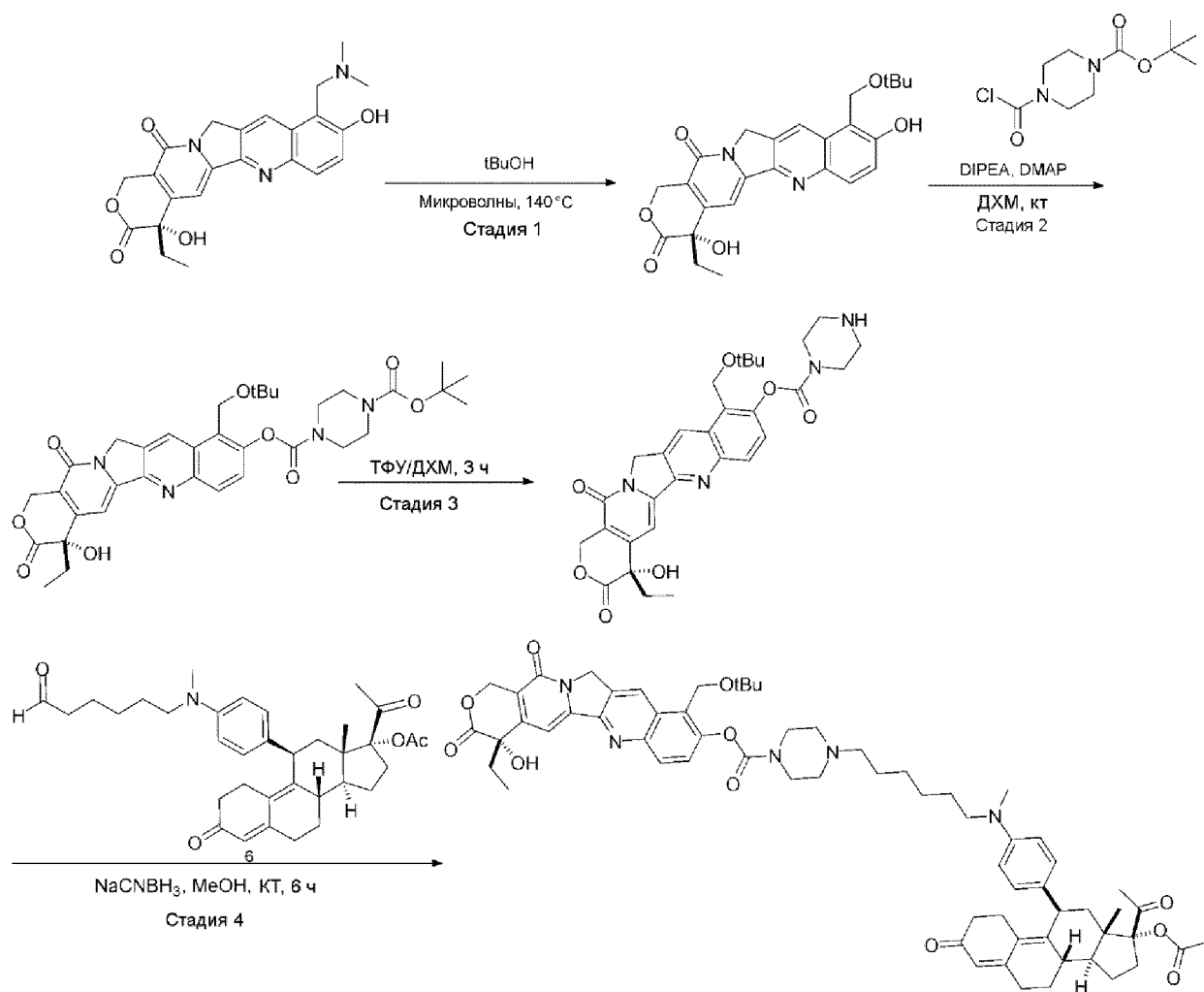
К перемешиваемому раствору 4-(*трет*-бутил)-1-((S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-(2R,6R)-2,6-диметилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (1,2 г, 1,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и перемешивали полученный раствор при КТ в течение 3 ч. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (200 мл) с получением целевого соединения (0,95 г, 94%). ЖХ-МС: 561,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-(2R,6R)-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]-фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Соединение 16)

К перемешиваемому раствору (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-(2R,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,95 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) и (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-17-илацетата (2,3 г, 4,2 ммоль, 3,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли цианоборогидрид натрия (0,176 г, 2,8 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь нагревали до КТ и снова перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью анализа ТСХ. К реакционной массе добавляли воду, фильтровали и сушили с получением целевого соединения (0,013 г, 1%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,95 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (д, *J*=9,06 Гц, 1H), 7,58 (д, *J*=9,06 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,08-6,85 (м, *J*=8,58 Гц, 2H), 6,67-6,55 (м, *J*=8,58 Гц, 3H), 5,67 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,39 (м, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,77 (м, 2H), 3,20 (м, 3H), 2,90-2,77 (м, 5H), 2,76-2,66 (м, 6H), 2,48-2,23 (м, 19H), 2,20 (с, 6H), 2,17-2,02 (м, 5H), 2,00 (с, 5H), 1,95 -1,77 (м, 5H), 1,77-1,62 (м, 3H), 1,41 (д, *J*=6,20 Гц, 3H). ЖХ-МС: 1106,3 [M+H]⁺.

Пример 17

Получение (S)-10-(трет-бутоксиметил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)-амино)гексил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 17)



Стадия 1: Получение (S)-10-(трет-бутоксиметил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-диона

Перемешиваемый раствор (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-диона (1,0 г, 2,19 ммоль, 1,0 экв.) в t-BuOH (10 мл) оставляли с перемешиванием при 140°C на 5 мин с микроволновым облучением. После завершения реакции смесь разбавляли H₂O (50 мл ×2) и экстрагировали ДХМ (50 мл ×2). Объединенный органический слой промывали H₂O (50 мл ×2), сушили Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CombiFlash, Элюирование: 0-3% MeOH в ДХМ) с получением целевого продукта (0,110 г, 11%). ЖХ-МС: 451,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (S)-1-(10-(трет-бутоксиметил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-4-(трет-бутил) пиперазин-1,4-дикарбоксилата

К перемешиваемому раствору (S)-10-(трет-бутоксиметил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-диона (0,110 г, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (0,6 мл, 1,21 ммоль, 5,0 экв.) и DMAP (0,0084 г, 0,06 ммоль, 0,25 экв.). Затем реакцию смесь оставляли с перемешиванием

при КТ на 5 мин и добавляли *трет*-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилат (0,026 г, 0,026 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь оставляли с перемешиванием при КТ на 16 ч. После завершения реакции реакцию контролировали по анализу ТСХ) разбавляли H₂O (50 мл ×2) и экстрагировали ДХМ (50 мл ×2). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Combiflash, Элюирование: 0-3% MeOH в ДХМ) с получением целевого продукта (0,140 г, 87%). ЖХ-МС: 663,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (S)-10-(трет-бутоксиметил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил пиперазин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору (S)-1-(10-(трет-бутоксиметил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-4-(трет-бутил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (0,140 г, 0,211 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл) и реакцию оставляли с перемешиванием при КТ на 1 ч. После завершения реакции реакцию контролировали по анализу ТСХ) гасили Na₂HCO₃ (50 мл ×2) и экстрагировали ДХМ (50 мл ×2). Объединенный органический слой сушили Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением целевого продукта (0,090 г, 76%). ЖХ-МС: 563,2 [M+H]⁺.

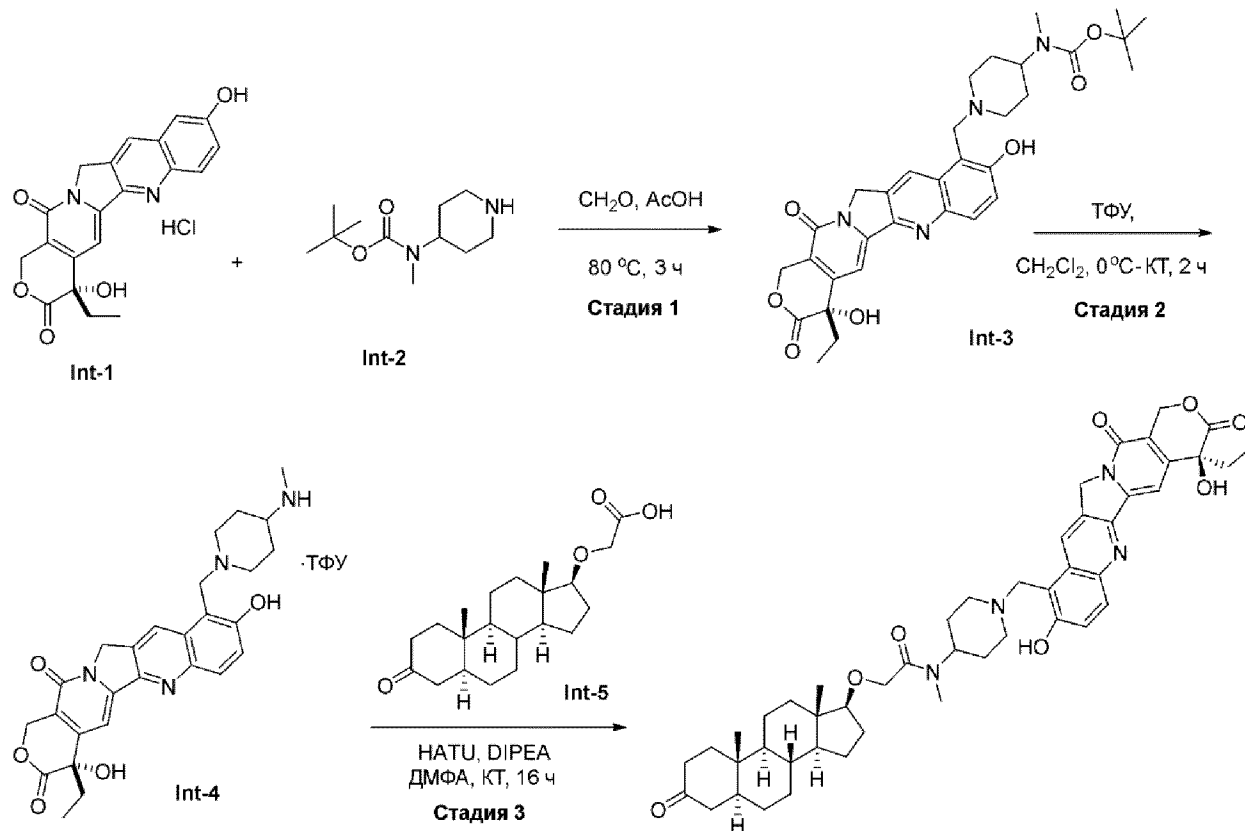
Стадия 4: Получение (S)-10-(трет-бутоксиметил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 17)

К перемешиваемому раствору (S)-10-(трет-бутоксиметил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-пиперазин-1-карбоксилата (0,090 г, 0,160 ммоль, 1,0 экв.) и (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-17-илацетата (0,107 г, 0,192 ммоль, 1,2 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и NaCNBH₃ (0,014 г, 0,32 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь оставляли с перемешиванием при КТ на 2 ч. После завершения реакции реакцию контролировали по анализу ТСХ) гасили Na₂HCO₃ (50 мл ×2) и экстрагировали ДХМ (50 мл ×2). Объединенный органический слой промывали H₂O (50 мл ×2), сушили Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Combiflash, Элюирование: 0-3% MeOH в ДХМ) с получением целевого продукта (0,016 г, 9%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,83 (с, 1H), 8,14 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,65 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,98 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,64-6,49 (м, 3H), 5,67 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,40 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,68 (шс, 2H), 3,46 (шс, 3H), 3,25 (д, *J*=6,7 Гц, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,33 (шс, 3H), 2,22 (шс, 1H), 2,19 -2,00 (м, 10H), 1,88 (д, *J*=7,6 Гц,

4H), 1,73 (д, $J=19,6$ Гц, 2H), 1,45 (шс, 4H), 1,39-1,26 (м, 18H), 1,22 (с, 3H), 0,89 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,24 (с, 3H). ЖХ-МС: 1107,2 $[M+H]^+$.

Пример 18

Получение 2-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-ил)окси)-*N*-(1-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)пиперидин-4-ил)-*N*-метилацетамида (Соединение 18)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(*S*)-1-(((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (Int-3)

К перемешиваемому раствору (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона (Int-1, 1,0 г, 2,74 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-метил(пиперидин-4-ил)карбамата (Int-2, 881 мг, 4,12 ммоль, 1,5 экв.) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли 37% раствор формальдегида (0,3 мл, 3,29 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч в закрытой пробирке. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подщелачивали водн. р-ром аммиака до pH 9, отфильтровывали твердую фазу, промывали водой и сушили в вакууме с получением Int-3 (1,1 г, 68%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,72 (с, 1H) 7,97 (д, $J=9,39$ Гц, 1H) 7,41 (д, $J=9,00$ Гц, 1H) 7,25 (с, 1H) 6,37 (шс, 1H) 5,41 (с, 2H) 5,19-5,29 (м, 2H) 4,08 (с, 2H) 3,03 (шд, $J=10,96$ Гц, 2H) 2,66 (с, 3H) 2,24 (шт, $J=11,15$ Гц, 2H) 1,77-1,95 (м, 3H) 1,68 (шд,

$J=11,35$ Гц, 2H) 1,55 (шс, 2H) 1,39 (с, 9H) 0,87 (т, $J=7,24$ Гц, 3H) (способный к обмену 1H водород не наблюдался на спектре). ЖХ-МС: 591,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез (S)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-((4-(метиламино)пиперидин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-диола. ТФУ соли (Int-4)

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(S)-(1-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (**Int-3**, 1,1 г, 1,86 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) под атмосферой азота добавляли ТФУ (1,8 мл, 18,6 ммоль, 10 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили в вакууме с получением Int-4 (900 мг, 98%) в виде соли ТФУ. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,36 (шс, 1H) 9,70 (шс, 1H) 8,85-8,90 (м, 2H) 8,19 (д, $J=9,13$ Гц, 1H) 7,65 (д, $J=9,38$ Гц, 1H) 7,23-7,34 (м, 1H) 6,50 (шс, 1H) 5,43 (с, 2H) 5,28 (с, 2H) 4,71 (шс, 2H) 3,65 (шд, $J=1,63$ Гц, 2H) 3,38 (к, $J=7,00$ Гц, 1H) 3,25 (шс, 2H) 2,58 (с, 3H) 2,19 (шд, $J=10,26$ Гц, 2H) 1,77-1,94 (м, 4H) 0,89 (т, $J=7,32$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 491,45 [M+H]⁺.

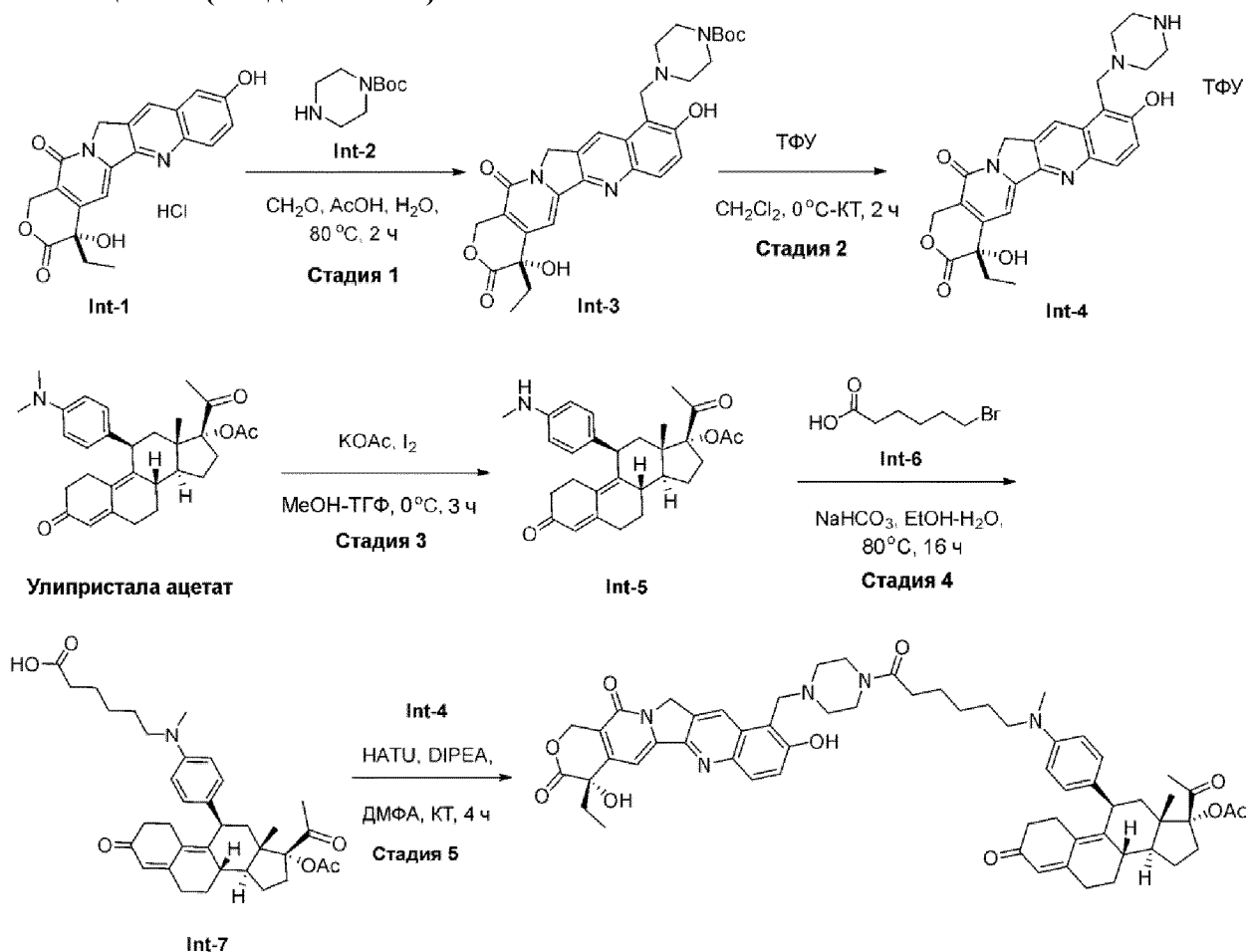
Стадия 3: Синтез 2-(((5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)-N-(1-(((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперидин-4-ил)-N-метилацетамида (18)

К перемешиваемому раствору (S)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-((4-(метиламино)пиперидин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-диола. ТФУ соли **Int-4** (250 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(((5S,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)уксусной кислоты **Int-5** (195 мг, 0,56 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (273 мг, 0,76 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,3 мл, 1,53 ммоль, 3 экв.) и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (20 мл), отфильтровывали твердую фазу и снова промывали водой (50 мл) и сушили в вакууме с получением целевого продукта (80 мг, 20%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,74 (шс, 1H) 7,98 (д, $J=9,13$ Гц, 1H) 7,43 (дд, $J=9,13, 5,00$ Гц, 1H) 7,26 (с, 1H) 6,47 (шд, $J=2,00$ Гц, 1H) 5,41 (с, 2H) 5,26 (с, 2H) 4,18-4,33 (м, 1H) 4,09 (шс, 4H) 3,70-3,83 (м, 1H) 3,30-3,40 (м, 3H) 3,05 (шд, $J=10,88$ Гц, 2H) 2,81 (с, 2H) 2,55 (с, 3H) 2,23-2,34 (м, 3H) 2,08 (шд, $J=14,01$ Гц, 1H) 1,92-1,85 (м, 6H) 1,67-1,73 (м, 1H) 1,58-1,66 (м, 2H) 1,35-1,56 (м, 6H) 1,16-1,33 (м, 6H) 0,97 (с, 3H) 0,88 (шт, $J=7,32$ Гц, 3H) 0,72 (с, 3H) (способный к обмену 1H водород не наблюдался на спектре). ЖХ-МС: 821,7 [M+H]⁺. Чистота согласно ВЭЖХ 97,9%.

Пример 19

Получение (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-11-(4-(((6-(4-(((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-

***b*[хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-оксогексил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата (Соединение 19)**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(*S*)-4-((4-Этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (Int-3)

К перемешиваемому раствору (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона.НСl соли **Int-1** (2,5 г, 6,86 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата **Int-2** (1,85 г, 10,3 ммоль, 1,5 экв.) в уксусной кислоте (10 мл) в инертной атмосфере при комнатной температуре добавляли 37% раствор формальдегида (0,29 мл, 8,24 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч в закрытой пробирке. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, неочищенное соединение подщелачивали водн. р-ром аммиака до рН 9, отфильтровывали твердую фазу и промывали водой (10 мл) и сушили в вакууме с получением Int-3 (1,9 г, 50%). ЖХ-МС: 463,46 (М-100, отщепление Вос-группы наблюдали на ЖХ-МС) [М-Вос+H]⁺.

Стадия 2: Синтез (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-(пиперазин-1-илметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона.ТФУ соли (Int-4)

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**Int-3**, 2 г, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0°C под атмосферой азота добавляли ТФУ (2,7 мл, 35 ммоль, 10 экв.). Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили в вакууме с получением Int-4 (1,4 г, 83%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,86 (шс, 2H) 8,10 (д, *J*=9,25 Гц, 1H) 7,58 (д, *J*=9,25 Гц, 1H) 7,21-7,32 (м, 2H) 6,97-7,15 (м, 1H) 6,34-6,64 (м, 1H) 5,42 (с, 2H) 5,26 (с, 2H) 4,40 (с, 2H) 3,10-3,30 (м, 8H) 1,85-1,89 (м, 2H) 0,88 (т, *J*=7,17 Гц, 3H).

