

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048007

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.21

(21) Номер заявки
202391295

(22) Дата подачи заявки
2018.04.27

(51) Int. Cl. C07D 515/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)

(54) ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 17382228.9; 17382497.0

(32) 2017.04.27; 2017.07.26

(33) EP

(43) 2023.07.31

(62) 201992557; 2018.04.27

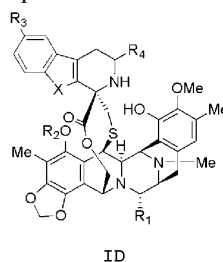
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФАРМА МАР, С.А. (ES)

(72) Изобретатель:
Куэвас Марчанте Мария дель Кармен,
Франсесч Сольосо Андрес, Мартинес
Барраса Валентин (ES)

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

(56) WO-A1-03014127
WO-A1-2011147828

(57) Соединение общей формулы ID, где X, R₁-R₄ имеют значения, определенные в формуле изобретения, для применения в лечении рака.



048007 B1

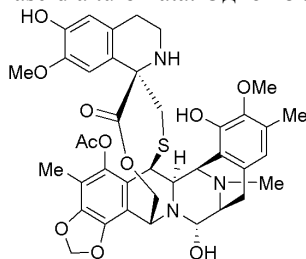
048007 B1

Область техники

Данное изобретение относится к синтетическим аналогам эктеинасцидинов, в частности, эктеинасцидина 736 (ЕТ-736), фармацевтическим композициям, содержащим их способам их производства и их применению в качестве противоопухолевых агентов.

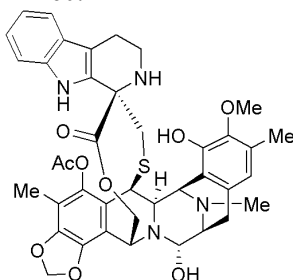
Уровень техники

Эктеинасцидины являются исключительно эффективными противоопухолевыми агентами, выделенными из морского оболочника *Ecteinascidia turbinata*. Одно из этих соединений, ЕТ-743 формулы



применяют в качестве противоракового лекарственного средства, под международным непатентованным наименованием (МНН) трабактедин, для лечения пациентов с распространенной и метастатической саркомой мягких тканей (СМТ) после неудачи с антрациклинами и ифосфамидом, или таких, которые не подходят для получения таких агентов, и для лечения рецидивирующего платиначувствительного рака яичников в сочетании с пэгилированным липосомным доксорубицином.

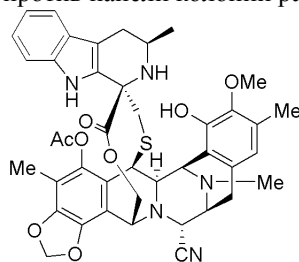
Эктеинасцидин 736 (ЕТ-736) сначала был обнаружен Рейнхартом и имеет тетрагидро-β-карбонитрильную единицу вместо тетрагидроизожинолиновой единицы, более часто встречающейся в соединениях эктеинасцидина, выделенных из природных источников; см., например, Sakai et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, vol. 89, 11456-11460.



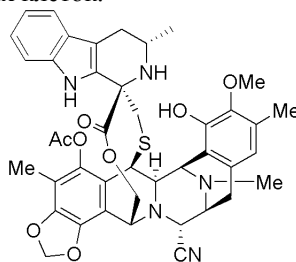
ЕТ-736

В патенте США № 5,149,804 описан Эктеинасцидин 736 (ЕТ-736), выделенный из карибского оболочника *Ecteinascidia turbinata*, и его структура. ЕТ-736 защищает мышей *in vivo* при очень низких концентрациях от Р388 лимфомы, В16 меланомы и карциномы легких Льюиса.

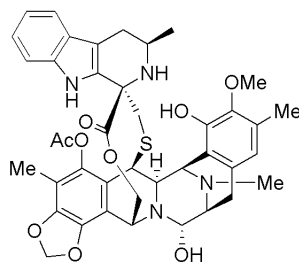
В WO 03014127 описано несколько синтетических аналогов ЕТ-736 и их цитотоксической активности против опухолевых клеток. В частности, в WO 03014127 описаны соединения А-Д, а также их цитотоксическая активность против панели колоний раковых клеток.



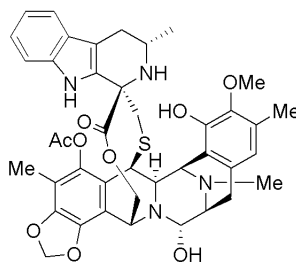
А



В

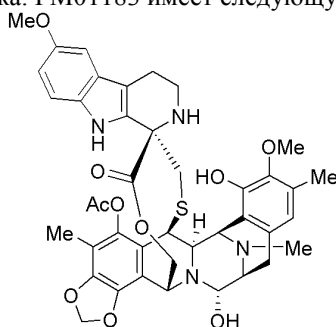


С



Д

Другое соединение, описанное в этой заявке на патент, PM01183, в настоящее время проходит клинические исследования на лечение рака. PM01183 имеет следующую химическую структуру:

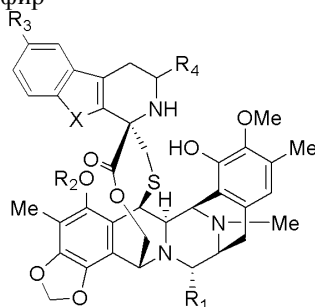


PM01183 продемонстрировало очень мощную *in vitro* активность против колоний клеток не солидных опухолей, а также значительную *in vivo* активность в нескольких колониях клеток ксенотрансплантатов опухолей у мышей, например, опухолей молочной железы, почек и яичников. PM01183 демонстрирует противоопухолевое действие через ковалентную модификацию гуанинов в малой бороздке ДНК, в итоге вызывая двухцепочечный разрыв ДНК, остановку S-фазы и апоптоз в раковых клетках.

Несмотря на положительные результаты, полученные при клиническом применении в химиотерапии, поиск в области соединений эктеинасцидина все еще открыт для идентификации новых соединений с оптимальными характеристиками активности, селективности к опухоли, с пониженной системной токсичностью и/или улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Сущность изобретения

В первом аспекте данного изобретения представлено соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



I

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

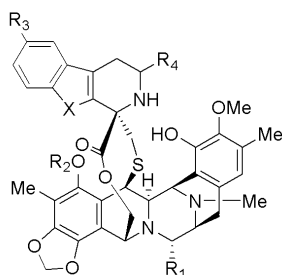
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина,

при условии, что если R₄ является водородом, X является -O-.

Также представлено соединение формулы IC, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IC

где

X является -NH-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

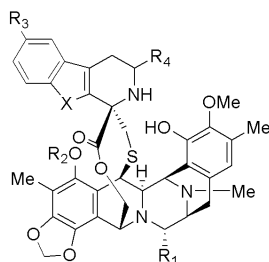
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Также представлено соединение формулы ID, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



ID

где

X является -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

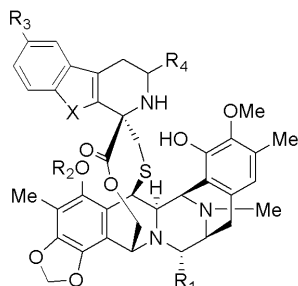
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Также представлено соединение формулы IE, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IE

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

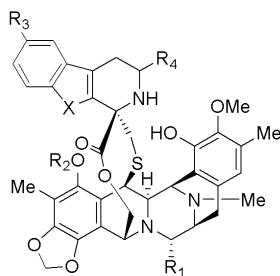
R₄ выбирают из -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Также представлено соединение формулы IA, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IA

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

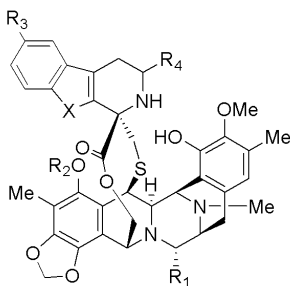
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

Также представлено соединение формулы IB, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IB

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

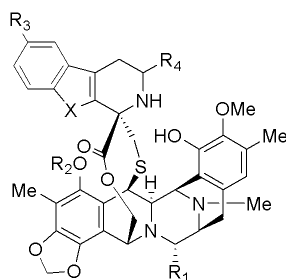
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R_4 является водородом, то X является -O-.

Также представлено соединение формулы IF, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IF

где

X является -NH- или -O-;

R_1 является -OH;

R_2 является -C(=O) R^a группой;

R_3 является водородом или -OR^b группой;

R_4 выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O) R^c , -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

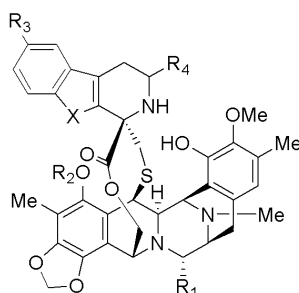
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина,

при условии, что если R_4 является водородом, то X является -O-.

Также представлено соединение формулы IG, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IG

где

X является -NH- или -O-;

R_1 является -OH или -CN;

R_2 является ацетилом;

R_3 является водородом или -OR^b группой;

R_4 выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O) R^c , -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина,

при условии, что если R_4 является водородом, то X является -O-.

В другом аспекте данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с данным изобретением и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте данного изобретения, представлена дозированная форма, содержащая фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением.

В еще одном аспекте данного изобретения, представлено соединение, фармацевтическая композиция или дозированная форма в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства.

В еще одном аспекте данного изобретения, представлено соединение, фармацевтическая компози-

ция или дозированная форма в соответствии с данным изобретением для применения в лечении рака.