Стадия 3: Синтез (8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метиламино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата (Int-5)

К перемешиваемому раствору улипристала ацетата (2,0 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (30 мл) и ТГФ (30 мл) при 0°C добавляли ацетат калия (4,12 г, 4,2 ммоль, 10 экв.) и йод (2,65 г, 21 ммоль, 5 экв.) и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, к этой реакционной смеси добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (100 мл), твердую фазу отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (30 мл) и сушили в вакууме с получением Int-5 (1,7 г, 87%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,00 (шд, *J*=8,31 Гц, 1H) 6,91 (шд, *J*=8,31 Гц, 1H) 6,74 (шд, *J*=8,80 Гц, 1H) 6,44 (шд, *J*=8,80 Гц, 1H) 5,67 (с, 1H) 4,66-4,75 (м, 1H) 4,39 (шдд, *J*=19,32, 6,60 Гц, 1H) 2,75 (с, 3H) 2,61 (шд, *J*=4,40 Гц, 2H) 2,34 (шдд, *J*=11,74, 3,42 Гц, 2H) 2,13-2,24 (м, 3H) 2,10 (с, 3H) 1,99-2,05 (м, 3H) 1,91 (с, 3H) 1,61-1,78 (м, 3H) 1,24-1,47 (м, 3H) 0,23 (с, 3H). ЖХ-МС: 462,15 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез 6-((4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)-амино)гексановой кислоты (Int-7)

К перемешиваемому раствору Int-5 (1 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (15 мл) при 0°C добавляли **Int-6** (2,1 г, 10,8 ммоль, 5 экв.) и NaHCO₃ (1,84 г, 21,6 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции к этой реакционной смеси добавляли 2М HCl в этаноле (10 мл) до pH 6 и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash при использовании 5% метанола в дихлорметане с получением Int-7 (250 мг, 20%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,97 (шд, *J*=8,22 Гц, 2H) 6,57 (шд, *J*=8,22 Гц, 2H) 5,57-5,79 (м, 1H) 3,90-4,18 (м, 4H) 3,48-3,50 (м, 1H) 2,67-2,90 (м, 3H) 2,75 (с, 3H) 2,45-2,59 (м, 5H) 2,20 (с, 3H) 1,94-2,18 (м, 6H) 1,95 (с, 3H) 1,62-1,80 (м, 2H) 1,34-1,60 (м, 2H) 1,18-1,31 (м, 2H) 1,15-1,20 (м, 1H) 0,30 (с, 3H) (способный к обмену 1H водород не наблюдали на

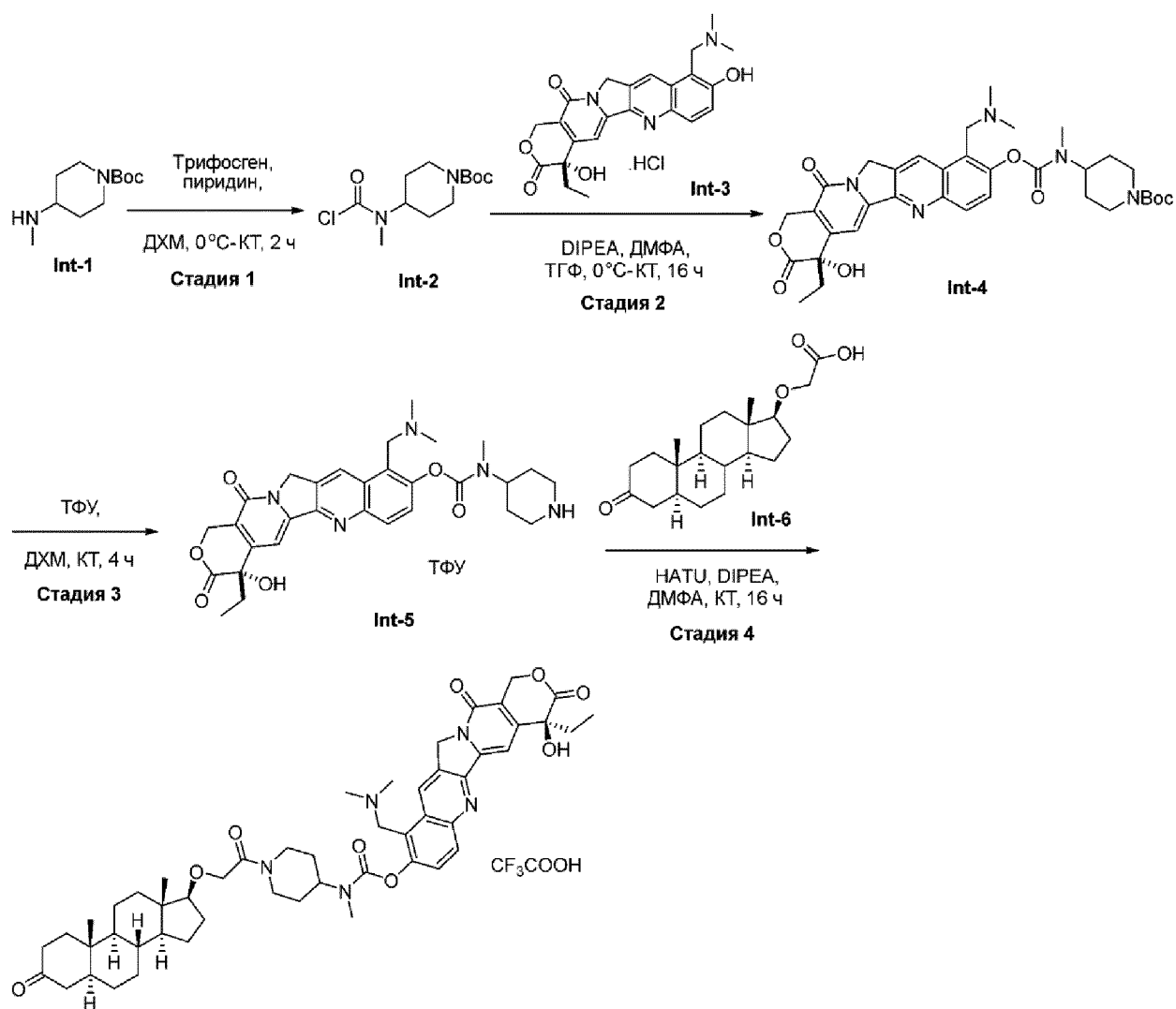
спектре).

Стадия 5: Синтез (8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетил-11-(4-((6-(4-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)-пиперазин-1-ил)-6-оксогексил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата (19)

К перемешиваемому раствору 6-((4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексановой кислоты Int-7 (200 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) и (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-(пиперазин-1-илметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)диона.ТФУ соли (**Int-4**, 192 мг, 0,41 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (186 мг, 0,52 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,090 мл, 0,52 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали в течение 4ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции к этой реакционной смеси добавляли воду (20 мл), отфильтровывали твердую фазу, промывали водой (10 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash при использовании 7% метанола в дихлорметане с получением целевого продукта (60 мг, 16%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,35 (шс, 1H) 9,65 (шс, 1H) 8,94 (с, 1H) 8,21 (д, *J*=9,25 Гц, 1H) 7,64 (д, *J*=9,25 Гц, 1H) 7,30 (с, 1H) 7,02 (шс, 2H) 6,67 (шс, 2H) 5,67 (с, 1H) 5,43 (с, 2H) 5,30 (с, 2H) 4,76 (шс, 2H) 4,41 (шд, *J*=6,94 Гц, 3H) 3,98-4,08 (м, 10H) 3,49-3,45 (шс, 4H) 3,25 (шс, 2H) 2,85 (с, 3H) 2,56 (шс, 2H) 2,28-2,42 (м, 3H) 2,13 (с, 3H) 2,00 (с, 3H) 1,82-1,94 (м, 2H) 1,63-1,80 (м, 4H) 1,20-1,56 (м, 7H) 0,88 (т, *J*=7,17 Гц, 3H) 0,22 (с, 3H). **ЖХ-МС:** 511,4 [M/2+H]⁺, 1018,6 [M-H]⁻. Чистота согласно ВЭЖХ 95,1%.

Пример 20

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-(1-(2-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-ил)окси)ацетил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (Соединение 21)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-((хлоркарбонил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (Int-2)

К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-4-(метиламино)-пиперидин-1-карбоксилата (**Int-1**, 2,0 г, 9,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавляли пиридин (1,10 мл, 13 ммоль, 1,5 экв.), а затем - трифосген (830 мг, 2,7 ммоль, 0,3 экв.). Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь промывали водой (60 мл) и экстрагировали ДХМ (2×60 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением **Int-2** (2,0 г, неочищенное), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(S)-4-(((10-((диметиламино)-метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)окси)карбонил)-(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (Int-4)

К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-4-((хлоркарбонил)-(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (**Int-2**, 2 г, 7,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15 мл) и ТГФ (15 мл) при 0°C добавляли (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-

дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион. HCl соль (Int-3, 1,71 г, 3,6 ммоль, 0,5 экв.) и DIPEA (8 мл, 38 ммоль, 5 экв.). Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash при использовании 5% метанола в дихлорметане с получением Int-4 (690 мг, 24%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,94 (с, 1H) 8,10 (шд, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,62 (шд, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,30-7,33(м, 1H) 6,52 (шс, 1H) 5,42 (с, 2H) 5,30 (с, 2H) 3,87-4,19 (м, 4H) 3,75 (шс, 2H) 3,01-3,05 (м, 4H) 2,66-2,94 (м, 3H) 2,25 (с, 3H) 1,66 (с, 6H) 1,41 (с, 9H) 0,88 (шт, *J*=7,34 Гц, 3H). ЖХ-МС: 661,4 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-метил(пиперидин-4-ил)карбамата (Int-5)

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(((10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)окси)карбонил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (Int-4, 700 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) при 0°C под атмосферой азота добавляли ТФУ (1,2 мл, 20 ммоль, 20 экв.). Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили в вакууме с получением Int-5 (570 мг, 98%) в виде соли ТФУ. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,15 (шс, 1H) 9,11 (с, 1H) 8,41-9,01 (м, 1H) 8,32 (д, *J*=8,80 Гц, 1H) 7,81 (д, *J*=8,80 Гц, 1H) 7,37 (с, 1H) 6,56 (шс, 1H) 5,40 (с, 2H) 5,32 (шс, 2H) 4,80-4,82 (м, 1H) 4,22-4,28 (с, 2H) 3,50-3,58 (м, 4H) 3,13 (с, 3H) 2,81 (с, 6H) 2,03 (шд, *J*=13,21 Гц, 2H) 1,79-1,95 (м, 4H) 0,89 (шт, *J*=7,09 Гц, 3H). ЖХ-МС: 560,2 [M+H]⁺.

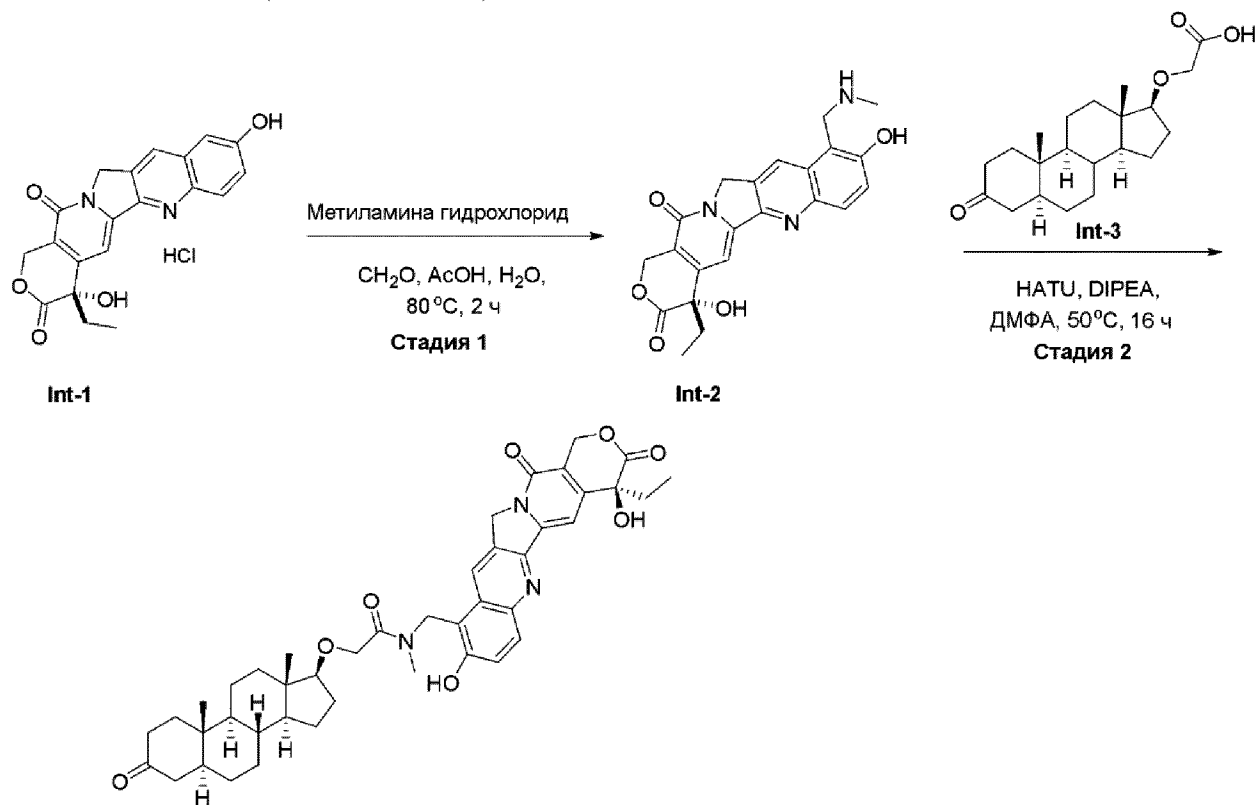
Стадия 4: Синтез (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-(1-(2-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-ил)окси)ацетил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (21)

К перемешиваемому раствору (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-метил(пиперидин-4-ил)карбамата в виде соли ТФУ (Int-5, 300 мг, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(((5*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-ил)окси)уксусной кислоты (Int-6, 183 мг, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (406 мг, 10,6 ммоль, 2,0 экв.) и NaHCO₃ (225 мг, 26,5 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции к этой реакционной смеси добавляли воду (20 мл), отфильтровывали твердую фазу и промывали водой (50 мл) и сушили в

вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью преп. метода ВЭЖХ с получением целевого продукта (142 мг, 29%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,83 (шс, 1H) 9,15 (с, 1H) 8,39 (д, $J=9,26$ Гц, 1H) 7,89 (д, $J=9,26$ Гц, 1H) 7,44 (с, 1H) 6,61 (шс, 1H) 5,51 (с, 2H) 5,40 (с, 2H) 4,89 (шс, 2H) 4,54 (шдд, $J=9,69$, 1,56 Гц, 1H) 4,35-4,50 (м, 1H) 4,17 (д, $J=5,38$ Гц, 2H) 4,02-4,11 (м, 1H) 3,44 (шд, $J=8,13$ Гц, 1H) 3,11 (с, 3H) 2,80-2,90 (м, 2H) 2,92 (с, 6H) 2,64-2,77 (м, 1H) 2,42-2,52 (м, 1H) 2,31-2,41 (м, 1H) 2,09-2,19 (м, 1H) 1,78-2,05 (м, 10H) 1,64-1,73 (м, 2H) 1,55-1,63 (м, 2H) 1,41-1,54 (м, 4H) 1,23-1,39 (м, 6H) 1,05 (с, 3H) 0,96 (шт, $J=7,32$ Гц, 3H) 0,80 (с, 3H). ЖХ-МС: 893.0[M+H] $^+$. Чистота согласно ВЭЖХ 97,90%.

Пример 21

Получение 2-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-ил)окси)-*N*-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)-*N*-метилацетамида (Соединение 25)



Стадия 1: Синтез (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-((метил-амино)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона (Int-2)

К перемешиваемому раствору (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона (Int-1, 2,0 г, 5,4 ммоль, 1,0 экв.) и метиламина гидрохлорида (255 мг, 8,2 ммоль, 1,5 экв.) в уксусной кислоте (20 мл) при комнатной температуре добавляли 37% раствор формальдегида (197 мг, 6,59 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч в закрытой пробирке. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения.

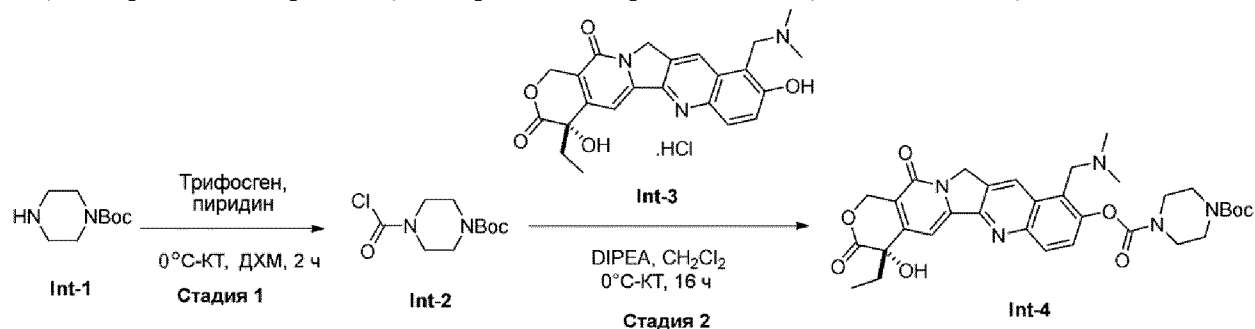
Неочищенное соединение подщелачивали водн. р-ром аммиака до pH 9, отфильтровывали твердую фазу и промывали водой, сушили в вакууме с получением Int-2 (1,7 г, 50%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,70 (с, 1H) 7,97 (д, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,40 (д, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,24 (с, 1H) 5,41 (с, 2H) 5,22 (с, 2H) 5,20 (шс, 1H) 4,37 (с, 2H) 2,46 (с, 3H) 1,82-1,93 (м, 3H) 0,88 (штг, *J*=6,85 Гц, 3H). ЖХ-МС: 408,4 [M+H]⁺.

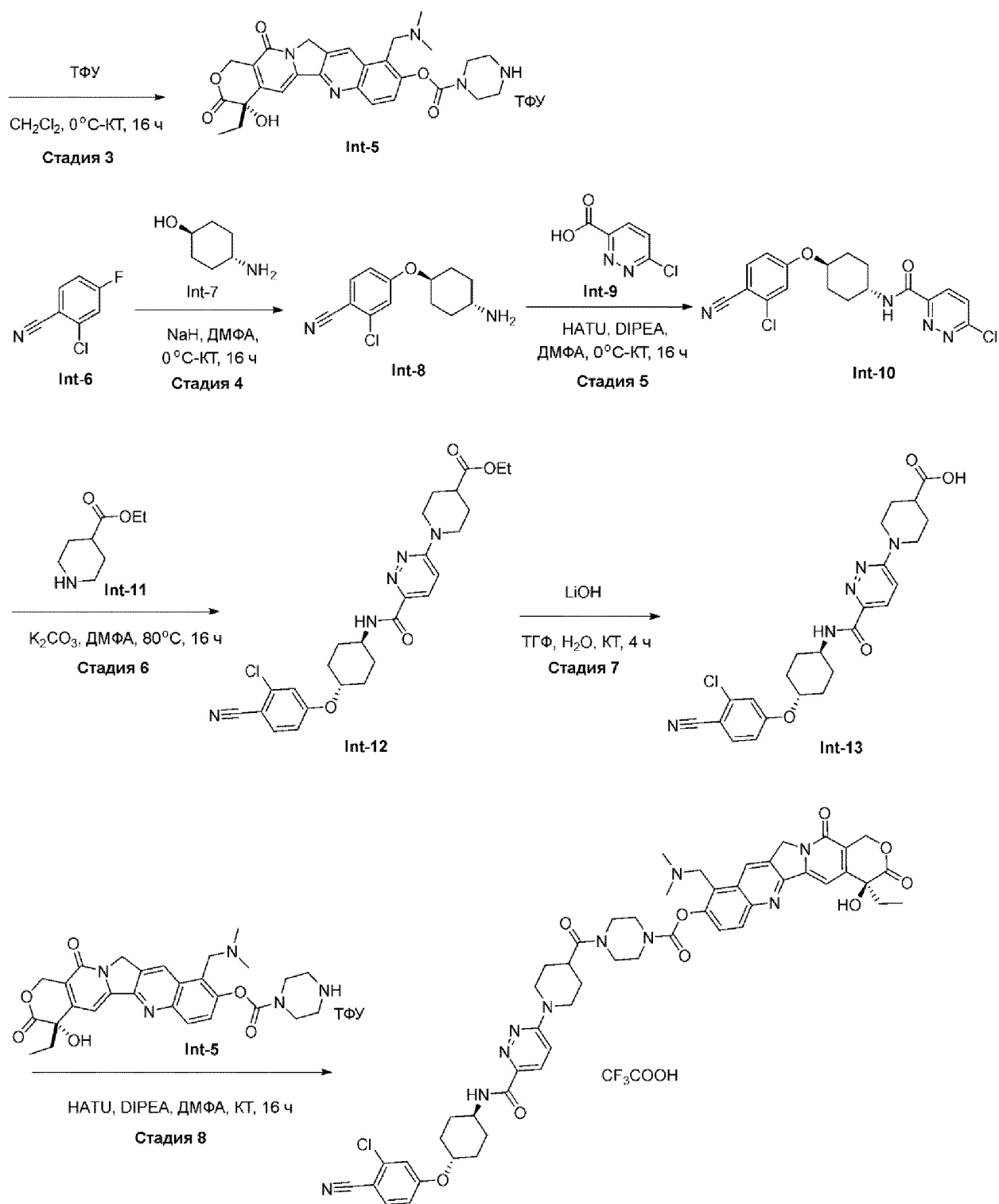
Стадия 2: Синтез 2-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-ил)окси)-*N*-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)-*N*-метилацетамида (25)

К перемешиваемому раствору (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-((метиламино)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона (Int-2, 500 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(((5*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17-ил)окси)уксусной кислоты (Int-3, 427 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (879 мг, 2,45 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (0.64 мл, 3,68 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические экстракты выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке CombiFlash при использовании 10% метанола в ДХМ с получением целевого продукта (160 мг, 16%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,67 (с, 1H) 8,76 (с, 1H) 8,04 (д, *J*=9,26 Гц, 1H) 7,58 (д, *J*=9,26 Гц, 1H) 7,28 (с, 1H) 6,30 (с, 1H) 5,37 (д, *J*=5,50 Гц, 2H) 5,20-5,34 (м, 2H) 5,07 (д, *J*=19,26 Гц, 1H) 4,81 (д, *J*=14,01 Гц, 1H) 4,29 (д, *J*=13,76 Гц, 1H) 4,00 (д, *J*=13,63 Гц, 1H) 2,80 (м, 3H) 2,23-2,39 (м, 2H) 2,02-2,18 (м, 2H) 1,80-1,98 (м, 3H) 1,68-1,78 (м, 1H) 1,54-1,67 (м, 1H) 0,91-1,33 (м, 13H) 0,87 (т, *J*=7,25 Гц, 3H) 0,77 (с, 3H) 0,46 (с, 3H) 0,05-0,13 (м, 3H). ЖХ-МС: 738,35 [M+H]⁺. Чистота согласно ВЭЖХ 97,5%.

Пример 22

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-4-(1-(6-(((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)-циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 26)





Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилата (Int-2)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (**Int-1**, 5 г, 26,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли пиридин (2,97 г, 37,6 ммоль, 1,4 экв.) и трифосген (3,19 г, 10,7 ммоль, 0,4 экв.) при 0°C. Нагревали до комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические экстракты снова промывали водой (200 мл), насыщенным

солевым раствором (200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением Int-2 (6,0 г, 90%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,64 (шд, *J*=4,40 Гц, 2H) 3,52 (шс, 2H) 3,27-3,47 (м, 3H) 2,93-3,21 (м, 1H) 1,41 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез (S)-1-(трет-бутил)-4-(10-((диметиламино)-метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (Int-4)

К перемешиваемому раствору (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4H)-диона, HCl соли (Int-3, 10 г, 23,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (250 мл) добавляли DIPEA (15,3 г, 118 ммоль, 5 экв.) и DMAP (724 мг, 5,9 ммоль, 0,25 экв.) с последующим добавлением трет-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилата (Int-2, 5,89 г, 23,7 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (мл) по каплям в течение 10 мин при 0°C и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические экстракты снова промывали водой (200 мл), насыщенным солевым раствором (200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash при использовании 7% метанола в ДХМ с получением Int-4 (10 г, 66%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,95 (с, 1H) 8,11 (д, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,65 (д, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,34 (с, 1H) 6,53 (с, 1H) 5,43 (с, 2H) 5,31 (с, 2H) 3,67-3,79 (м, 4H) 3,41-3,55 (м, 6H) 2,20 (с, 6H) 1,80-1,93 (м, 2H) 1,44 (с, 9H) 0,89 (шт, *J*=7,34 Гц, 3H). ЖХ-МС: 634,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил пиперазин-1-карбоксилата, соли ТФУ (Int-5)

К перемешиваемому раствору (S)-1-(трет-бутил)-4-(10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил) пиперазин-1,4-дикарбоксилата (Int-4, 1 г, 15 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) под атмосферой азота добавляли ТФУ (3 мл) при 0°C. Нагревали до комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, промывали диэтиловым эфиром (20 мл) и сушили в вакууме с получением Int-5 (1,02 г, неочищенного) в виде соли ТФУ, которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,12 (шс, 1H) 9,03-9,27 (м, 2H) 8,35 (шд, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,86 (шд, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,37 (с, 1H) 6,57 (шс, 1H) 5,45 (шс, 2H) 5,33 (шс, 2H) 4,86 (шс, 2H) 3,90-3,95 (м, 2H) 3,68-3,71 (м, 2H) 3,30 (шд, *J*=12,23 Гц, 2H) 2,89 (с, 6H) 1,80-1,95 (м, 3H) 1,08 (шт, *J*=7,09 Гц, 1H) 0,89 (шт, *J*=6,85 Гц, 3H). ЖХ-МС: 534,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез 4-(((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)окси)-2-хлорбензонитрила (Int-8)

К перемешиваемому раствору (1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексан-1-ола (Int-7, 11,1 г, 96 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (120 мл) под атмосферой азота добавляли NaN (4,62 г, 192 ммоль,

2 экв.) при 0°C. Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. К этой реакционной смеси по каплям добавляли 2-хлор-4-фторбензонитрил (**Int-6**, 15 г, 96 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (30 мл) в течение 10 мин при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции к этой реакционной смеси добавляли воду (100 мл), выпаривали растворители при пониженном давлении и промывали водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением **Int-8** (20 г, неочищенного), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: 251,2 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 6-хлор-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)пиридазин-3-карбоксамиды (Int-10)

Смесь 4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-2-хлорбензо-нитрил-6-хлорпиридазин-3-карбоновой кислоты (**Int-8**, 20 г, 80 ммоль, 1,0 экв.) и 6-хлорпиридазин-3-карбоновой кислоты (**Int-9**, 12,6 г, 80 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (200 мл) при 0°C добавляли НАТУ (36,4 г, 96 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (28 мл, 217 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении и промывали водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×800 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании 80% этилацетата в гексане с получением **Int-10** (10,7 г, 31%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 (д, J=7,83 Гц, 1H) 8,22 (д, J=8,80 Гц, 1H) 8,10 (д, J=8,80 Гц, 1H) 7,86 (д, J=8,80 Гц, 1H) 7,40 (д, J=1,96 Гц, 1H) 7,14 (дд, J=8,80, 2,45 Гц, 1H) 4,47-4,59 (м, 1H) 3,84-3,99 (м, 1H) 2,12 (шд, J=11,25 Гц, 2H) 1,90 (шд, J=10,76 Гц, 2H) 1,62-1,78 (м, 2H) 1,45-1,59 (м, 2H).

Стадия 6: Синтез этил-1-(6-(((1r,4r)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (Int-12)

К перемешиваемому раствору 6-хлор-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)пиридазин-3-карбоксамиды (**Int-10**, 3 г, 7,6 ммоль, 1,0 экв.) и этил-пиперидин-4-карбоксилата (**Int-11**, 1,2 мл, 7,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (30 мл) при комнатной температуре 0°C добавляли карбонат калия (1,6 г, 11,6 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, промывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании 60%

этилацетата в гептане с получением Int-12 (3,2 г, 44%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,59 (шд, $J=8,31$ Гц, 1H) 7,82 (дд, $J=15,16, 9,29$ Гц, 2H) 7,30-7,41 (м, 2H) 7,12 (дд, $J=8,80, 2,45$ Гц, 1H) 4,47-4,57 (м, 1H) 4,36 (шд, $J=13,20$ Гц, 2H) 4,06 (к, $J=6,85$ Гц, 2H) 3,77-3,92 (м, 1H) 3,09-3,22 (м, 2H) 2,63-2,74 (м, 1H) 2,09 (шд, $J=9,29$ Гц, 2H) 1,89 (шт, $J=10,27$ Гц, 4H) 1,42-1,70 (м, 6H) 1,17 (т, $J=7,09$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 512,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: Синтез 1-(6-(((1r,4r)-4-(3-Хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (Int-13)

К перемешиваемому раствору этил-1-(6-(((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (Int-12, 3,5 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) и воде (17 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH (500 мг, 20,8 ммоль, 3,0 экв.) и в течение 4 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, к этой смеси добавляли воду (30 мл), подкисляли конц. HCl до pH 6 и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением Int-13 (2,8 г, 80%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,60 (д, $J=8,31$ Гц, 1H) 7,83 (дд, $J=19,56, 9,29$ Гц, 2H) 7,30-7,44 (м, 2H) 7,07-7,20 (м, 1H) 4,46-4,62 (м, 1H) 4,34 (шд, $J=13,69$ Гц, 2H) 3,78-3,95 (м, 2H) 3,10-3,22 (м, 2H) 2,10 (шд, $J=12,23$ Гц, 2H) 1,89 (шд, $J=11,25$ Гц, 4H) 1,46-1,70 (м, 6H) (способный к обмену 1H водород не наблюдался на спектре). ЖХ-МС: 482,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

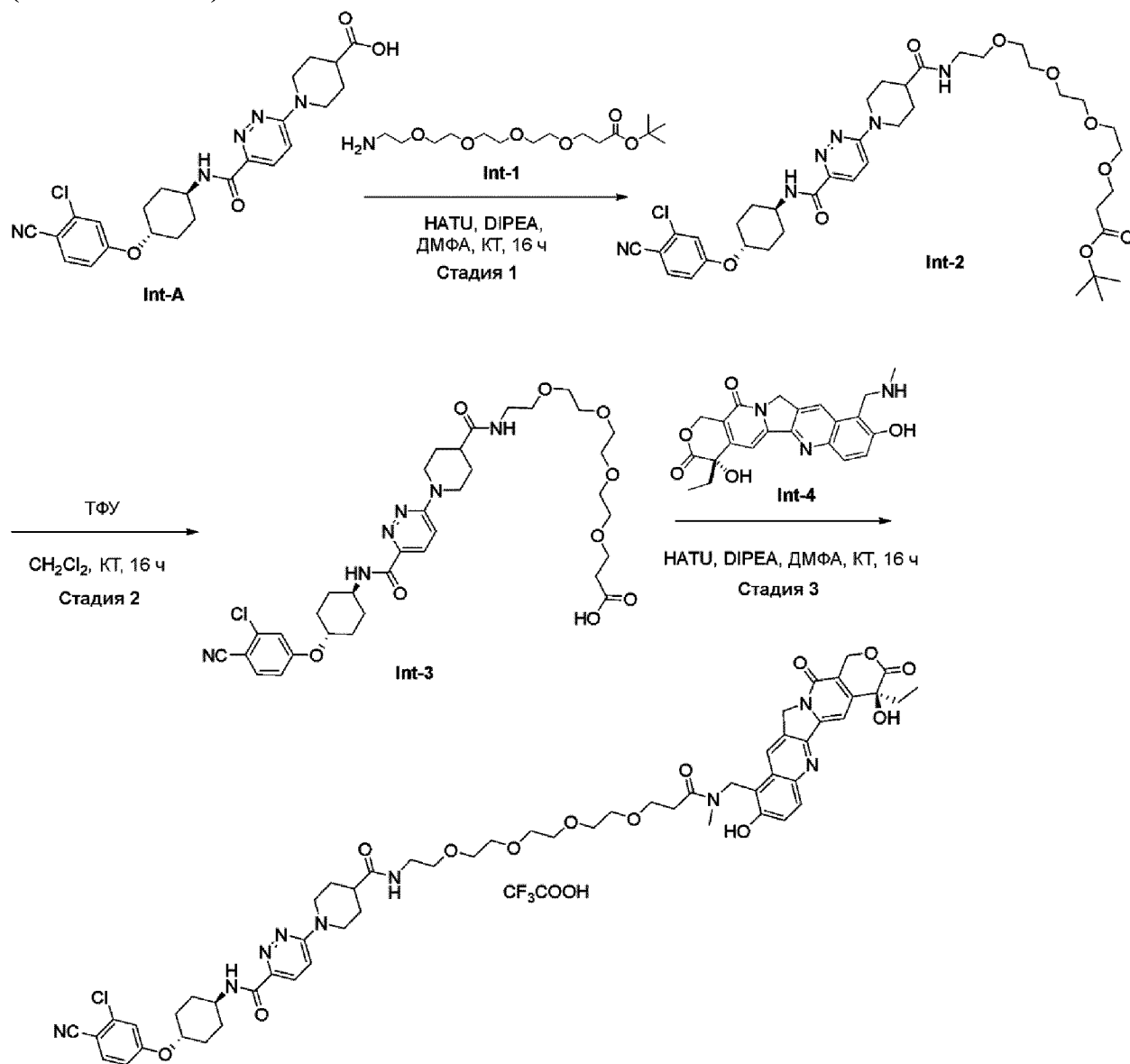
Стадия 8: Синтез (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(1-(6-(((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата, соли ТФУ (26)

К перемешиваемому раствору (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-пиперазин-1-карбоксилата, соли ТФУ (Int-5, 295 мг, 5,53 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(6-(((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)карбамоил)-пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (Int-13, 259 мг, 5,53 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8 мл) при 0°C добавляли NATU (306 мг, 8,05 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,2 мл, 16,5 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь промывали водой (60 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (2×60 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью преп. метода ВЭЖХ (0,5% ТФУ в АСН) в методе ТФУ с получением требуемой соли ТФУ (166 мг, 30%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 9,65-9,83 (м, 1H) 9,11 (с, 1H) 8,58 (д, $J=8,00$ Гц, 1H) 8,35 (д, $J=9,26$ Гц, 1H) 7,79-7,92 (м, 3H) 7,34-7,43 (м, 3H) 7,14 (дд, $J=8,76, 2,38$ Гц, 1H) 6,43-6,67 (м, 1H) 5,45 (с, 2H) 5,35 (с, 2H) 4,84 (шд, $J=0,88$ Гц, 2H) 4,54 (шс, 2H) 3,60-3,92 (м, 10H) 3,06-3,22 (м, 3H) 2,91 (с, 6H)

2,06-2,16 (м, 2H) 1,85-1,95 (м, 4H) 1,75-1,84 (м, 2H) 1,47-1,70 (м, 6H) 0,90 (т, $J=7,32$ Гц, 3H).
ЖХ-МС: 999,65 $[M+H]^+$. Чистота согласно ВЭЖХ 98,9%.

Пример 23

Получение *N*-(((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((1-((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)-2-метил-3-оксо-6,9,12,15-тетраокса-2-азагептадекан-17-ил)карбамоил)-пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (Соединение 27)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-1-(1-(6-(((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1-оксо-5,8,11,14-тетраокса-2-азагептадекан-17-оата (Int-2)

К перемешиваемому раствору 1-(6-(((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (Int-A, 600 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-1-амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-оата (Int-1, 400 мг, 1,2 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (4 мл) при 0°C добавляли HATU (800 мг,

1,8 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,64 мл, 3,6 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на колонке CombiFlash при элюировании 10% метанола в ДХМ с получением Int-2 (860 мг, 88%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,60 (шд, *J*=7,82 Гц, 1H) 7,72-7,98 (м, 3H) 7,28-7,45 (м, 2H) 7,06-7,21 (м, 1H) 4,38-4,61 (м, 3H) 3,86 (шд, *J*=7,21 Гц, 1H) 3,58 (шт, *J*=5,50 Гц, 2H) 3,50 (шс, 12H) 3,40 (шд, *J*=4,65 Гц, 2H) 3,19 (шд, *J*=5,14 Гц, 2H) 3,04 (шт, *J*=11,98 Гц, 2H) 2,38-2,45 (м, 3H) 2,10 (шд, *J*=8,44 Гц, 2H) 1,90 (шд, *J*=9,17 Гц, 2H) 1,76 (шд, *J*=11,25 Гц, 2H) 1,46-1,69 (м, 6H) 1,38 (с, 9H). ЖХ-МС: 787,70; [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 1-(1-(6-(((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1-оксо-5,8,11,14-тетраокса-2-азагептадекан-17-овой кислоты (Int-3)

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-1-(1-(6-(((1*r*, 4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1-оксо-5,8,11,14-тетраокса-2-азагептадекан-17-оата (Int-2, 850 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) под атмосферой азота добавляли ТФУ (1,5 мл, 10 экв.) при 0°C. Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, промывали диэтиловым эфиром (20 мл) и сушили в вакууме с получением Int-3 (600 мг, 76%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,59 (д, *J*=8,19 Гц, 1H) 7,76-7,96 (м, 3H) 7,30-7,45 (м, 2H) 7,13 (дд, *J*=8,80, 2,45 Гц, 1H) 4,36-4,61 (м, 4H) 3,77-3,93 (м, 1H) 3,60 (т, *J*=6,36 Гц, 2H) 3,45-3,53 (м, 11H) 3,40 (т, *J*=5,87 Гц, 2H) 3,19 (к, *J*=5,79 Гц, 2H) 3,05 (т, *J*=11,68 Гц, 2H) 2,44-2,50 (м, 3H) 2,10 (шд, *J*=9,90 Гц, 2H) 1,90 (шд, *J*=10,51 Гц, 2H) 1,76 (шд, *J*=10,64 Гц, 2H) 1,45-1,69 (м, 6H) (способный к обмену 1H водород не наблюдался на спектре). ЖХ-МС: 731,45 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез N-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)-6-(4-((1-((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)-2-метил-3-оксо-6,9,12,15-тетраокса-2-азагептадекан-17-ил)карбамоил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксиамида (27)

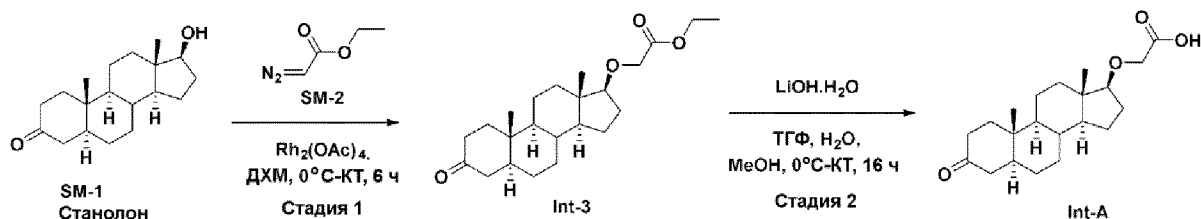
К перемешиваемому раствору 1-(1-(6-(((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1-оксо-5,8,11,14-тетраокса-2-азагептадекан-17-овой кислоты (Int-3, 300 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) и (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-((метиламино)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона (Int-4, 160 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (8 мл) при 0°C добавляли НАТУ (230 мг, 0,61 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,2 мл, 1,23 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные

органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением целевого продукта (52 мг, 11%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,66 (с, 1H) 8,69 (с, 1H) 8,56 (д, $J=8,13$ Гц, 1H) 8,03 (д, $J=9,26$ Гц, 1H) 7,76-7,90 (м, 3H) 7,55 (д, $J=9,26$ Гц, 1H) 7,30-7,42 (м, 2H) 7,26 (с, 1H) 7,13 (дд, $J=8,88, 2,38$ Гц, 1H) 6,30-6,61 (м, 1H) 5,41 (с, 2H) 5,23 (с, 2H) 4,93-5,06 (м, 2H) 4,49-4,57 (м, 1H) 4,45 (шд, $J=13,01$ Гц, 2H) 3,85 (шд, $J=8,00$ Гц, 1H) 3,70 (т, $J=6,57$ Гц, 3H) 3,34-3,53 (м, 11H) 3,50 (с, 3H) 3,13-3,21 (м, 2H) 2,95-3,10 (м, 3H) 2,83 (с, 2H) 2,59 (т, $J=6,57$ Гц, 2H) 2,05-2,14 (м, 2H) 1,85-1,90 (м, 4H) 1,75 (шд, $J=10,51$ Гц, 2H) 1,47-1,66 (м, 6H) 0,87 (т, $J=7,32$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 1120,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Чистота согласно ВЭЖХ 99,7%.

Пример 24

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 4-(2-(((5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-17-ил)окси)-N-метилацетидамо)пиперидин-1-карбоксилата (Соединение 20)

Получение 2-(((5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-17-ил)окси)уксусной кислоты (Int-A)



Стадия 1: Получение этил-2-(((5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-17-ил)окси)ацетата (Int-3)

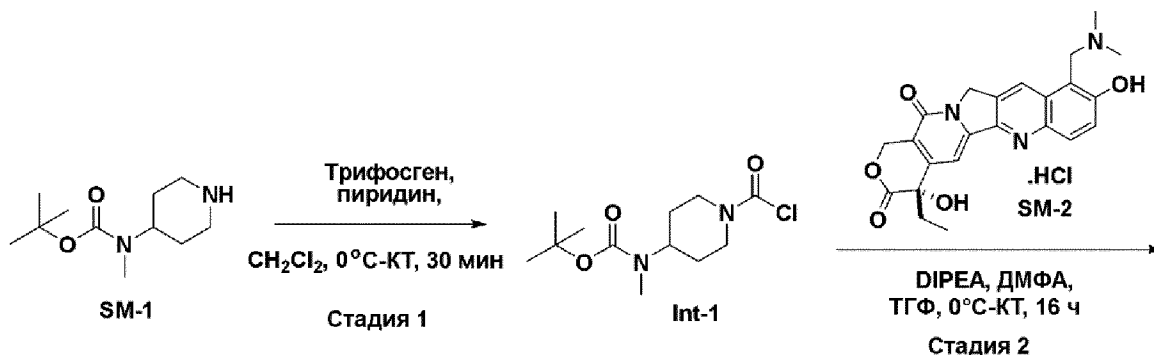
В перемешиваемый раствор станолон (SM-1, 2,0 г, 6,88 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли димер ацетата родия (II) (213 мг, 0,48 ммоль, 0,07 экв.), после чего по каплям при 0°C добавляли этил-2-диазоацетат (SM-2, 785 мг, 6,88 ммоль, 1,0 экв.). Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash хроматографии при элюировании 18% этилацетата в н-гептане с получением Int-3 (1,25 г, 48%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,06-4,16 (м, 3H) 4,05 (с, 2H) 3,37 (т, $J=8,31$ Гц, 1H) 2,35-2,46 (м, 1H) 2,30 (т, $J=14,43$ Гц, 1H) 2,08 (дд, $J=13,21, 1,96$ Гц, 1H) 1,76-2,00 (м, 3H) 1,31-1,66 (м, 6H) 1,14-1,30 (м, 10H) 0,97 (с, 3H) 0,76-0,96 (м, 1H) 0,72 (с, 3H) 0,64-0,71 (м, 1H). ЖХ-МС: 377,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

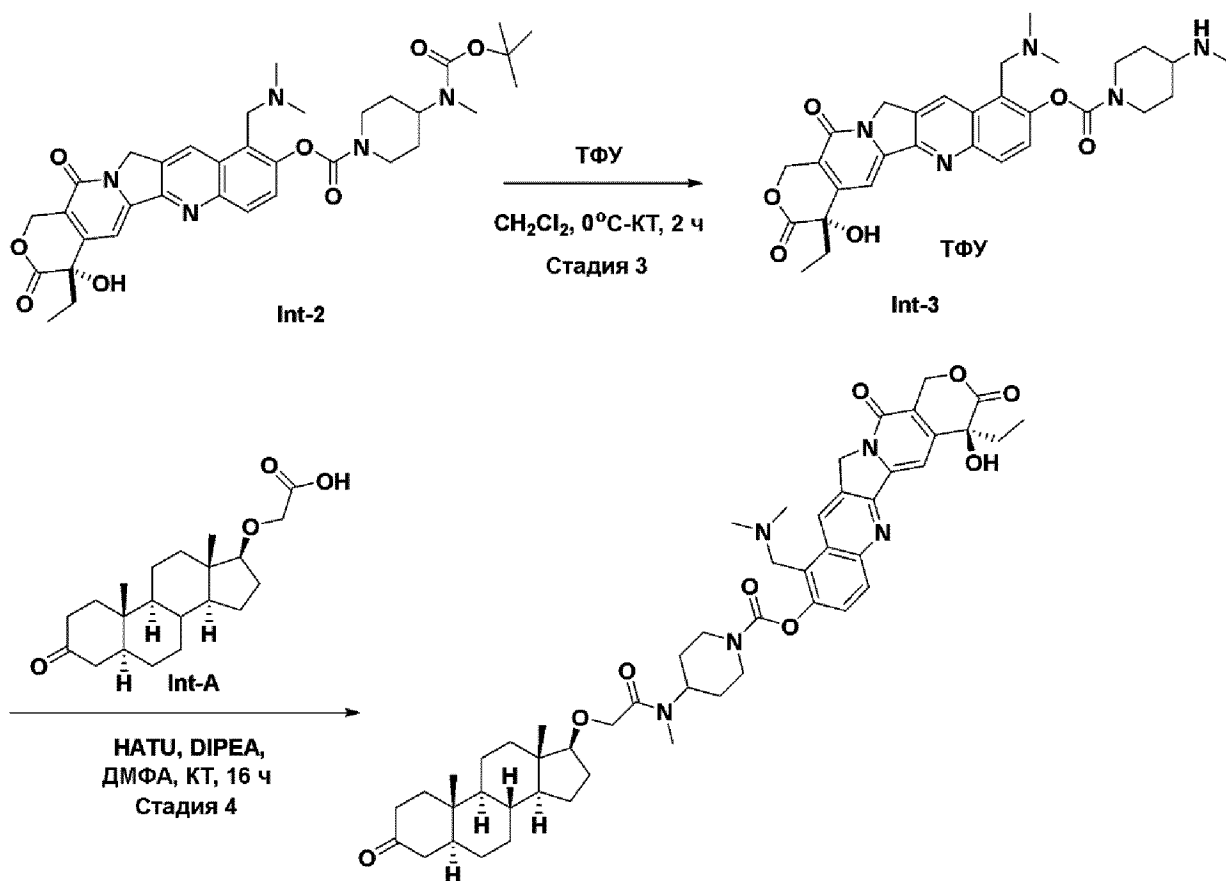
Стадия 2: Получение 2-(((5S,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-диметил-3-

оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)уксусной кислоты (Int-A)

В перемешиваемый раствор этил-2-(((5*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)ацетата (**Int-3**, 1,2 г, 3,18 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл), метаноле (3 мл) и воде (3 мл) при 0°C добавляли моногидрат гидроксида лития (1,07 г, 25,4 ммоль, 8,0 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Водный слой нейтрализовали водн. раствором лимонной кислоты и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (2×20 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением **Int-A** (1,0 г, 90%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,46 (шс, 1H) 3,97 (с, 2H) 3,37 (т, *J*=8,31 Гц, 1H) 2,41 (тд, *J*=14,67, 6,36 Гц, 1H) 2,30 (т, *J*=14,43 Гц, 1H) 2,08 (дд, *J*=13,21, 1,96 Гц, 1H) 1,77-1,99 (м, 4H) 1,61 (дд, *J*=12,96, 3,18 Гц, 1H) 1,31-1,56 (м, 6H) 1,11-1,32 (м, 6H) 0,78-0,97 (м, 5H) 0,72 (с, 3H). ЖХ-МС: 347,44 [M-H]⁻.

Получение (S)-10-((Диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-*b*]хинолин-9-ил-4-(2-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)-*N*-метилацетида)пиперидин-1-карбоксилата





Стадия 1: Получение трет-бутил-(1-(хлоркарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (Int-1)

К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-метил(пиперидин-4-ил)карбамата (**SM-1**, 1,6 г, 7,47 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) по каплям при 0°C добавляли пиридин (1 мл, 11,2 ммоль, 1,5 экв.) и раствор трифосгена (3 мл в ДХМ). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Ход реакции контролировали по ТСХ (наблюдали неполярное пятно). После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду со льдом (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением **Int-1** (2,05 г, неочищенного), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,30-4,52 (м, 2H) 4,11-4,30 (м, 1H) 3,11 (т, *J*=12,76 Гц, 1H) 2,90 (т, *J*=12,26 Гц, 1H) 2,73 (с, 3H) 1,56-1,86 (м, 4H) 1,47 (с, 9H).

Стадия 2: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-4-((*tert*-бутоксикарбонил)(метил)-амино)пиперидин-1-карбоксилата (Int-2)

К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-(1-(хлоркарбонил)-пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (**Int-1**, 2,05 г, 7,42 ммоль, 1,0 экв.) и (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диола (**SM-2**, 1,72 г, 3,62 ммоль, 0,5 экв.) в ДМФА (15 мл) и ТГФ (15 мл) при 0°C добавляли DIPEA (6 мл, 36,2 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до

комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь гасили водой со льдом (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash хроматографии при элюировании 7% метанола в дихлорметане с получением **Int-2** (1,6 г, 69%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,94 (с, 1H) 8,11 (д, *J*=9,17 Гц, 1H) 7,64 (д, *J*=9,17 Гц, 1H) 7,33 (с, 1H) 6,53 (шс, 1H) 5,75 (с, 2H) 5,43 (с, 2H) 5,31 (с, 2H) 4,04-4,41 (м, 2H) 2,91-3,43 (м, 2H) 2,74 (с, 3H) 2,69-2,72 (м, 1H) 2,49 (с, 3H) 2,21 (с, 3H) 1,81-1,97 (м, 2H) 1,58-1,78 (м, 2H) 1,42 (с, 9H) 1,25-1,39 (м, 2H) 0,81-0,95 (м, 3H). ЖХ-МС: 662,5[M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата, соли ТФУ (Int-3)

К перемешиваемому раствору (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (**Int-2**, 1,6 г, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (18 мл) добавляли ТФУ (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли с перемешиванием при комнатной температуре на 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое растирали с этилацетатом (30 мл), отфильтровывали твердую фазу и сушили в вакууме с получением **Int-3** (900 мг, 69%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,98 (шс, 1H) 9,12 (с, 1H) 8,76 (шс 2H) 8,34 (д, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,81 (д, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,37 (с, 1H) 6,54 (шс, 1H) 5,40 (с, 2H) 5,34 (с, 2H) 4,79 (с, 2H) 4,15-4,21 (м, 2H) 2,90-3,21 (м, 2H) 2,89 (шс, 6H) 2,64 (т, *J*=5,14 Гц, 4H) 2,12 (д, *J*=10,76 Гц, 2H) 1,82-1,94 (м, 4H) 0,89 (т, *J*=7,09 Гц, 3H). ЖХ-МС: 562,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-4-(2-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[*a*]фенантрен-17-ил)окси)-*N*-метилацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата

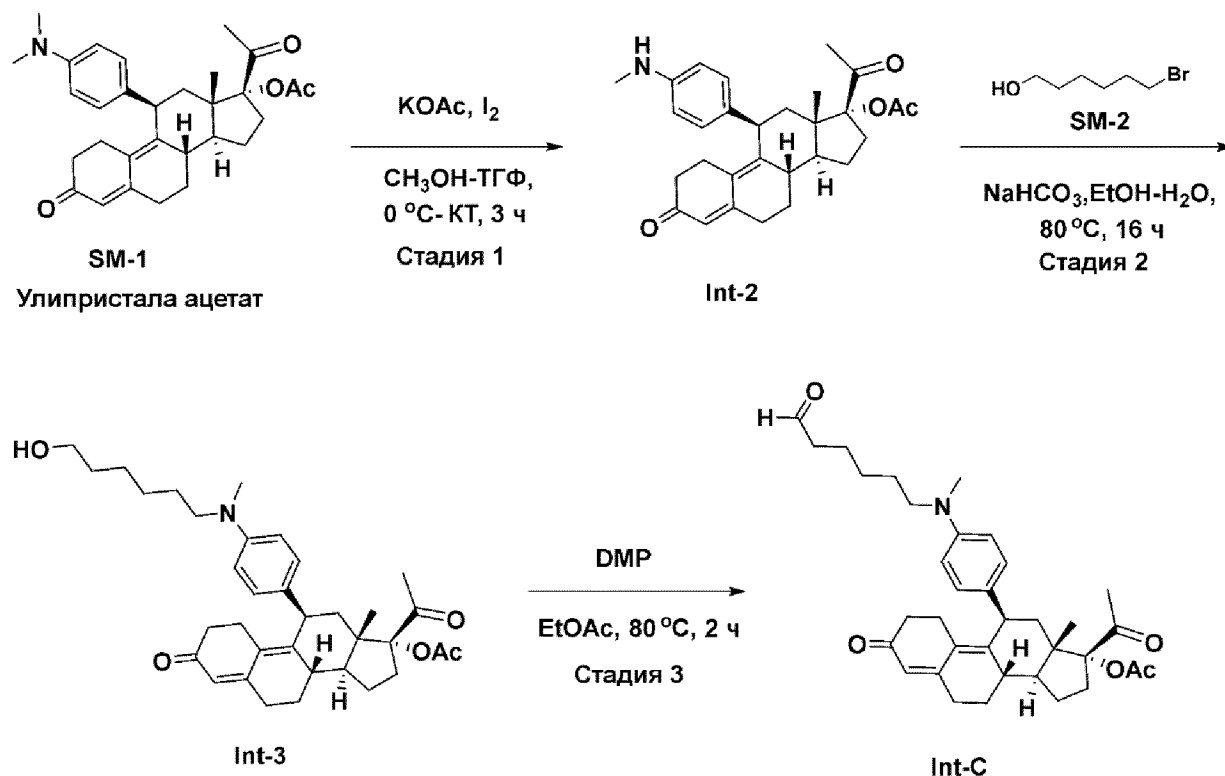
К перемешиваемому раствору 2-(((5*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[*a*]фенантрен-17-ил)окси)уксусной кислоты (**Int-A**, 300 мг, 0,862 ммоль, 1,0 экв.) и (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата, в виде соли ТФУ (**Int-3**, 725 мг, 1,29 ммоль, 1,5 экв.), в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре добавляли NaHCO₃ (362 мг, 4,31 ммоль, 5,0 экв.) и NATU (655 мг, 1,72 ммоль, 2 экв.) и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь гасили водой со льдом (20 мл), отфильтровывали твердую фазу, промывали избытком воды (50 мл) и

сушили в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash хроматографии с получением целевого продукта (155,2 мг, 20%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,58-9,81 (м, 1H) 9,10 (с, 1H) 8,34 (д, $J=9,38$ Гц, 1H) 7,86 (д, $J=9,13$ Гц, 1H) 7,38 (с, 1H) 6,55 (шс, 1H) 5,45 (с, 2H) 5,35 (с, 2H) 4,84 (шс, 2H) 4,32-4,56 (м, 2H) 4,08-4,22 (м, 3H) 3,89-4,06 (м, 1H) 3,36 (т, $J=8,63$ Гц, 2H) 3,13-3,28 (м, 1H) 2,97-3,11 (м, 1H) 2,89 (шс, 8H) 2,76 (с, 1H) 2,42 (тд, $J=14,66, 6,57$ Гц, 1H) 2,25-2,35 (м, 1H) 2,03-2,16 (м, 1H) 1,79-1,99 (м, 8H) 1,71-1,79 (м, 1H) 1,50-1,67 (м, 4H) 1,33-1,49 (м, 3H) 1,14-1,33 (м, 6H) 0,98 (с, 3H) 0,89 (т, $J=7,32$ Гц, 4H) 0,75 (шд, $J=5,88$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 892,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Чистота согласно ВЭЖХ: 99.7%.

Пример 25

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 3-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)-амино)гексил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (Соединение 22)

Получение (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(7-оксогептил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-17-илацетата (Int-C)



Стадия 1: Получение (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метиламино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-17-илацетата (Int-2)

К перемешиваемому раствору SM-1 (10 г, 21 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (150 мл) и

ТГФ (150 мл) при 0°C добавляли КОАс (20,6 г, 210 ммоль, 10 экв.) и йод (13,1 г, 105 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) (50 г в 30 мл воды) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением **Int-2** (8,0 г, 82%), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,91 (шс, 1H) 6,91 (д, $J=8,31$ Гц, 2H) 6,44 (д, $J=8,31$ Гц, 2H) 5,67 (с, 1H) 4,37 (м, 1H) 2,75 (с, 2H) 2,61 (д, $J=4,40$ Гц, 3H) 2,30-2,40 (м, 1H) 2,07-2,16 (с, 5H) 1,99 (с, 6H) 1,63-1,77 (м, 2H) 1,21-1,45 (м, 5H) 0,86 (т, $J=6,60$ Гц, 1H) 0,16-0,28 (м, 3H). ЖХ-МС: 462,28 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-11-(4-(6-гидроксигексил)(метил)амино)фенил)-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-илацетата (Int-3)

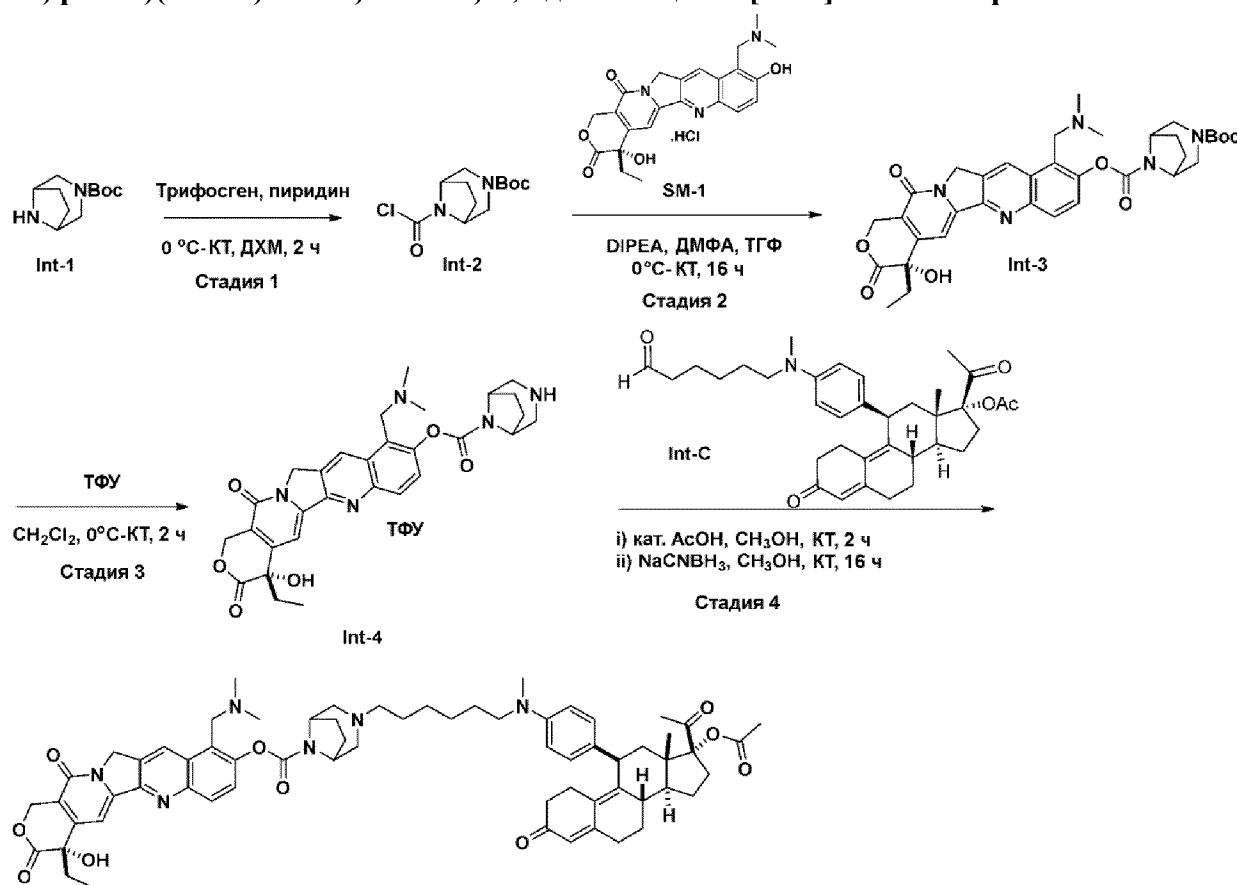
К раствору (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метиламино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-илацетата (**Int-2**, 4 г, 8,67 ммоль, 1,0 экв.) и 6-бромгексан-1-ола (**SM-2**, 7,81 г, 43,38 ммоль, 5 экв.) в этаноле (40 мл) и воде (40 мл) при комнатной температуре добавляли NaHCO_3 (7,37 г, 86,76 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (40 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали с помощью CombiFlash хроматографии при элюировании 70% этилацетата в гептане с получением **Int-3** (2,6 г, 53%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6,98 (д, $J=7,89$ Гц, 2H) 6,58 (д, $J=7,89$ Гц, 2H) 5,67 (шс, 1H) 4,24-4,51 (м, 2H) 3,36 (д, $J=5,70$ Гц, 2H) 3,23 (д, $J=6,58$ Гц, 2H) 2,69-2,86 (м, 4H) 2,55 (с, 3H) 2,29-2,44 (м, 1H) 2,05-2,26 (м, 5H) 1,87-2,04 (м, 6H) 1,63-1,77 (м, 2H) 1,34-1,49 (м, 6H) 1,27 (шс, 6H) 0,23 (шс, 3H). ЖХ-МС: 562,40 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-илацетата (Int-C)

К перемешиваемому раствору **Int-3** (500 мг, 0,891 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (40 мл) порциями при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (DMP) (1,1 г, 2,67 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили 50% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл), приливали нас. раствор NaHCO_3 (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением **Int-C** (450 мг, 92%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,64 (с, 1H) 6,98 (д, $J=8,31$ Гц, 2H) 6,58 (д, $J=8,80$ Гц, 2H), 5,67 (с, 1H) 4,39 (д, $J=5,87$ Гц, 1H) 3,22 (т, $J=6,60$ Гц, 2H) 2,55-2,80 (м, 5H) 2,51-2,54 (м, 2H) 2,40 (т, $J=7,09$ Гц, 2H) 1,96-2,15 (м, 12H) 1,56-1,69 (м, 2H) 1,11-1,59 (м, 10H) 0,23 (с, 3H). ЖХ-МС: 560,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-b]хинолин-9-ил-3-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)-гексил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Стадия 1: Получение трет-бутил-8-(хлоркарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (Int-2)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**Int-1**, 2,0 г, 9,34 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли пиридин (1,1 мл, 14,01 ммоль, 1,5 экв.) и раствор трифосгена (0,83 г, 2,8 ммоль, 0,3 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям в течение 10 мин при 0°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ (наблюдали неполярное пятно). После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду со льдом (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением **Int-2** (2,0 г,

неочищенное), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,29-4,48 (м, 2H) 3,67-3,95 (м, 2H) 2,86-3,22 (м, 2H) 1,89-2,06 (м, 2H) 1,56-1,65 (м, 2H) 1,31-1,51 (м, 9H).

Стадия 2: Получение 3-(трет-бутил)-8-((S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3,8-дикарбоксилата (Int-3)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-8-(хлоркарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**Int-2**, 2,0 г, 7,24 ммоль, 1 экв.) и (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-диона в виде соли HCl (**SM-1**, 1,71 г, 3,6 ммоль, 0,5 экв.) в ТГФ (15 мл) и ДМФА (15 мл) при 0°C добавляли DIPEA (6,3 мл, 36,23 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (50 мл), отфильтровывали твердую фазу и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash хроматографии при элюировании 8% метанола в ДХМ с получением **Int-3** (550 мг, 23%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,96 (с, 1H) 8,12 (д, $J=9,29$ Гц, 1H) 7,70 (д, $J=8,80$ Гц, 1H) 7,34 (с, 1H) 6,53 (с, 1H) 5,43 (с, 2H) 5,32 (с, 2H) 4,55 (шс, 1H) 4,29 (шс, 1H) 3,72-3,78 (м, 3H) 2,20 (с, 5H) 1,93-2,11 (м, 2H) 1,80-1,95 (м, 2H) 1,71 (д, $J=7,34$ Гц, 2H) 1,44 (с, 9H) 1,27-1,37 (м, 2H) 1,23 (с, 2H) 0,89 (т, $J=7,09$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 660,25 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, соли ТФУ (Int-4)

К перемешиваемому раствору 3-(трет-бутил)-8-((S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3,8-дикарбоксилата (**Int-3**, 550 мг, 0,834 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (1 мл, 8,34 ммоль, 10 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, неочищенное соединение растирали с этилацетатом (25 мл), отфильтровывали твердую фазу и сушили в вакууме с получением **Int-4** (530 мг, 94%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,03 (шс, 1H) 9,56 (шс, 1H) 9,13 (с, 1H) 9,01 (шс, 1H) 8,36 (д, $J=9,29$ Гц, 1H) 7,97 (д, $J=9,29$ Гц, 1H) 7,38 (с, 1H) 6,57 (шс, 1H) 5,45 (с, 2H) 5,34 (с, 2H) 4,70-4,96 (м, 2H) 4,45 (шс, 1H) 3,30 (шс, 6H) 2,88 (шс, 5H) 2,05-2,18 (м, 3H) 1,89-1,92 (м, 3H) 0,89 (т, $J=7,34$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 560,45 [M+H]⁺.

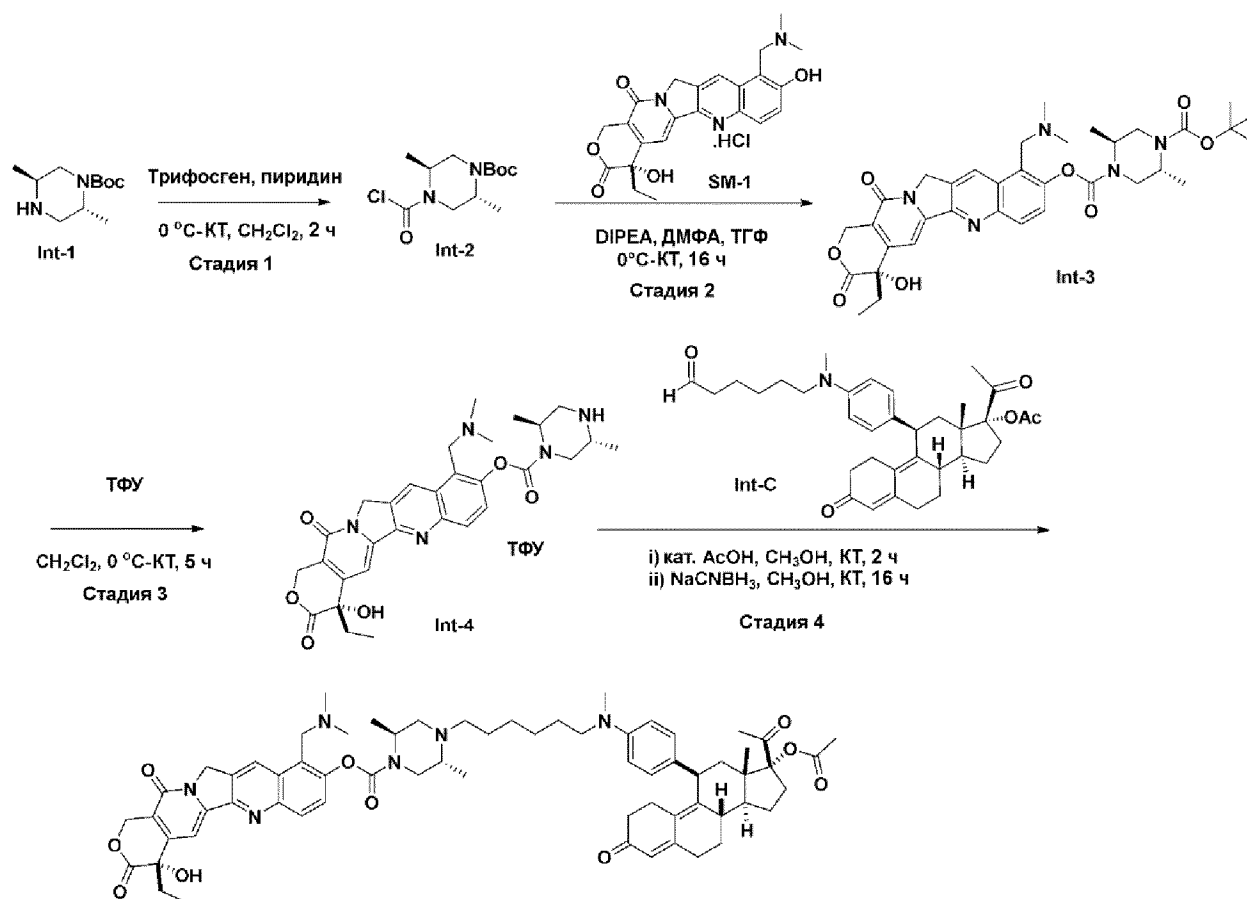
Стадия 4: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-3-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-

2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]-фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата

В перемешиваемый раствор (8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-илацетата (**Int-C**, 398 мг, 0,713 ммоль, 1 экв.) и (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (**Int-4**, 400 мг, 0,713 ммоль, 1 экв.) в метаноле (30 мл) и 1,2-дихлорэтаноле (8 мл) при комнатной температуре добавляли каталитическое количество ледяной уксусной кислоты (0,1 мл) и перемешивали в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляли NaCNBH₃ (89 мг, 1,42 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, вливали воду со льдом (20 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash хроматографии при элюировании 8-10% метанола в ДХМ с получением целевого продукта (41,8 мг, 5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,95 (с, 1H) 8,11 (д, *J*=9,26 Гц, 1H) 7,63 (д, *J*=9,26 Гц, 1H) 7,34 (с, 1H) 6,98 (д, *J*=8,63 Гц, 2H) 6,59 (д, *J*=8,75 Гц, 2H) 6,51 (с, 1H) 5,67 (с, 1H) 5,43 (с, 2H) 5,32 (с, 2H) 4,46 (шс, 1H) 4,39 (д, *J*=6,13 Гц, 1H) 4,21 (д, *J*=1,50 Гц, 1H) 3,79 (с, 2H) 3,18-3,31 (м, 2H) 2,79-2,85 (м, 3H) 2,73 (д, *J*=11,51 Гц, 2H) 2,65-2,71 (м, 3H) 2,52-2,57 (м, 3H) 2,42 (д, *J*=10,88 Гц, 1H) 2,28-2,39 (м, 4H) 2,20 (с, 6H) 2,15 (д, *J*=14,01 Гц, 3H) 2,06-2,11 (м, 4H) 2,00 (с, 4H) 1,83-1,93 (м, 6H) 1,62-1,77 (м, 3H) 1,37-1,53 (м, 6H) 1,20-1,36 (м, 6H) 0,81-0,94 (м, 3H). ЖХ-МС: 1103,04 [M+H]⁺. Чистота согласно ВЭЖХ: 51,2%.

Пример 26

Получение (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил (2*S*,5*R*)-4-(6-((4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (**Соединение 23**)



Стадия 1: Получение трет-бутил-(2R,5S)-4-(хлоркарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-2)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (**Int-1**, 2,0 г, 9,34 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли пиридин (1,1 мл, 13,99 ммоль, 1,5 экв.) и раствор трифосгена (0,83 г, 2,79 ммоль, 0,3 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям в течение 10 мин при 0°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ (наблюдали неполярное пятно). После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду со льдом (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением **Int-2** (2,57 г, неочищенное), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 4,09-4,53 (м, 2H) 3,45-3,69 (м, 2H) 3,07-3,42 (м, 2H) 1,41 (с, 9H) 0,99-1,24 (м, 6H).

Стадия 2: Получение 1-(трет-бутил)-4-((S)-10-((диметил-амино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (Int-3)

К раствору трет-бутил-(2R,5S)-4-(хлоркарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (**Int-2**, 2,57 г, 9,31 ммоль, 1 экв.) и (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-диона, соли HCl (**SM-1**, 2,21 г, 4,65 ммоль, 0,5 экв.), в ТГФ (20 мл) и ДМФА (20 мл) добавляли

DIPEA (8,1 мл, 46,5 ммоль, 5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash хроматографии при элюировании 5% метанола в ДХМ с получением **Int-3** (1,4 г, 22%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,95 (шс, 1H) 8,12 (д, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,70 (д, *J*=8,80 Гц, 1H) 7,33 (с, 1H) 6,53 (с, 1H) 5,43 (с, 2H) 5,31 (с, 2H) 4,12-4,61 (м, 3H) 3,60-4,09 (м, 5H) 2,20 (д, *J*=6,36 Гц, 6H) 1,80-1,96 (м, 2H) 1,44 (с, 9H) 1,25-1,44 (м, 3H) 1,18 (д, *J*=6,85 Гц, 3H) 0,78-0,91 (м, 3H). ЖХ-МС: 662,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата, соли ТФУ (Int-4)

К перемешиваемому раствору 1-(*трет*-бутил)-4-((S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил) (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (**Int-3**, 1,4 г, 2,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (1,2 мл, 21,18 ммоль, 10 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 5 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, неочищенное соединение растирали с этилацетатом (25 мл), отфильтровывали твердую фазу и сушили в вакууме с получением **Int-4** (1,01 г, 71%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,00 (шс, 1H) 9,11 (шс, 3H) 8,41 (д, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,84 (д, *J*=8,80 Гц, 1H) 7,37 (с, 1H) 6,57 (шс, 1H) 5,45 (с, 2H) 5,34 (с, 2H) 4,83 (шс, 1H) 4,40-4,65 (м, 1H) 3,65-4,09 (м, 4H) 3,14 (шд, *J*=12,72 Гц, 2H) 2,87 (шс, 6H) 1,79-1,98 (м, 2H) 1,41 (шс, 6H) 0,89 (т, *J*=6,85 Гц, 3H); ЖХ-МС: 562,40 [M+H]⁺.

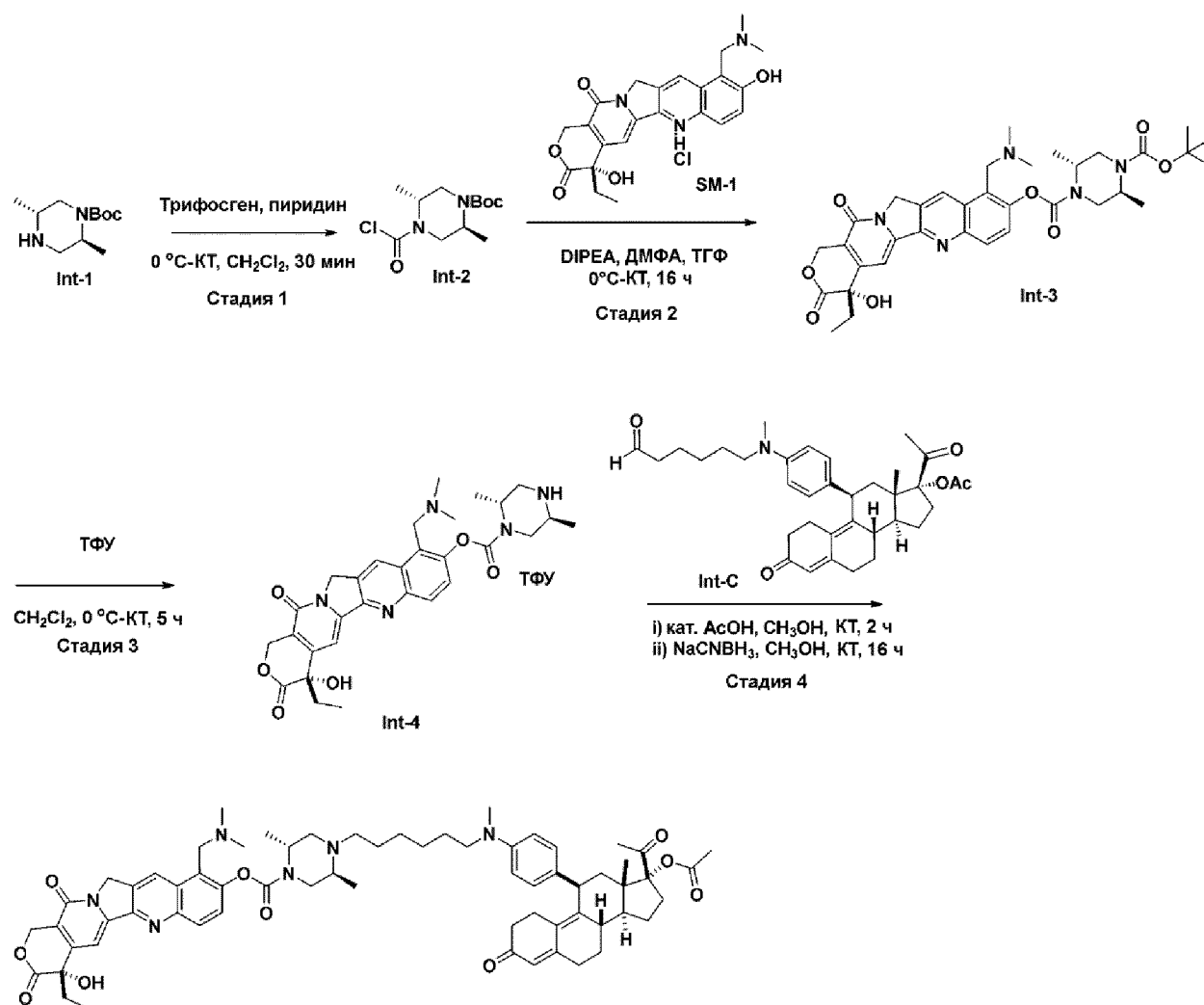
Стадия 4: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-(2S,5R)-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[*a*]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата

В перемешиваемый раствор (8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[*a*]фенантрен-17-илацетата (**Int-C**, 249 мг, 0,445 ммоль, 1 экв.) и (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата, соли ТФУ (**Int-4**, 250 мг, 0,445 ммоль, 1 экв.), в метаноле (20 мл) и 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляли каталитическое количество ледяной уксусной кислоты (0,1 мл) и перемешивали в течение 2 ч. К этой реакционной

смеси добавляли NaCNBH_3 (56 мг, 0,891 ммоль, 2 экв.) при 0°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, вливали воду со льдом (20 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash хроматографии при элюировании 8-10% метанола в ДХМ с получением целевого продукта (40 мг, 8%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,71 (с, 1H) 7,87 (д, $J=9,26$ Гц, 1H) 7,37 (д, $J=9,13$ Гц, 1H) 7,10 (с, 1H) 6,75 (д, $J=8,63$ Гц, 2H) 6,36 (д, $J=8,76$ Гц, 2H) 6,27 (с, 1H) 5,43 (с, 1H) 5,19 (с, 2H) 5,08 (с, 2H) 4,16 (д, $J=7,25$ Гц, 1H) 3,43-3,60 (м, 2H) 3,01-3,09 (м, 3H) 2,74-2,81 (м, 1H) 2,59 (с, 3H) 2,41-2,55 (м, 3H) 2,32 (шс, 1H) 2,04-2,19 (м, 5H) 1,96 (с, 6H) 1,86 (с, 5H) 1,76 (с, 6H) 1,58-1,69 (м, 4H) 1,38-1,52 (м, 3H) 1,24 (д, $J=6,38$ Гц, 3H) 0,94-1,20 (м, 13H) 0,71-0,82 (м, 4H) 0,65 (т, $J=7,32$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 1104,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Чистота согласно ВЭЖХ: 69,7%.

Пример 27

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил (2R,5S)-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Соединение 24)



Стадия 1: Получение трет-бутил-(2*S*,5*R*)-4-(хлоркарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (*Int-2*)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2*S*,5*R*)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (**Int-1**, 3,0 г, 13,99 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли пиридин (1,7 мл, 20,99 ммоль, 1,5 экв.) и раствор трифосгена (1,24 г, 41,99 ммоль, 0,3 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям в течение 10 мин при 0°С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Ход реакции контролировали по ТСХ (наблюдали неполярное пятно). После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду со льдом (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением **Int-2** (3,7 г, неочищенное), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 4,09-4,55 (м, 2H) 3,46-3,69 (м, 2H) 3,13-3,41 (м, 2H) 1,40 (с, 9H) 0,98-1,28 (м, 6H).

Стадия 2: Получение 1-(трет-бутил)-4-((*S*)-10-((диметил-амино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-дioxo-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)-(2*S*,5*R*)-2,5-диметилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (*Int-3*)

К раствору трет-бутил-(2*S*,5*R*)-4-(хлоркарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-

карбоксилата (**Int-2**, 3,6 г, 13,05 ммоль, 2 экв.) и гидрохлорида (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона (**SM-1**, 3,1 г, 6,52 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) и ДМФА (30 мл) при 0°C добавляли DIPEA (5,67 мл, 32,6 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash хроматографии при элюировании 10% метанола в ДХМ с получением **Int-3** (2,5 г, 58%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,95 (шс, 1H) 8,11 (д, *J*=9,29 Гц, 1H) 7,54-7,76 (м, 1H) 7,34 (с, 1H) 6,53 (с, 1H) 5,43 (с, 2H) 5,31 (с, 2H) 4,19-4,41 (м, 2H) 3,61-3,81 (м, 2H) 3,17 (д, *J*=12,91 Гц, 1H) 2,20 (д, *J*=6,36 Гц, 6H) 1,80-1,95 (м, 3H) 1,26-1,41 (м, 14H) 1,18 (д, *J*=6,36 Гц, 3H) 0,89 (т, *J*=6,36 Гц, 3H). ЖХ-МС: 662,4 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-(2*R*,5*S*)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата, соли ТФУ (Int-4**)**

К перемешиваемому раствору 1-(*трет*-бутил)-4-((*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил) (2*S*,5*R*)-2,5-диметилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (**Int-3**, 1,5 г, 2,26 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 5 ч/16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, неочищенное соединение растирали с этилацетатом (30 мл), отфильтровывали твердую фазу и сушили в вакууме с получением **Int-4** (1,20 г, 78%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,01 (шс, 1H) 9,08 (шс, 3H) 8,32 (д, *J*=9,00 Гц, 1H) 7,80 (д, *J*=9,39 Гц, 1H) 7,34 (с, 1H) 6,53 (шс, 1H) 5,41 (с, 2H) 5,30 (с, 2H) 4,79 (шс, 2H) 3,91 (шс, 2H) 3,69 (шс, 2H) 3,11 (д, *J*=12,91 Гц, 1H) 2,84 (шс, 6H) 1,86-1,92 (м, 2H) 1,38 (шс, 6H) 1,21 (д, *J*=6,65 Гц, 1H) 0,85 (т, *J*=7,24 Гц, 3H). ЖХ-МС: 562,5 [M+H]⁺.

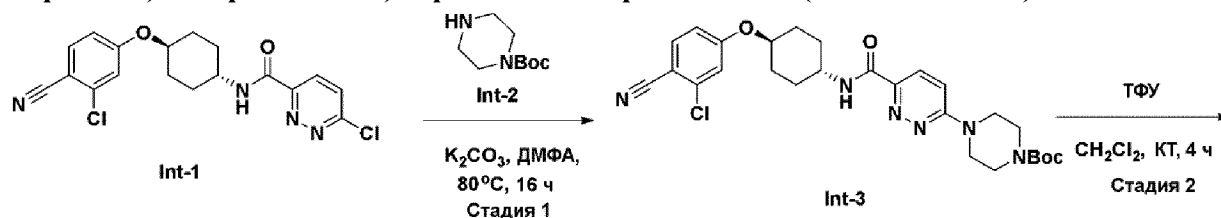
Стадия 4: Получение (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-(2*R*,5*S*)-4-(6-((4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]-фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата

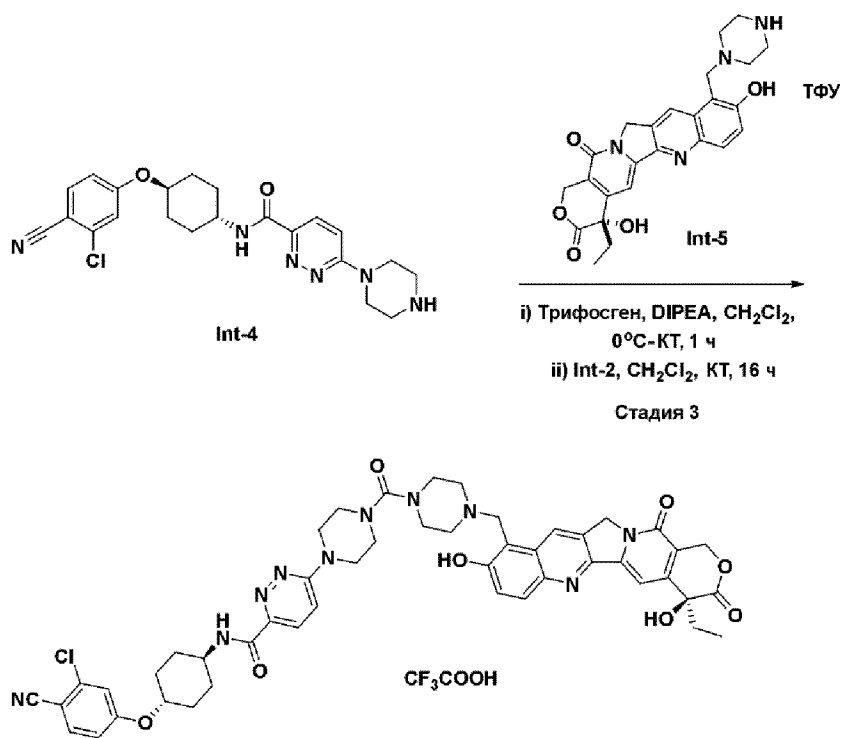
В перемешиваемый раствор (8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метил(6-оксогексил)амино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]-фенантрен-17-илацетата (**Int-C**, 466 мг, 0,834 ммоль, 1 экв.) и (*S*)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-(2*R*,5*S*)-2,5-диметилпиперазин-1-

карбоксилата, соли ТФУ (**Int-4**, 550 мг, 0,834 ммоль, 1 экв.), в метаноле (25 мл) при комнатной температуре добавляли каталитическое количество ледяной уксусной кислоты (0,1 мл) и перемешивали в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляли NaCNBH_3 (105 мг, 1,67 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой со льдом (25 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали 10% нас. раствором NaHCO_3 (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash хроматографии при элюировании 8-10% метанола в ДХМ с получением целевого продукта (70 мг, 7%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,95 (с, 1H) 8,11 (д, $J=9,25$ Гц, 1H) 7,61 (д, $J=9,25$ Гц, 1H) 7,34 (с, 1H) 6,98 (д, $J=8,32$ Гц, 2H) 6,59 (д, $J=8,32$ Гц, 2H) 6,53 (с, 1H) 5,67 (с, 1H) 5,43 (с, 2H) 5,32 (с, 2H) 4,40 (д, $J=6,47$ Гц, 1H) 3,76 (с, 3H) 3,02 (шс, 1H) 2,63-2,91 (м, 8H) 2,28-2,44 (м, 6H) 2,19 (с, 11H) 2,10 (с, 8H) 2,00 (с, 5H) 1,82-1,93 (м, 5H) 1,19-1,54 (м, 12H) 1,00 (шс, 3H) 0,89 (т, $J=7,17$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 1104,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Чистота согласно ВЭЖХ: 56,4%.

Пример 28

Получение *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(4-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)-пиперазин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (Соединение 28)





Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(6-(((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Int-3)

К перемешиваемому раствору 6-хлор-N-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)пиридазин-3-карбоксимида (**Int-1**, 1 г, 2,55 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (**Int-2**, 477 мг, 2,55 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (527 мг, 3,82 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, промывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (80 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании 5% метанола в ДХМ с получением **Int-3** (370 мг, 26%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,63 (д, $J=8,25$ Гц, 1H) 7,86 (дд, $J=9,19, 3,06$ Гц, 2H) 7,31-7,45 (м, 2H) 7,14 (дд, $J=8,76, 2,38$ Гц, 1H) 4,47-4,62 (м, 1H) 3,80-3,95 (м, 1H) 3,66-3,79 (м, 4H) 3,43-3,54 (м, 4H) 2,11 (шд, $J=10,26$ Гц, 2H) 1,91 (шд, $J=10,76$ Гц, 2H) 1,58-1,72 (м, 2H) 1,48-1,57 (м, 2H) 1,44 (с, 9H). ЖХ-МС: 541,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Получение N-((1*r*,4*r*)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)-циклогексил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбоксимида (Int-4)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-(((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (**Int-3**, 350 мг, 0,64 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) под атмосферой азота добавляли ТФУ (0,8 мл) при 0°C . Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Ход

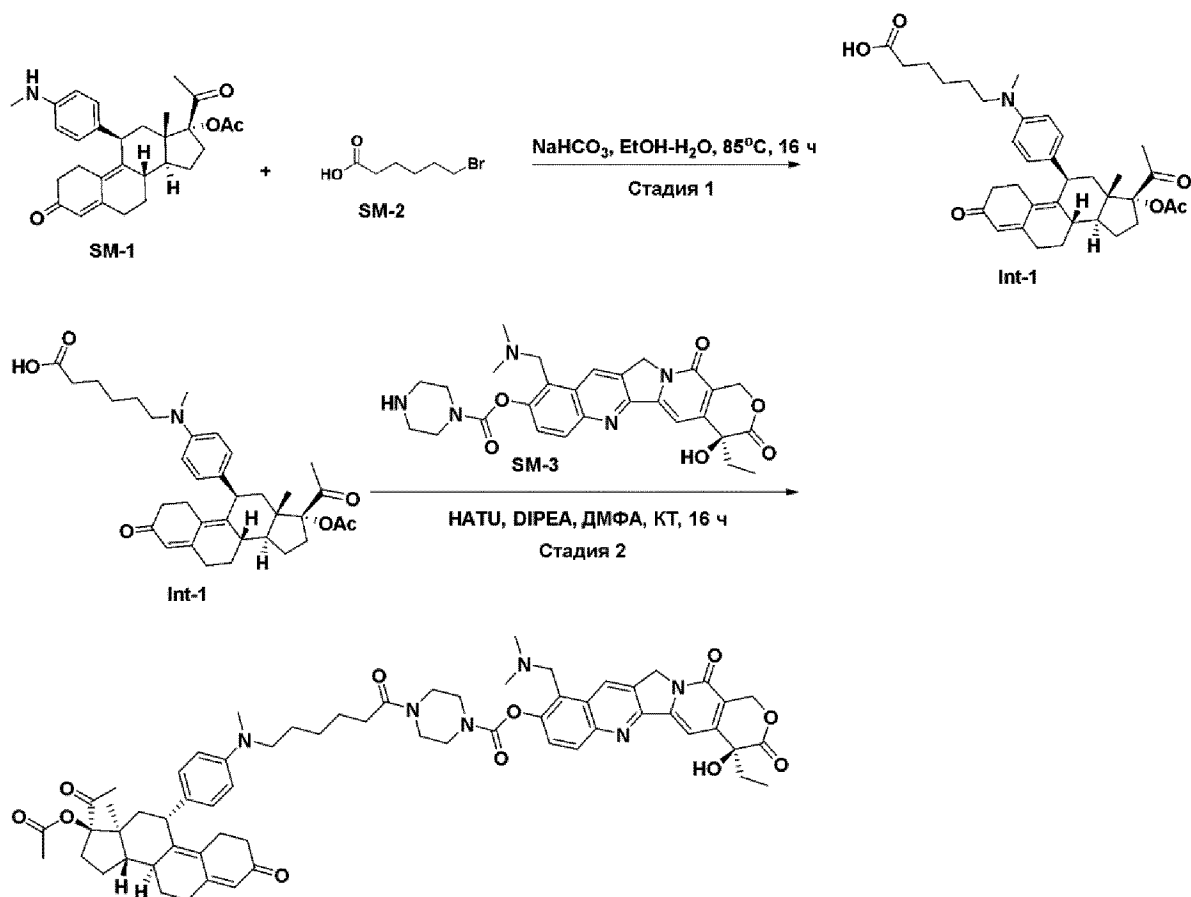
реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении, добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением **Int-4** (255 мг, 89%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,61 (д, $J=8,31$ Гц, 1H) 7,84 (дд, $J=14,67, 9,29$ Гц, 2H) 7,39 (с, 1H) 7,32 (шд, $J=9,78$ Гц, 1H) 7,13 (шд, $J=8,80$ Гц, 1H) 4,47-4,61 (м, 1H) 3,79-3,91 (м, 1H) 3,64 (шс, 4H) 2,83 (шс, 4H) 2,10 (шд, $J=10,76$ Гц, 2H) 1,89 (шд, $J=11,25$ Гц, 2H) 1,43-1,74 (м, 5H). ЖХ-МС: 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Получение N-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)-циклогексил)-6-(4-(4-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид, соли ТФУ

К перемешиваемому раствору N-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (**Int-1**, 220 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (0,4 мл, 3,1 ммоль, 4 экв.) и трифосген (220 мг, 0,74 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции к этой реакционной смеси добавляли (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-(пиперазин-1-илметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион, соль ТФУ (**Int-2**, 231 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.), и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции добавляли воду (80 мл) и экстрагировали ДХМ (2×60 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (80 мл), насыщенным соевым раствором (80 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали с помощью преп. ВЭЖХ при использовании 0,1% ТФУ в АСН с получением целевого продукта (68 мг, 13%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,34 (шс, 1H) 9,45-9,66 (м, 1H) 8,97 (шс, 1H) 8,61 (д, $J=8,25$ Гц, 1H) 8,21 (д, $J=8,63$ Гц, 1H) 7,80-7,94 (м, 2H) 7,64 (д, $J=8,88$ Гц, 1H) 7,34-7,41 (м, 2H) 7,30 (с, 1H) 7,13 (дд, $J=8,76, 2,25$ Гц, 1H) 6,51 (шс, 1H) 5,43 (с, 2H) 5,32 (с, 2H) 4,72-4,85 (м, 2H) 4,53 (шт, $J=9,82$ Гц, 1H) 3,81-3,92 (м, 1H) 3,70-3,74 (м, 5H) 3,30-3,38 (м, 8H) 3,14-3,24 (м, 1H) 2,06-2,13 (м, 2H) 1,83-1,94 (м, 4H) 1,64 (к, $J=11,97$ Гц, 2H) 1,30-1,58 (м, 4H) 0,89 (т, $J=7,25$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 929,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Чистота согласно ВЭЖХ 97,0%.

Пример 29

Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил 4-(6-((4-(((*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)-амино)гексаноил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение 29)



Стадия 1: Получение 6-((4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексановой кислоты (Int-1)

В колбу вносили (8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетил-13-метил-11-(4-(метиламино)фенил)-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-илацетат (**SM-1**, 700 г, 1,51 моль, 1,0 экв.), 6-бромгексановую кислоту (**SM-2**, 1,48 г, 7,55 моль, 5,0 экв.), NaHCO_3 (382 мг, 4,53 моль, 3,0 экв.), EtOH (7 мл, 10 об.) и H_2O (7 мл, 10 об.). Реакционную смесь перемешивали под атмосферой азота при 85°C , пока ТСХ не показала полное расходование исходного материала. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подкисляли лимонной кислотой (до pH ~7), соединение экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия. Органический растворитель фильтровали и выпаривали при пониженном давлении, очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент EtOAc) давала 6-((4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексановую кислоту (Int-1, 300 мг, выход 34%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 11,96 (шс, 1H) 6,98 (д, $J=8,31$ Гц, 2H) 6,58 (д, $J=8,80$ Гц, 2H), 5,67 (с, 1H), 4,34 (т, $J=4,89$ Гц, 2H), 3,95-4,08 (м, 2H), 3,33-3,40 (м, 2H), 3,17-3,26 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,58-2,76 (м, 2H), 2,24-2,38 (м, 2H), 2,14-2,22 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,99 (д, $J=4,40$ Гц, 3H), 1,93 (дд, $J=13,45, 6,11$ Гц, 2H), 1,62-1,77 (м, 2H), 1,45-1,55 (м,

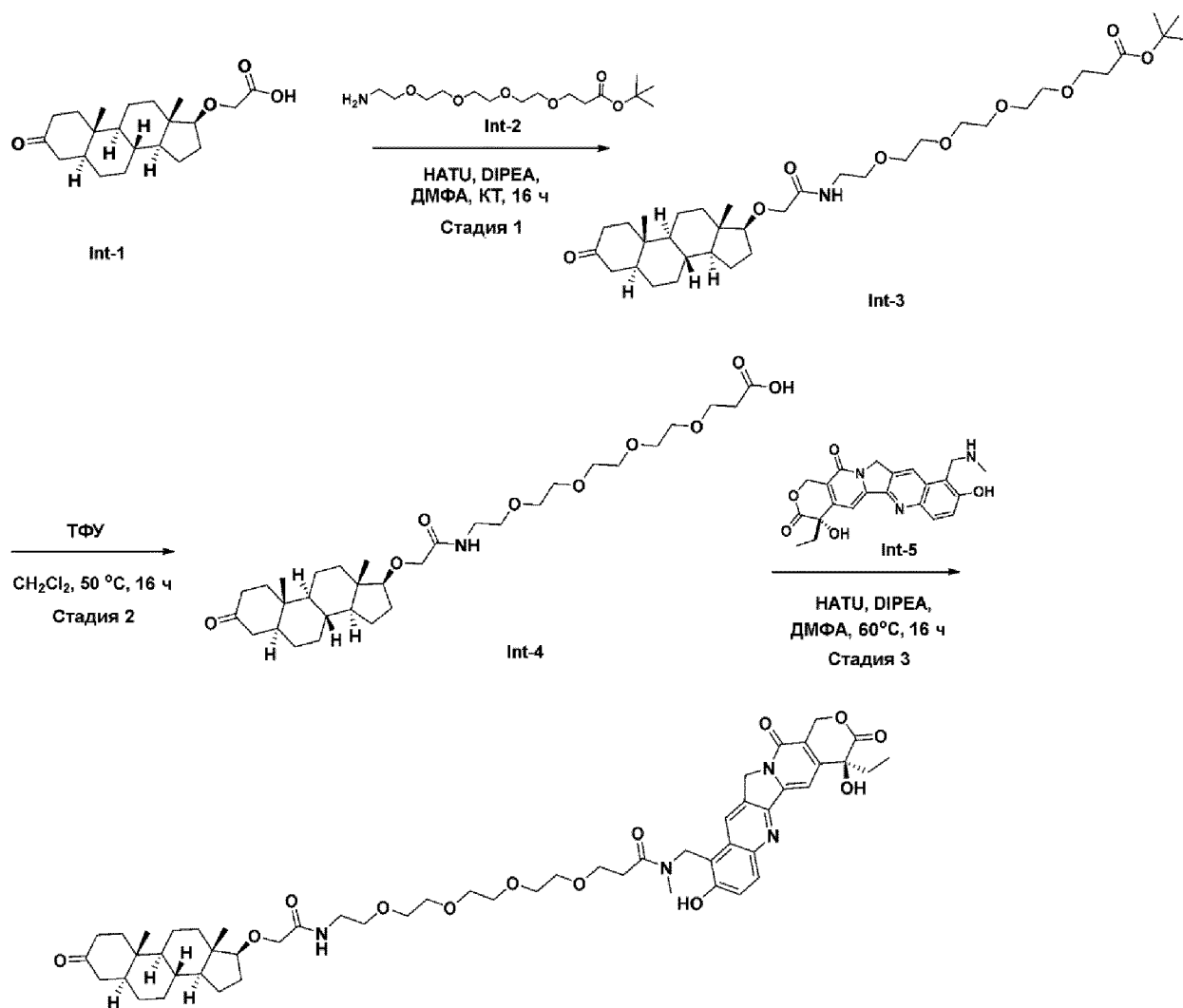
2H), 1,40 (дт, $J=14,31$, 6,79 Гц, 3H), 1,21-1,33 (м, 4H), 1,17 (т, $J=7,09$ Гц, 3H). ЖХ-МС: 576,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексаноил)-пиперазин-1-карбоксилата

В круглодонную колбу вносили 6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]-фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)гексановую кислоту (**Int-1**, 300 г, 0,52 моль, 1,0 экв.) в ДМФА (3 мл, 10 об.), (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил пиперазин-1-карбоксилат (**SM-3**, 277 мг, 0,52 моль, 1,0 экв.), под атмосферой азота при КТ добавляли НАТУ (296 мг, 0,78 моль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,47 мл, 2,6 моль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, пока ТСХ не показала полное расходование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и соединение экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над сульфатом натрия. Органический растворитель фильтровали, выпаривали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: X Select CSH C 18 250×30 5 мкм; подвижная фаза: 5 мМ бикарбонат аммония в воде; подвижная фаза В: 100% Ацетонитрил; градиент: линейный; скорость потока: 30 мл/мин) с получением (S)-10-((диметиламино)метил)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-4-(6-((4-((8S,11R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)(метил)амино)-гексаноил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, выход 4%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,95 (с, 1H), 8,12 (д, $J=9,38$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=9,13$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,99 (д, $J=8,63$ Гц, 2H), 6,60 (д, $J=8,50$ Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,40 (д, $J=7,25$ Гц, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,71-3,49 (м, 8H), 3,28-3,18 (м, 4H), 2,83 (с, 3H), 2,67 (д, $J=1,63$ Гц, 4H), 2,38 (д, $J=17,64$ Гц, 6H), 2,34-2,30 (м, 4H), 2,20 (с, 6H), 2,10 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,61-1,45 (м, 4H), 1,39-1,21 (м, 4H), 0,89 (т, $J=7,32$ Гц, 3H), 0,24 (с, 3H). ЖХ-МС: 1091,5 [M+H]⁺.

Пример 30

Получение 1-(2-(((5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)-ацетамидо)-N-(((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)-N-метил-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амида (Соединение 30)



Стадия 1: Получение трет-бутил-1-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)-2-оксо-6,9,12,15-тетраокса-3-азаоктадекан-18-оата (Int-3)

К перемешиваемому раствору 2-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)уксусной кислоты (**Int-1**, 500 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-1-амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-оата (**Int-2**, 459 мг, 1,43 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (815 мг, 2,14 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,74 мл, 4,29 ммоль, 3 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (80 мл), насыщенным солевым раствором (80 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали на колонке Combiflash при элюировании 5% метанола в ДХМ с получением **Int-3** (800 мг, 85%). ЖХ-МС: 929,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение 1-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)-2-оксо-6,9,12,15-

тетраокса-3-азаоктадекан-18-овой кислоты (Int-4)

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-1-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)-2-оксо-6,9,12,15-тетраокса-3-азаоктадекан-18-оата (**Int-3**, 400 мг, 0,61 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) под атмосферой азота при 0°C добавляли ТФУ (0,94 мл, 20 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении, добавляли нас. раствор NaHCO₃ (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением **Int-4** (320 мг, неочищенное), в виде почти белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,91-12,37 (м, 1H) 7,36 (т, *J*=5,63 Гц, 1H) 3,84 (с, 2H) 3,60 (т, *J*=6,38 Гц, 2H) 3,48-3,54 (м, 11H) 3,41-3,47 (м, 2H) 3,35 (т, *J*=8,25 Гц, 1H) 3,28 (к, *J*=5,84 Гц, 2H) 2,36-2,44 (м, 4H) 2,30 (т, *J*=14,38 Гц, 1H) 1,82-2,02 (м, 4H) 1,59-1,67 (м, 1H) 1,52 (шд, *J*=4,13 Гц, 2H) 1,34-1,51 (м, 4H) 1,21-1,32 (м, 6H) 1,09-1,22 (м, 2H) 0,98 (с, 3H) 0,80-0,92 (м, 1H) 0,76 (с, 3H). ЖХ-МС: 596,54 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение 1-(2-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)ацетамидо)-*N*-(((*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-10-ил)метил)-*N*-метил-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-амида

К перемешиваемому раствору 1-(((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-ил)окси)-2-оксо-6,9,12,15-тетраокса-3-азаоктадекан-18-овой кислоты (**Int-4**, 250 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) и (*S*)-4-этил-4,9-дигидрокси-10-((метиламино)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-диона (**Int-5**, 170 мг, 0,42 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (320 мг, 0,84 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (162 мг, 1,26 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь промывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением целевого продукта (23 мг, 6%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,68 (шс, 1H) 8,69 (с, 1H) 8,03 (шд, *J*=9,13 Гц, 1H) 7,55 (шд, *J*=9,26 Гц, 1H) 7,32 (шд, *J*=5,13 Гц, 1H) 7,26 (с, 1H) 6,92-7,23 (м, 1H) 5,40 (с, 2H) 5,22 (с, 2H) 4,99 (шд, *J*=5,88 Гц, 2H) 3,79 (шс, 2H) 3,70 (т, *J*=6,50 Гц, 2H) 3,21-3,30 (м, 10H) 2,83 (с, 3H) 2,59 (т, *J*=6,44 Гц, 2H) 2,33-2,40 (м, 2H) 2,25 (т, *J*=14,26 Гц, 1H) 2,05 (д, *J*=13,63 Гц, 1H) 1,74-1,97 (м, 7H) 1,55 (шдд, *J*=12,57, 2,94 Гц, 1H) 1,31-1,50 (м, 8H) 1,11-1,30 (м, 7H) 1,00-1,10 (м, 1H) 0,92 (с, 3H) 0,87 (т, *J*=7,25 Гц, 5H) 0,69 (с, 3H) 0,56-0,66 (м, 1H). ЖХ-МС: 985,4 [M+H]⁺. Чистота согласно ВЭЖХ-95,7%.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Следующие методы служат для оценки биологических свойств тестируемых препаратов *in vitro*.

Биологический пример 1

а. Анализ связывания AP: AP в цитозоле LNCaP используется для определения аффинности связывания тестируемых препаратов и референсного соединения, прогестерона (Sigma, номер по кат.: E2785, St. Louis, MO). Значения IC₅₀ определяли с использованием 8 концентраций/соединение. Цитозоль наносили в концентрации 200 мкг/лунка (100 мкл) в 96-луночный полипропиленовый планшет с коническими лунками (Agilent, номер по кат.: 5042-1385, Santa Clara, CA) и смешивали с 3 мкл тестируемого соединения. После добавления 100 мкл ³H-метилтриенолона (PerkinElmer, Cat: NET590250UC, San Jose, CA) планшет закрывали и встряхивали на шейкере со скоростью 300 об/мин при 4°C в течение 24 часов. После инкубирования в отдельные лунки добавляли по 100 мкл буфера для адсорбции радиолигандов, содержащего 10 мМ Трис-HCl, pH 7,4; 1,5 мМ ЭДТА; 1 мМ ДТТ; 0,25% древесного угля; 0,0025% декстрана. Планшет встряхивали в течение 15 мин при температуре 4°C с последующим центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 мин при температуре 4°C. По 150 мкл супернатанта переносили в сцинтилляционную пробирку (PerkinElmer, номер по кат.: 6000192) и смешивали с 2 мл коктейля Ultima Gold (PerkinElmer, номер по кат.: 6013329). Радиоактивность подсчитывали с помощью сцинтилляционного счетчика TriCarb 2910 TR (PerkinElmer). Ингибирование радиоактивности тестируемыми образцами вычисляли при использовании приведенного ниже уравнения:

$$\% \text{Ингибирования} = (1 - (\text{Аналитическая лунка} - \text{Средняя_LC}) / (\text{Средняя_НС-Средняя_LC})) \times 100\%.$$

Значения IC₅₀ вычисляли и отображали на графике с использованием модели "логарифм (ингибитор) в зависимости от ответа - переменный наклон", включенной в GraphPad Prism 5 (San Diego, CA). Значения K_i дополнительно вычисляли с использованием приведенного ниже уравнения, где [L] представляет собой концентрацию радиолиганда (1 нМ), использованную в данном исследовании. Значение K_d составляет 0,332 нМ.

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

б. Трансактивация AP: Для исследования трансактивации использовали человеческий AP, клонированный в каркас ЦМВ вектора. Клетки НЕК-293 сеяли при плотности 80000 клеток на лунку 24-луночного планшета в DME+5% csFBS. Через двадцать четыре часа клетки трансфицировали с использованием Липофектамина (Invitrogen, Carlsbad, CA) с 0,25 мкг GRE-LUC, 0,01 мкг CMV-LUC (люцифераза *renilla*) и 25 нг AP в среде OPTIMEM. Клетки через 24 часа после трансфекции обрабатывали различными лигандами (конечные концентрации от 10⁻¹² до 10⁻⁵ М) и проводили люциферазный анализ через 48 часов после трансфекции. Значения светляка нормализовали по значениям люциферазы *renilla* и значениям, представленным в виде относительных световых единиц (RLU). Анализы агонистов и антагонистов исследуемого препарата проводили в отсутствие и в комбинации с 0,1 нМ R1881 соответственно. Данные представлены в виде значений EC₅₀

(для агонистов) и IC_{50} (для антагонистов), полученных из четырехпараметрической логистической кривой.

с. Анализы клеточных культур и пролиферации: клетки 22RV1 и HT-29 получены из Американской коллекции типовых культур (АТСС). Клетки культивировали в среде, рекомендованной АТСС. Среда для культивирования клеток получена из Fisher Scientific (Waltham, MA), а сыворотка получена из Hyclone (San Angelo, TX).

Клетки сеяли при разной плотности в соответствующую питательную среду в 96-луночные планшеты. Через 24 часа клетки обрабатывали в трех или четырех повторностях тестируемыми препаратами, приготовленными в диапазоне концентраций путем серийного разведения исходных растворов в ДМСО в питательной среде, и инкубировали в течение трех-семи дней. Количество жизнеспособных клеток 22RV1 и HT-29 измеряли с помощью анализа CellTiter Glo (CTG, Promega, Madison, WI) после трех дней обработки. Данные по жизнеспособности клеток наносили на графики с использованием GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Кроме того, для вычисления значения IC_{50} отдельных тестируемых препаратов использовали модель нелинейной регрессии с сигмоидальной зависимостью от дозы и переменным наклоном в GraphPad Prism.

d. Дополнительные анализы пролиферации клеток. В анализах пролиферации клеток тестировали другие линии раковых клеток, такие как раковые клетки LnCaP, PC-3, MCF-7, HCC1428, BT474, HCT-116, SK-OV-3 или OVCAR3, с использованием следующих методов. Клетки культивировали в среде, рекомендованной поставщиком (например, АТСС или JCRB Cell Bank), при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 . Для анализа пролиферации клетки сеяли в питательную среду в 96-луночные планшеты. Плотность посева регулировали в зависимости от типа клеток. Через 24 часа клетки обрабатывали в трех или четырех повторностях тестируемыми препаратами, подготовленными в диапазоне концентраций путем серийного разведения стоковых растворов ДМСО в питательной среде, и обычно инкубировали в течение трех-семи дней, заменяя среду, содержащую тестируемый препарат, после трех-четырёх дней. Количество жизнеспособных клеток измеряли с помощью анализа CellTiter Glo (CTG, Promega, Madison, WI) или аналогичного анализа. Данные по жизнеспособности клеток наносили на графики с использованием GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Кроме того, для расчета значения IC_{50} отдельных тестируемых препаратов использовали модель нелинейной регрессии с сигмоидальной зависимостью от дозы и переменным наклоном в GraphPad Prism. Аналогичным образом, клетки HEK-293 и HeLa также можно тестировать способами, известными в уровне техники.

е. Ядерная транслокация: клетки LNCaP сеяли на покровные стекла в 24-луночные планшеты в питательной среде. Через двадцать четыре часа после посева среду заменяли RPMI+1% csFBS и выдерживали клетки в этой среде в течение двух дней. Среда снова заменяли и обрабатывали клетки. Клетки фиксировали через 4 часа после обработки и подвергали иммуноокрашиванию на AP с использованием антитела AR N20 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA). Ядро окрашивали DAPI. Клетки визуализировали с

помощью конфокального микроскопа.

f. Анализ связывания ЭР: Связывание ER α оценивали с помощью анализа конкурентного связывания ER Alpha LanthaScreen® TR-FRET в компании Thermo Fisher. В этом анализе меченное тербием антитело против GST использовали для непрямого мечения GST-меченного ЭР альфа-лигандсвязывающего домена (LBD) путем связывания с его меткой GST. Конкурентное связывание с ЭР альфа-LBD (GST) детектировали по способности тестируемого соединения вытеснять флуоресцентный лиганд (индикатор Fluormone™ ES2 Green) из ЭР альфа-LBD (GST), что приводит к потере FRET сигнала между Tb-анти-GST антителом и индикатором. При проведении анализа к тестируемым соединениям-лигандам или контрольным растворителям добавляли индикатор Fluormone™ ES2 Green с последующим добавлением смеси ЭР альфа-LBD (GST) и тербий-меченного антитела против GST. После периода инкубирования при комнатной температуре, вычисляли соотношение эмиссии TR-FRET 520:495 и использовали его для определения IC₅₀ по кривой зависимости эффекта от дозы соединения.

g. Функциональные анализы ЭР и ПР: Клетки COS трансфицировали 25 нг крысиного прогестеронового рецептора (ПР) и 250 нг GRE-LUC или 50 нг человеческого эстрогенового рецептора α (ER) и 250 нг ERE-LUC. Клетки также трансфицировали 10 нг CMV-renilla LUC в среде OptiMEM с использованием реагента для трансфекции липофектамина. Через двадцать четыре часа после трансфекции среду заменяли DME+5%csFBS без обработки и обработанной соединениями в присутствии 0,1 нМ прогестерона для ПР и эстрадиола для ЭР. Через двадцать четыре часа после обработки клетки собирали и проводили люциферазный анализ с использованием набора Dual Luciferase assay. Значения светляка нормализованы по значениям люциферазы renilla и представлены в виде отношения.

h. Оценка тестируемого соединения в ксенотрансплантатной модели на мышах. Для изучения противоопухолевой активности тестируемого соединения *in vivo* проводили эксперименты по росту опухоли в модели с ксенотрансплантатами клеточных линий. Самцов мышей NOD SCID Gamma (NSG) содержали по пять животных в клетке и предоставляли свободный доступ к воде и коммерческому корму для грызунов. Клетки 22RV1 (выращенные в среде RPMI+10% FBS), смешанные с 50% матриксом базальной мембраной Matrigel, подкожно имплантировали кастрированным мышам. В альтернативе использовали резистентную к антиандрогенам клеточную линию, отличную от 22RV1, такую как MR49F или VCaP. Как только размеры опухолей достигали 200-500 мм³, животных рандомизировали и внутрибрюшинно обрабатывали растворителем (ДМСО:ПЭГ-300:кукурузное масло в соотношении 10:30:60) или тестируемым соединением. Опухоли измеряли три раза в неделю и вычисляли объем по формуле длина*ширина*ширина*0,5. Животных умерщвляли в конце 28 дней лечения, опухоли взвешивали и хранили для дальнейшей обработки. Ингибирование роста опухоли (TGI) вычисляли при сравнении измерений опухолей в контрольной группе с измерениями в других группах исследования. TGI вычисляли для каждой группы по формуле,

представленной ниже:

$$TGI \quad (\%) = [1 - (TV_{\text{Лечение_ДеньN}} - TV_{\text{Лечение_День0}}) / (TV_{\text{Растворитель_ДеньN}} - TV_{\text{Растворитель_День0}})] \times 100\%$$

$TV_{\text{Лечение_ДеньN}}$ - средний объем опухоли в группе лечения в данный день, $TV_{\text{Лечение_День0}}$ - средний объем опухоли группы лечения в первый день лечения, $TV_{\text{Растворитель_ДеньN}}$ - средний объем опухоли в контрольной группе, получавшей растворитель, в данный день и $TV_{\text{Растворитель_День0}}$ - средний объем опухоли в группе, получавшей растворитель, в первый день лечения.

Биологический пример 2

Анализ связывания AP: Для оценки связывания AP тестируемое соединение (максимальная доза 10 мкМ, 4-кратное серийное разведение, 8-точечный дозозависимый ответ) и контроль (прогестерон) переносили в планшет для анализа. В планшет добавляли цитозоль клеток LnCaP с последующим добавлением радиоактивно меченного $^3\text{H-R1881}$ в конечной концентрации 1 нМ. Планшет закрывали и инкубировали реакцию смесь при 300 об/мин и температуре 4°C в течение 24 часов. Затем в планшет добавляли буфер для абсорбции радиолиганда (10 мМ Трис-НСl, pH 7,4; 1,5 мМ ЭДТА; 1 мМ ДТТ; 0,25% древесного угля; 0,0025% декстрана), перемешивали и инкубировали при 4°C в течение 15 минут. Затем планшет центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут при 4°C. Супернатант переносили в сцинтилляционную пробирку и использовали Tri-carb для сцинтилляционного измерения. Данные анализировали с использованием GraphPadPrism v5.0 и определяли IC_{50} связывания как концентрацию, при которой наблюдалось 50% ингибирование связывания радиолиганда.

Анализ связывания GR: Для оценки связывания GR, тестируемое соединение (максимальная доза 1 мкМ, 4-кратное серийное разведение, 8-точечный дозозависимый ответ) и контрольное вещество (дексаметазон) переносили в планшет для анализа. В планшет добавляли цитозоль клеток IM-9 с последующим добавлением радиоактивно меченного $^3\text{H-дексаметазона}$ в конечной концентрации 1,5 нМ. Планшет закрывали и инкубировали реакцию смесь при 300 об/мин и температуре 4°C в течение 24 часов. Затем в планшет добавляли буфер для абсорбции радиолиганда (10 мМ Трис-НСl, pH 7,4; 1,5 мМ ЭДТА; 1 мМ ДТТ; 0,25% древесного угля; 0,0025% декстрана), перемешивали и инкубировали при 4°C в течение 15 минут. Затем планшет центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут при 4°C. Супернатант переносили в сцинтилляционную пробирку и использовали Tri-carb для сцинтилляционного измерения. Данные анализировали с использованием GraphPadPrism v5.0 и определяли IC_{50} связывания как концентрацию, при которой наблюдалось 50% ингибирование связывание радиолиганда.

Анализ связывания PR. Прогестероновые PR-B рецепторы из клеток карциномы молочной железы T47D человека использовали в модифицированном $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ буфере с pH 7,4. Соединения исследовали в диапазоне доз (максимальная доза 40 нМ, 4-кратное серийное разведение, 8-точечный дозозависимый ответ) и наносили в планшет для анализа. Супернатант аликвоты $1,2 \times 10^5$ клеток добавляли в планшет для анализа и

инкубировали с 0,5 нМ [³H]прогестероном в течение 20 часов при 4°C. Мембраны фильтровали и промывали, затем фильтры подсчитывали для определения специфически связанного [³H]прогестерона. Связывание IC₅₀ определяли как концентрацию, при которой наблюдалось 50% ингибирование связывания радиолиганда.

Анализ связывания ЭР: Связывание ЭР α оценивали с использованием набора LanthaScreen® TR-FRET ER Alpha Competitive Binding производства Thermo Fisher Scientific. В этом анализе меченное тербием антитело против GST использовали для непрямого мечения GST-меченного лигандсвязывающего домена (LBD) ЭР альфа путем связывания с GST-меткой. Конкурентное связывание с ЭР альфа-LBD (GST) определяли по способности тестируемого соединения вытеснять флуоресцентный лиганд (индикатор Fluormone™ ES2 Green) из ЭР альфа-LBD (GST), что приводит к потере сигнала FRET между Tb-анти-GST антителом и индикатором. Коротко, для оценки связывания ЭР соединений DDC, тестируемые соединения (максимальная доза 10 мкМ, 4-кратное серийное разведение, 8-точечный дозозависимый ответ) и контрольные образцы переносили в планшет для анализа. В планшет для анализа добавляли индикатор Fluormone™ ES2 Green (конечная концентрация 3 нМ с буфером для анализа). После этого добавляли смесь ЭР альфа-LBD (GST) и меченного тербием антитела против GST. После 2-часового инкубирования при комнатной температуре планшет сканировали на планшетном анализаторе Envision и вычисляли соотношение TR-FRET эмиссий 520:495, которое использовали для определения IC₅₀ по кривой дозозависимого эффекта соединения.

Анализ антагонизма АР: Для оценки антагонистической активности в отношении АР, тестируемое соединение добавляли в планшет для анализа (максимальная доза 10 мкМ, 3-кратное серийное разведение, 10-точечный дозозависимый ответ). Клетки НЕК293, стабильно экспрессирующие полноразмерный андрогенный рецептор, сеяли при плотности 20000 клеток/лунка в планшет для анализа. Затем планшет для анализа инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут и при 37°C, 5% CO₂ в течение 20 минут. Тестостерон добавляли в планшет для анализа в конечной концентрации 1 нМ и инкубировали планшет для анализа при 37°C, 5% CO₂ в течение 20 часов. После инкубирования в аналитический планшет добавляли Steady-glo и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут на орбитальном шейкере, после чего считывали результаты на планшетном анализаторе EnVision.

Анализ антагонизма ГР: Для оценки антагонистической активности в отношении ГР, тестируемое соединение добавляли в планшет для анализа (максимальная доза 5 мкМ, 4-кратное серийное разведение, 8-точечный дозозависимый ответ). Клетки НЕК293, стабильно экспрессирующие лигандсвязывающий домен глюкокортикоидного рецептора, сеяли при плотности 40000 клеток/лунка в планшет для анализа. Затем планшет для анализа инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 30 минут. В планшет для анализа добавляли дексаметазон в конечной концентрации 1,5 нМ и инкубировали планшет для анализа при 37°C, 5% CO₂ в течение 20 часов. После инкубирования в аналитический планшет добавляли люциферазный реагент Dual-glo и перемешивали при комнатной температуре в

течение 20 минут на орбитальном шейкере, после чего считывали результаты на планшетном анализаторе EnVision.

Анализ антагониста с коактиватором ПР: Тестируемое соединение (максимальная доза 10 мкМ, 4-кратное серийное разведение, 8-точечный дозозависимый ответ) и/или растворитель инкубировали с 2,5 нМ прогестеронового рецептора (ПР)-LBD и пептидом-коактиватором в течение 30 минут при комнатной температуре. Определение количества образовавшегося комплекса проводили спектрофлуориметрически (возбуждение: 337 нм, эмиссия: 520/490 нм). Вызванное тестируемым соединением ингибирование флуоресцентного ответа, индуцированного 10 нМ прогестероном, на 50 процентов или больше ($\geq 50\%$) указывает на антагонистическую активность в отношении рецептора.

Анализ антагонизма ЭР: Для оценки антагонистической активности в отношении ЭР, клетки SK-BR-3 сеяли при плотности 30000 клеток/лунка в планшет для анализа. Затем планшет для анализа инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 часов. Смесь плазмиды ERE и ЭР в среде opti-MEM инкубировали с липофектаминоом 3000 в среде Opti-MEM при комнатной температуре в течение 15 минут. По 10 мкл этой смеси для трансфекции добавляли в каждую лунку планшета для анализа и инкубировали планшет для анализа при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 часов. По 100 нМ β-эстрадиола в 10 мкл среды или 10 мкл среды (контрольные лунки) добавляли в соответствующие лунки планшета для анализа и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 часов. После инкубирования в аналитический планшет добавляли 50 мкл люциферазного реагента Dual-glo и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут на орбитальном шейкере, после чего считывали результаты на планшетном анализаторе EnVision. В аналитический планшет добавляли 50 мкл реагента Stop & Glo, перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и считывали на планшетном анализаторе Envision.

Данные для некоторых соединений, протестированных в представленных выше анализах, показаны ниже в Таблице 2.

Таблица 2

Номер	Связывание	Антагонизм	Связывание	Антагонизм	Связывание	Антагонизм	Связывание	Антагонизм
	АР	АР	ГР	ГР	ПР	ПР	ЭР	ЭР
1							a	b
2							a	b
3	a	b	a	b	a	a		
5	b	d	a	b	a	a		
6	b	b						
7	d	b						
8	b	d						
9	b	d						
10	b	d						
11	b	b						
12	d	b						
13							b	b
14	b	b						

Номер	Связывание	Антагонизм	Связывание	Антагонизм	Связывание	Антагонизм	Связывание	Антагонизм
	АР	АР	ГР	ГР	ПР	ПР	ЭР	ЭР
18	b	d						
20	b	d						
21	b	d						

a: IC₅₀<10 нМ; b: IC₅₀=10-500 нМ; c: IC₅₀=501-1,000 нМ; d: IC₅₀>1000 нМ

Анализ жизнеспособности клеток: Клетки LNCap, 22Rv1, MCF7, MDAMB361, T47D и IEC6 сеяли при плотности 500-2000 клеток/лунка в 96-луночные планшеты и 'T0' (точка времени 0) включали вместе с планшетом для анализа. Затем планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в инкубаторе для культур клеток в течение ночи. На следующий день планшет 'T0' анализировали с помощью CellTiterGlo (Promega, Inc) согласно инструкциям производителя. Соответствующие соединения разводили в ДМСО и на следующий день добавляли в планшет для анализа (конечная концентрация ДМСО 0,1-0,2%). Планшеты для анализа инкубировали в течение 6 дней при 37°C, 5% CO₂. После инкубирования планшеты анализировали с помощью CellTiterGlo (Promega, Inc) согласно инструкциям производителя, а люминесценцию считывали на планшетном анализаторе EnVision. Ингибирование тестируемых соединений определяли по следующей формуле: Степень ингибирования (%)=(1-(RLU соединения - RLU день0)/(RLU контроля - RLU день0))*100%. Для анализа данных и определения значений GI₅₀/IC₅₀ использовали GraphPadPrism.

Данные для некоторых соединений, протестированных в представленном выше анализе, показаны ниже в Таблице 3.

Таблица 3

Номер	LNCap (GI ₅₀ , нМ)	22RV1 (GI ₅₀ , нМ)	T47D (GI ₅₀ , нМ)	MCF7 (GI ₅₀ , нМ)	MDA-MB-361 (GI ₅₀ , нМ)	IEC 6 (IC ₅₀ , нМ)
1				b	b	
2				b	b	
3	b		b			c
4	b		b			
5	b		b			c
6	b	b				b
7	b	b				c
8	b	b				d
9	c		b			d
10	b		b			
11	b	b				c
12	b	c				d
13				b	b	c
14	b	b				d
16	c		b	b	d	d
17	d		d	d	d	d
18	b	b				d
19	b		b	b	b	d
20	b	b				d
21	b	b				d
22	b		b			b
23	c		b			b
24	b		b			c
25	b	b				d
26	b	b				d

a: <10 нМ; b: 10-500 нМ; c: 501-1000 нМ; d: >1000 нМ

Биологический пример 3

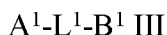
Анализ *in vitro*: Соединения, описанные в настоящем документе, можно тестировать в анализе *in vitro* на активность топоизомеразы I, как описано в Nitiss JL, Soans E, Rogojina A, Seth A, Mishina M. Topoisomerase assays. Curr Protoc Pharmacol. 2012; Chapter 3: Unit3.3-3.3. doi:10.1002/0471141755.ph0303s57.

Ксенотрансплантатная модель *in vivo*: Опухолевые клетки LNCaP-FGC

поддерживали *in vitro* в среде RPMI1640 с добавкой 10% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в воздухе. Опухолевые клетки обычно субкультивировали два раза в неделю. Клетки, растущие в фазе экспоненциального роста, собирали и подсчитывали для инокуляции опухоли. Каждой мыши подкожно в правый бок инокулировали опухолевые клетки LNCaP-FGC (10×10⁶) в 0,2 мл PBS, смешанного с Matrigel (50:50), для развития опухоли. Лечение начинали в день 20 после инокуляции опухоли, когда средний объем опухоли достигал 122 мм³. Тестируемые препараты или контрольный растворитель вводили мышам в соответствии с распределением по группам. Массу тела животных также измеряют два раза в неделю. Размер опухоли измеряли два раза в неделю по двум измерениям с помощью штангенциркуля, и объем выражали в мм³ по формуле: $V=0,5a \times b^2$, где а и b представляют собой длинный и короткий диаметры опухоли соответственно. Размеры опухоли затем использовали для вычисления значений Т/С (опухоль/контроль) и TGI (ингибирование роста опухоли). Вычисляли значение Т/С (в процентах), где Т и С представляют собой средний объем в группе лечения и контрольной группе соответственно, в соответствующий день. TGI вычисляли для каждой группы по формуле: $TGI (\%) = [1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100$; T_i представляет собой средний объем опухоли в группе лечения, получавшей PG-D29, T₀ представляет собой средний объем опухоли в группе лечения в день начала лечения, V_i представляет собой средний объем опухоли в контрольной группе, получавшей растворитель, в тот же день с T_i, и V₀ представляет собой средний объем опухоли в группе, получавшей растворитель, в день начала лечения. Всех мышей умертвили в день 30, когда объем опухоли в группе, получавшей растворитель, достиг ~1500-2000 мм³.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы III или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



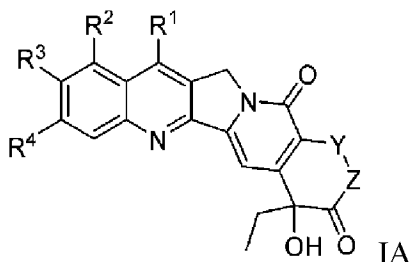
где:

B^1 представляет собой эпитоп, направляющий на ядерный рецептор;

L^1 представляет собой ковалентную связь или соединяющий фрагмент; и

A^1 представляет собой ингибитор топоизомеразы.

2. Соединение по п.1 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где A^1 имеет Формулу IA:



где:

Y представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$;

Z представляет собой связь или O;

каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}C(=O)R^{16}$, $-NR^{15}C(=O)OR^{16}$, $-S(=O)_{1-2}R^{15}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}S(=O)_{1-2}R^{16}$, $-Si(R^{15})_3$ или $-C=NOR^{15}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо необязательно замещен одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} , если позволяет валентность;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-SF_5$, $-NR^{17}R^{18}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{17}$, $-C(=O)OR^{17}$, $-OC(=O)OR^{17}$, $-OC(=O)R^{17}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-S(=O)_{1-2}R^{17}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}S(=O)_{1-2}R^{18}$, -

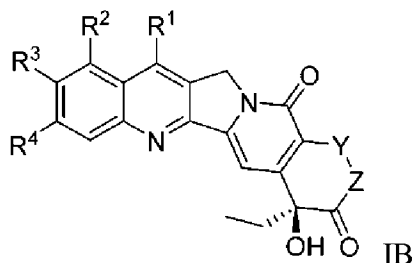
$\text{NR}^{17}\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{Si}(\text{R}^{17})_3$ или $-\text{C}=\text{NOR}^{17}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{10} независимо необязательно замещен одним или больше галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; и

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый алкил, алкенил, алкинил или циклоалкил необязательно независимо замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{15} и R^{16} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином; и

каждый R^{17} и R^{18} независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином;

где один или больше атомов в Формуле IA (например, водород, метил или гидроксиль) заменены прямой ковалентной связью L^1 .

3. Соединение по любому из п.1 или п.2, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где A^1 имеет Формулу IB:



где:

R^1 представляет собой водород, $-\text{C}=\text{NOR}^{15}$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} ;

R^2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})_2$; или

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или больше R^{10} ;

R^3 представляет собой водород, гидроксиль, галоген, C_{1-6} алкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкил; или

R^3 и R^4 вместе образуют $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;

Y представляет собой связь, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и

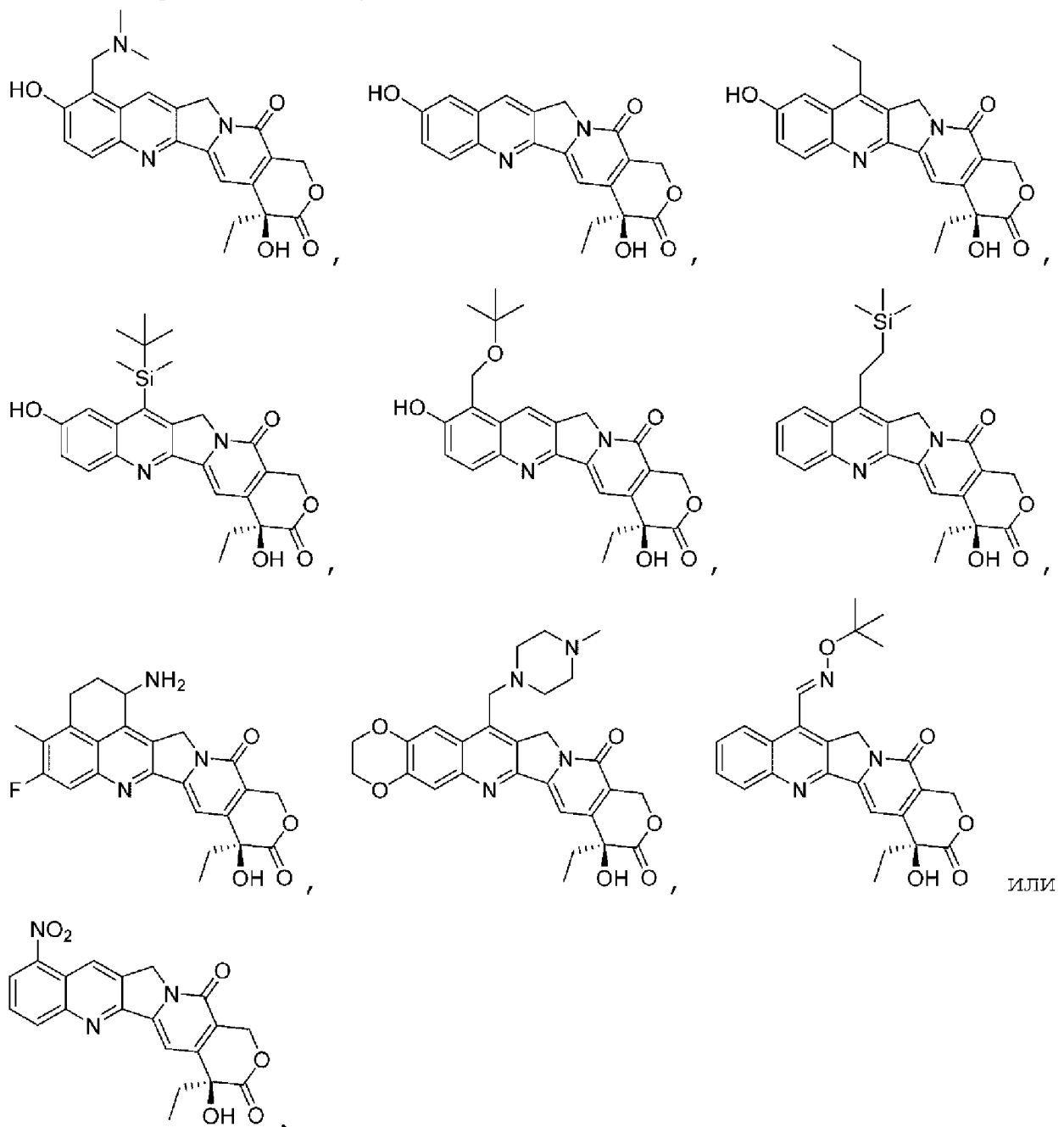
Z представляет собой связь или O ;

где один или больше атомов в одном из R^1 , R^2 и R^3 заменены прямой ковалентной связью с L^1 .

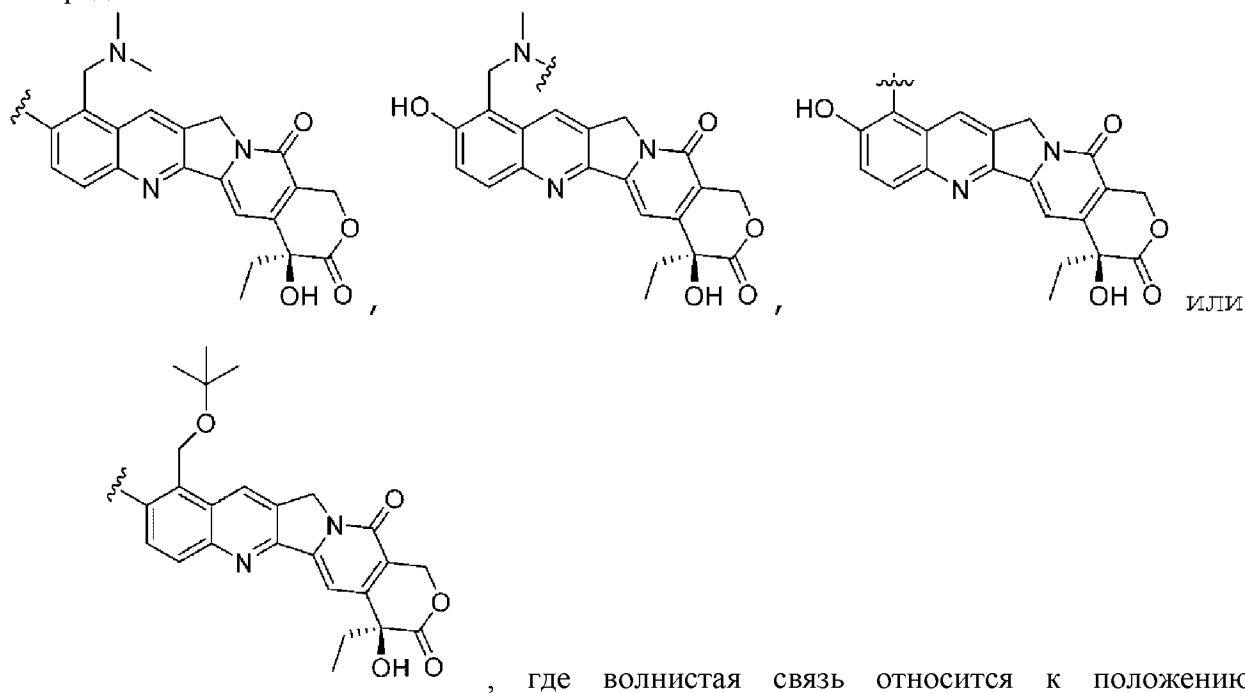
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где один или больше атомов (например, водород, метил или гидроксильная группа) в одном из R^1 , R^2 и R^3 заменены прямой ковалентной связью с L^1 .

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-CH_2-$, а Z представляет собой O .

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где A^1 является производным следующих соединений:

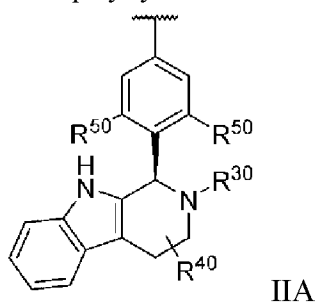


7. Соединение по любому из пп.1-6 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где A^1 представляет собой:



8. Соединение по любому из пп.1-7 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где B^1 связывается с эстрогеновым рецептором, глюкокортикоидным рецептором, прогестероновым рецептором или андрогеновым рецептором.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где B^1 имеет Формулу ПА:



где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L^1 ;

R^{30} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

R^{40} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12}

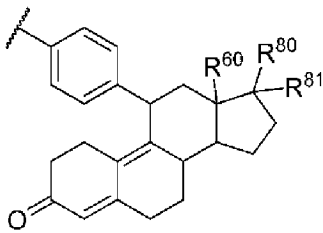
алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

каждый R^{50} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил; где каждый C_{1-12} алкил, C_{1-12} галогеналкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил независимо необязательно замещен одним - пятью галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность;

каждый R^{100} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-SF_5$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{170}$, $-C(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)R^{170}$, $-C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-OC(=O)NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-S(=O)_{1-2}R^{170}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)OR^{180}$ или $-C=NOR^{17}$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{100} независимо необязательно замещен одним или более галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; и

каждый R^{170} и R^{180} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{170} и R^{180} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином.

10. Соединение по любому из пп.1-8 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где V^1 имеет Формулу IIВ:



IIВ

где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L^1 ;

R^{60} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

R^{80} представляет собой водород, гидроксид, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{1-12} алкокси или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{1-12} алкокси или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

R^{81} представляет собой водород, гидроксид, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил,

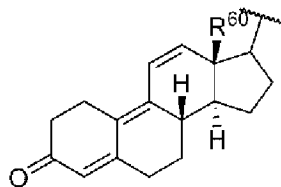
C_{1-12} алкокси или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{1-12} алкокси или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

или R^{80} и R^{81} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином;

каждый R^{100} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-SF_5$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{170}$, $-C(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)R^{170}$, $-C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-OC(=O)NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-S(=O)_{1-2}R^{170}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)OR^{180}$ или $-C=NOR^{17}$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{100} независимо необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; и

каждый R^{170} и R^{180} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином, если позволяет валентность; или R^{170} и R^{180} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилем или амином.

11. Соединение по любому из пп.1-8 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где V^1 имеет Формулу ПС:



ПС

где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L^1 ;

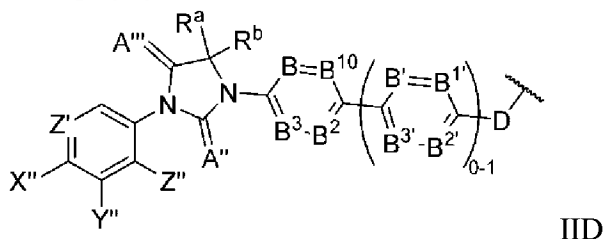
R^{60} представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил или C_{3-12} циклоалкил необязательно независимо замещен одним - пятью R^{100} , если позволяет валентность;

каждый R^{100} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, нитро, $-OR^{170}$, $-SR^{170}$, $-SF_5$, $-NR^{170}R^{180}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(=O)R^{170}$, $-C(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)OR^{170}$, $-OC(=O)R^{170}$, $-C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-OC(=O)NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)NR^{170}R^{180}$, $-S(=O)_{1-2}R^{170}$, $-S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}R^{180}$, $-NR^{170}S(=O)_{1-2}NR^{170}R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)R^{180}$, $-NR^{170}C(=O)OR^{180}$ или $-C=NOR^{17}$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил в R^{100} независимо необязательно замещен одним или более

галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином, если позволяет валентность; и

каждый R^{170} и R^{180} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином, если позволяет валентность; или R^{170} и R^{180} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный галогеном или C_{1-12} алкилом, который необязательно замещен оксо, галогеном, гидроксилом или амином.

12. Соединение по любому из пп.1-8 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где B^1 имеет Формулу IID:



IID

где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L^1 ;

каждый A'' и A''' независимо представляет собой O или S;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 ; или R^a и R^b вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, оксиран, оксетан или тетрагидрофуран;

каждый B, B^{10} , B^2 , B^3 , B^1 , B^2' и B^3' независимо представляет собой CR^c или N;

каждый R^c независимо представляет собой водород, фтор, CN или метил;

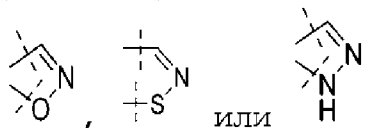
D представляет собой NH, O, S, CH_2 или $C=O$;

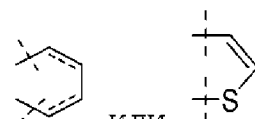
X'' представляет собой CN, галоген или NO_2 ;

Y'' представляет собой CH_3 , CH_2R^d , CHF_2 или CF_3 ;

R^d представляет собой галоген;

Z'' представляет собой H, C_{1-2} алкил, C_2 алкенил или NO_2 ; или

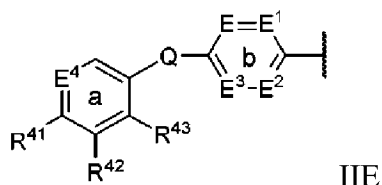
X'' и Y'' вместе образуют , где ломаные линии обозначают связи с кольцом;

или Y'' и Z'' вместе образуют , где каждая $==$ представляет собой одинарную или двойную связь, и где ломаные линии обозначают связи с кольцом; и

Z' представляет собой CH или N.

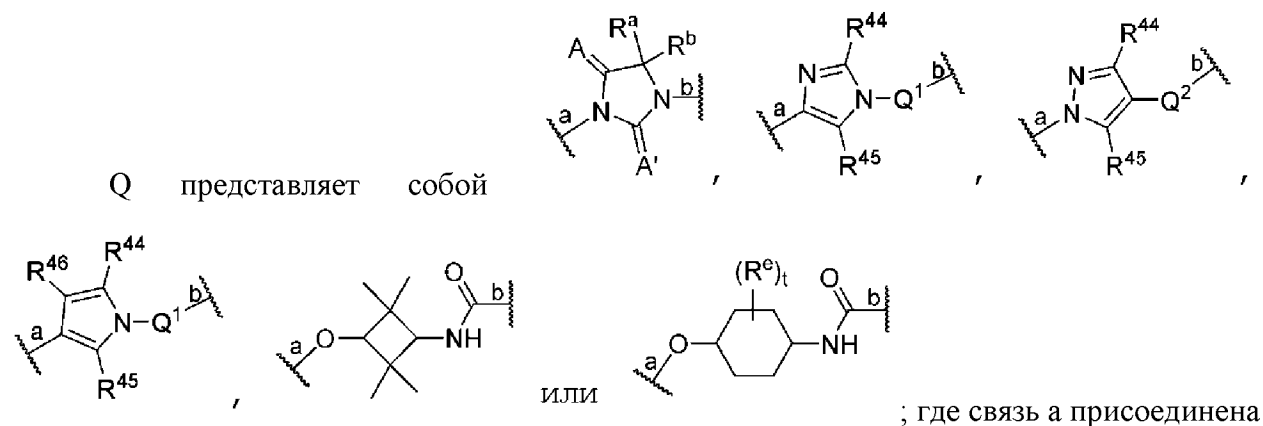
13. Соединение по любому из пп.1-8 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где

B^1 имеет Формулу III:



где:

волнистая связь относится к положению присоединения к L;



каждый R^a и R^b независимо представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; или R^a и R^b вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил, оксиранил, оксетанил или тетрагидрофуранил;

каждый A и A' независимо представляет собой O или S;

каждый E, E^1 , E^2 и E^3 независимо представляет собой CR^c или N, и каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, CN или метилом;

E^4 представляет собой CF, CH или N;

Q^1 представляет собой связь, CH_2 , C=O или $(C=O)NH$;

Q^2 представляет собой NH, O, S, CH_2 , $NH(C=O)$, $C(=O)NH$ или C=O;

каждый R^{44} , R^{45} и R^{46} независимо представляет собой водород, CN или C_{1-2} алкил; t равно 0, 1, 2, 3 или 4;


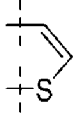
каждый R^e независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

R^{41} представляет собой галоген, CN или NO_2 ;

R^{42} представляет собой галоген, CH_3 , CH_2F , CHF_2 или CF_3 ; или

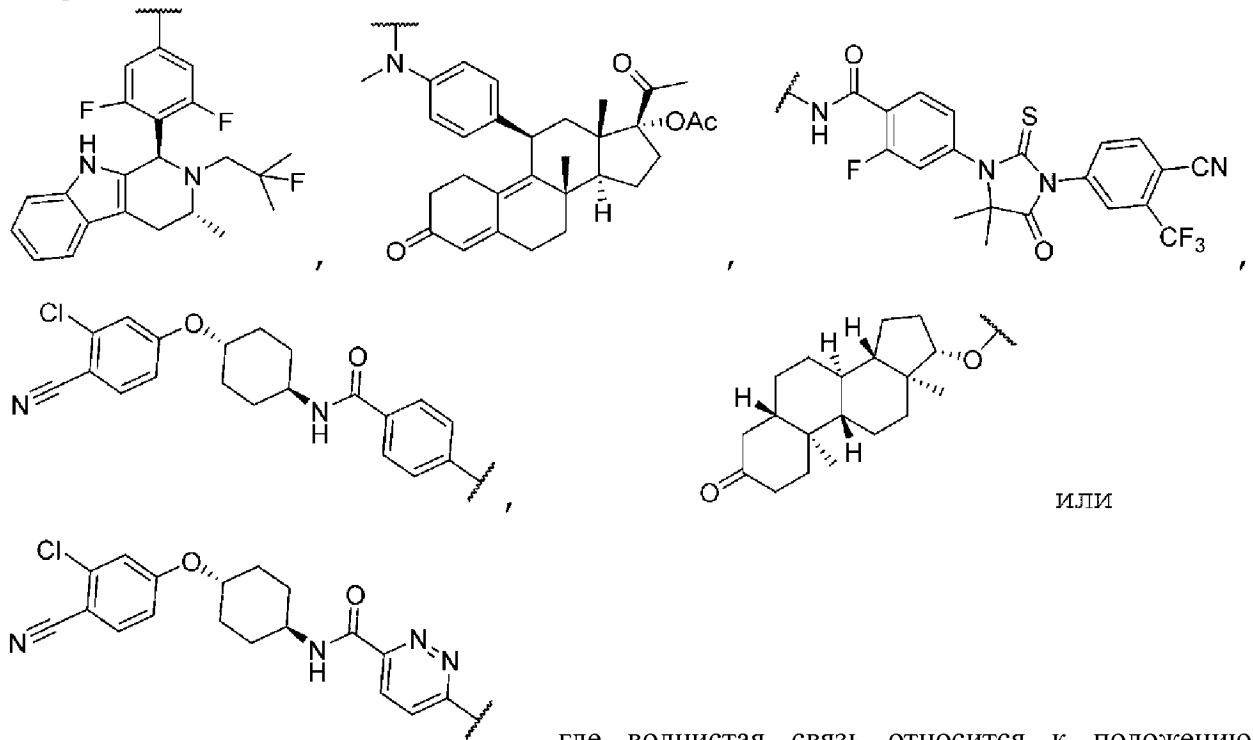
R^{41} и R^{42} вместе образуют , или , где ломаные линии обозначают связи с кольцом a;

R^{43} представляет собой водород, галоген, C_{1-2} алкил, C_2 алкенил, NO_2 , CF_3 ; или

R^{42} и R^{43} вместе образуют  или , где каждая --- представляет собой одинарную или двойную связь, и где ломаные линии обозначают связи с кольцом а.

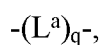
14. Соединение по любому из пп.1-8 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где B^1 является производным прогестерона, энбосарма, бикалутамида, апалутамида, тестостерона, дигидротестостерона, тестостерона, 19-нортестостерона, прогестерона, андарина, кортизола, преднизона, флутамида, нилутамида, энзалутамида, тамоксифена, торемифена, ралоксифена, базедоксифена, оспемифена, мегестрола ацетата, эстрамустина, абиратерона, LGD-2941, BMS-564929, остарина, улипристала ацетат, азоприснила (J867), мифепристона, телапристона (CDB-4124, Proellex, Progenta) или их аналогом.

15. Соединение по любому из пп.1-8 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где B^1 представляет собой:



, где волнистая связь относится к положению присоединения к L^1 .

16. Соединение по любому из пп.1-14 или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где L^1 имеет формулу:



где:

каждый L^a представляет собой $-NR^{110}-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-NR^{110}C(O)-$, $-C(O)NR^{110}-$, $-NR^{110}C(O)NR^{110}-$, $-NR^{110}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{110}-$, $-NR^{110}S(O)_2NR^{110}-$, $-CR^{120}=N-NR^{110}-$, $-NR^{110}-$

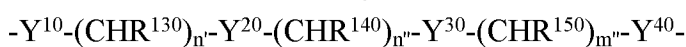
$N=CR^{120}$ -, $-C(O)$ -, $-OC(O)$ -, $-OC(O)O$ -, $-C(O)O$ -, алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен или гетероарилен, где каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен или гетероарилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклила;

каждый R^{110} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{120} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

q является целым числом от 0 до 20.

17. Соединение по любому из пп.1-15, где L^1 имеет формулу:



где:

каждый из Y^{10} , Y^{20} , Y^{30} и Y^{40} независимо представляет собой связь, $-NR^{110}$ -, $-O$ -, $-S(O)_{0-2}$ -, $-NR^{110}C(O)$ -, $-C(O)NR^{110}$ -, $-NR^{110}C(O)NR^{110}$ -, $-NR^{110}S(O)_2$ -, $-S(O)_2NR^{110}$ -, $-NR^{110}S(O)_2NR^{110}$ -, $-CR^{120}=N-NR^{110}$ -, $-NR^{110}-N=CR^{120}$ -, $-C(O)$ -, $-OC(O)$ -, $-OC(O)O$ -, $-(CH_2CH_2O)_{1-5}$ -, $-C(O)O$ -, алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен и гетероарилен; где каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, арилен, циклоалкилен, гетероциклилен или гетероарилен независимо необязательно замещен одним - пятью заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^{110} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{120} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

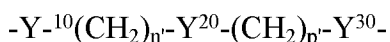
каждый R^{130} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{140} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^{150} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкоксиарил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; и

каждое n' , n'' и m'' независимо равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

18. Соединение по любому из пп.1-15, где L^1 имеет формулу:



где каждый из Y^{10} , Y^{20} и Y^{30} независимо представляет собой связь, необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный гетероалкилен, необязательно замещенный арилен, необязательно замещенный гетероарилен, необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный гетероциклилен, $-CR^{110}R^{120}$ -, $-NR^{110}$ -, $-O$ -, $-S(O)_{0-2}$ -, $-NR^{110}C(O)$ -, $-C(O)NR^{110}$ -, $-NR^{110}S(O)_2$ -, $-S(O)_2NR^{110}$ -, $-CR^{120}=N-NR^{110}$ -, $-NR^{110}-N=CR^{120}$ -,

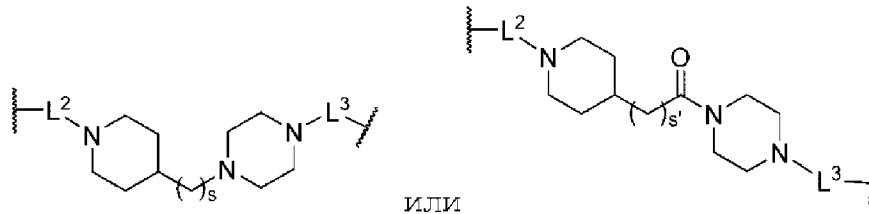
-OC(O)- или -C(O)-;

каждый R^{110} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл;

каждый R^{120} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл; и

каждое n' и p' независимо равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

19. Соединение по любому из пп.1-15, где L^1 имеет формулу:



где:

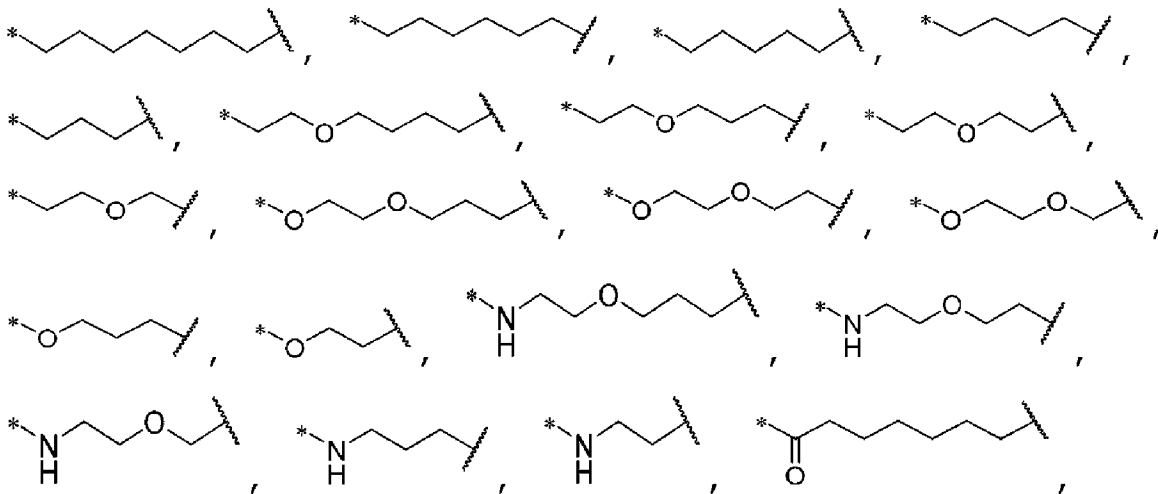
L^2 присоединен к кольцу b, а L^3 присоединен к A;

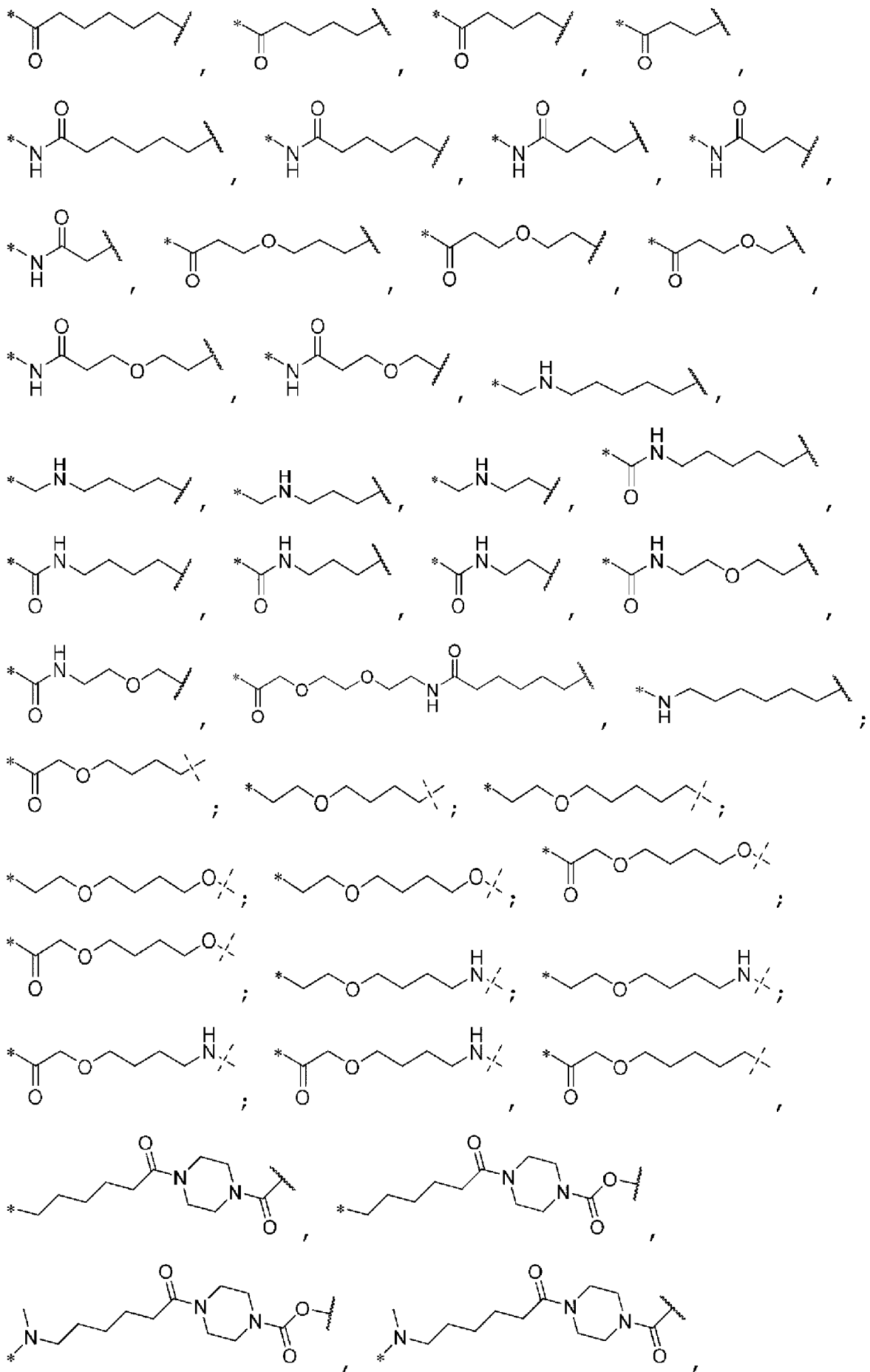
каждый L^2 и L^3 независимо выбран из связи, CH_2 , CH_2 или $C=O$;

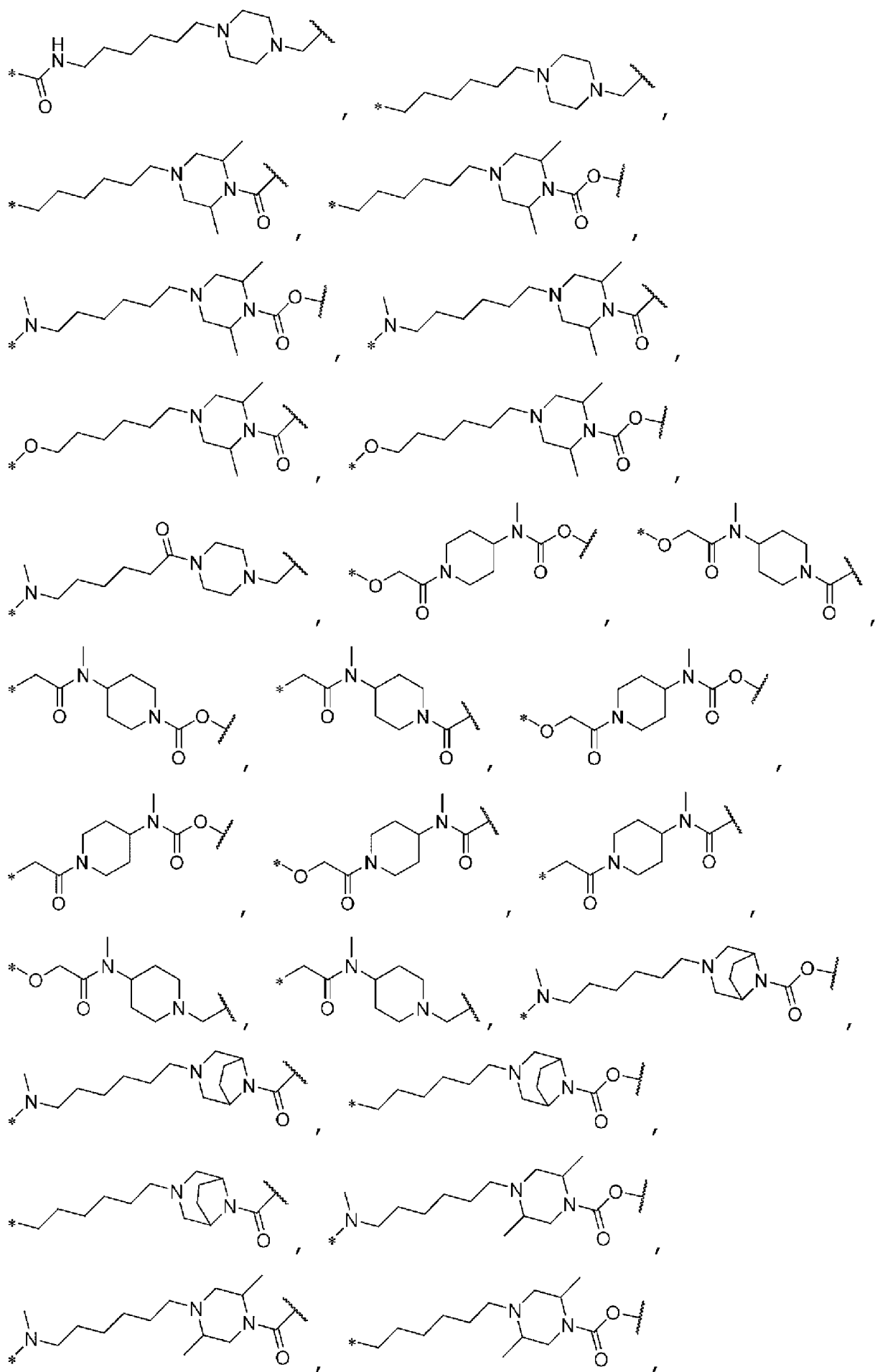
s равно 1, 2 или 3; и

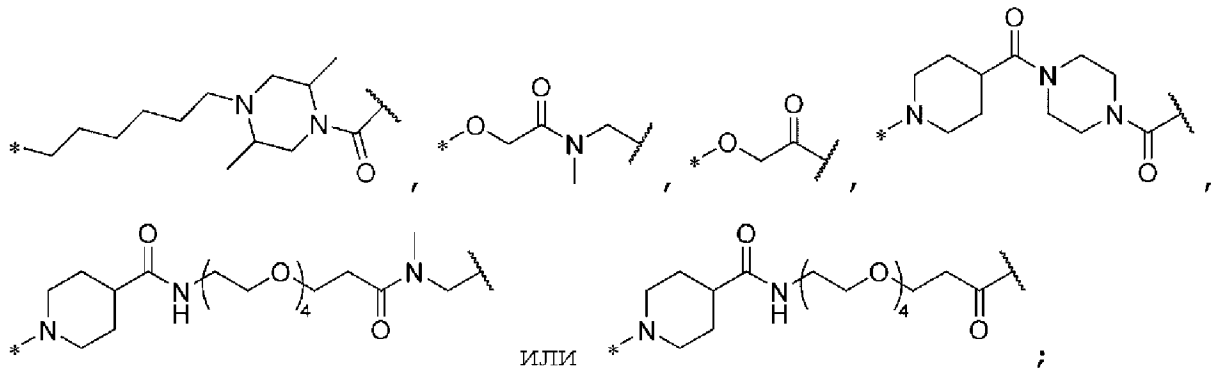
s' равно 0 или 1.

20. Соединение по любому из пп.1-15, где соединяющий фрагмент имеет формулу:









где "*" и волнистая или пунктирная линия обозначает ковалентную связь.

21. Соединение, как представлено в Таблице 1, или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.

22. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из предыдущих пп. или его стереоизомер, смесь стереоизомеров, гидрат, сольват, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

23. Способ лечения или предотвращения рака, включающий введение эффективного количества соединения по пп.1-21 или фармацевтической композиции по п.22 нуждающемуся в этом лицу.

24. Способ по п.23, где рак представляет собой рак печени, меланому, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, множественную миелому, нейробластому, карциному молочной железы, карциному яичника, карциному легкого, опухоль Вильмса, карциному шейки матки, карциному яичка, саркому мягких тканей, хронический лимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемию Вальденстрема, первичную макроглобулинемию, карциному мочевого пузыря, хронический гранулоцитарный лейкоз, первичную карциному головного мозга, злокачественную меланому, мелкоклеточную карциному легкого, карциному желудка, карциному толстой кишки, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественную карциноидную карциному, злокачественную меланому, хориокарциному, грибovidный микоз, карциному головы и шеи, остеогенную саркому, карциному поджелудочной железы, острый гранулоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рабдомиосаркому, саркому Капоши, карциному мочеполовой системы, карциному щитовидной железы, карциному пищевода, злокачественную гиперкальциемию, гиперплазию шейки матки, почечно-клеточную карциному, карциному эндометрия, истинную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, карциному коры надпочечников, рак кожи, трофобластические неоплазии или карциному предстательной железы

25. Способ по п.23, где рак представляет собой рак молочной железы, предстательной железы или яичника.

По доверенности