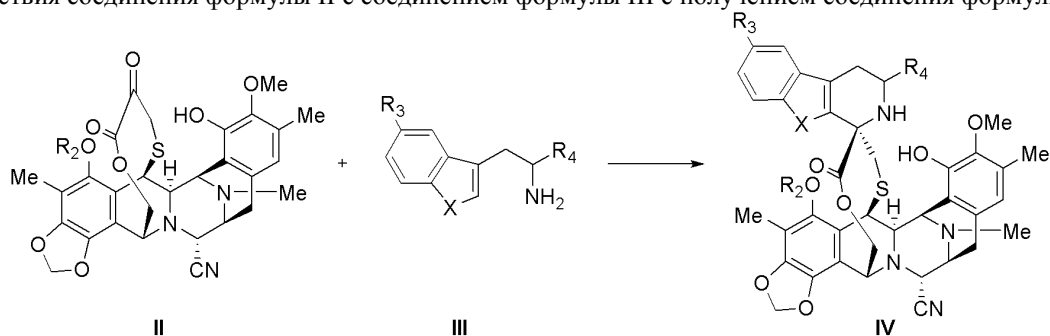
В еще одном аспекте данного изобретения, представлено применение соединения, фармацевтической композиции или дозированной формы в соответствии с данным изобретением для производства лекарственного средства для лечения рака.

В еще одном аспекте данного изобретения, представлен способ профилактики или лечения рака, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с данным изобретением, введение эффективного количества фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением или введение эффективного количества дозированной формы в соответствии с данным изобретением пациенту, нуждающемуся в таковом, а именно, человеку.

В еще одном аспекте данного изобретения, представлено применение соединения в соответствии с данным изобретением для лечения рака, или в получении лекарственного средства, предпочтительно для лечения рака.

В еще одном аспекте данного изобретения, представлен набор, содержащий терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением и фармацевтически приемлемый носитель. Набор предназначен для применения в лечении рака.

В еще одном аспекте данного изобретения, представлен способ получения соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, соединений формулы IA или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, соединений формулы IB или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, соединений формулы IC или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, соединений формулы ID или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, соединений формулы IE или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, соединений формулы IF или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, соединений формулы IG или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира; включающий стадию взаимодействия соединения формулы II с соединением формулы III с получением соединения формулы IV:



где (насколько это допускается возможными замещающими группами)

X является -NH- или -O-;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

Способ может включать дополнительную стадию замены цианогруппы в соединении формулы IV гидроксигруппой с получением соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG, где R₁ является OH.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Оценка общего диаметра опухоли для опухолей HT1080 у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S.

Фиг. 2. Оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S.

Фиг. 3. Оценка объема опухоли для H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S.

Фиг. 4. Оценка объема опухоли для H526 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S.

Фиг. 5. Оценка объема опухоли для H82 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S.

Фиг. 6. Оценка объема опухоли для A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С,

единением D и 47-R.

Фиг. 43. Оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R.

Фиг. 44. Оценка объема опухоли для H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R.

Фиг. 45. Оценка объема опухоли для H526 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R.

Фиг. 46. Оценка объема опухоли для H82 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R.

Фиг. 47. Оценка объема опухоли для A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R.

Фиг. 48. Оценка объема опухоли для HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R.

Фиг. 49. Оценка общего диаметра опухоли для HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, ET-736 и 32.

Фиг. 50. Оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, ET-736 и 32.

Фиг. 51. Оценка объема опухоли для H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, ET-736 и 32.

Фиг. 52. Оценка объема опухоли для H526 опухолей у мышей, леченных плацебо, ET-736 и 32.

Фиг. 53. Оценка объема опухоли для H82 опухолей у мышей, леченных плацебо, ET-736 и 32.

Фиг. 54. Оценка объема опухоли для A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, ET-736 и 32.

Фиг. 55. Оценка объема опухоли для HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, ET-736 и 32.

Фиг. 56. Оценка общего диаметра опухоли для HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 35.

Фиг. 57. Оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 35.

Фиг. 58. Оценка объема опухоли для H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 35.

Фиг. 59. Оценка объема опухоли для A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 35.

Фиг. 60. Оценка объема опухоли для HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 35.

Фиг. 61. Оценка объема опухоли для PC-3 опухолей у мышей, леченных плацебо, 12-S и 12-R.

Фиг. 62. Оценка объема опухоли для PC-3 опухолей у мышей, леченных плацебо и 4-S.

Фиг. 63. Оценка объема опухоли для DU-145 опухолей у мышей, леченных плацебо и 4-S.

Фиг. 64. Оценка объема опухоли для 22Rv1 опухолей у мышей, леченных плацебо и 4-S.

Фиг. 65. Оценка объема опухоли для PC-3 опухолей у мышей, леченных плацебо и 39-S.

Фиг. 66. Оценка объема опухоли для DU-145 опухолей у мышей, леченных плацебо и 39-S.

Фиг. 67. Оценка объема опухоли для 22Rv1 опухолей у мышей, леченных плацебо и 39-S.

Подробное описание предпочтительных вариантов

Следующее применимо ко всем аспектам данного изобретения.

В соединениях в соответствии с данным изобретением алкильные группы могут быть разветвленными или неразветвленными, и предпочтительно имеют от 1 до около 12 атомов углерода. Еще один предпочтительный класс алкильных групп имеет от 1 до около 6 атомов углерода. Даже более предпочтительными являются алкильные группы, имеющие 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Метил, этил, н-пропил, изопропил и бутил, включая н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, являются особенно предпочтительными алкильными группами в соединениях в соответствии с данным изобретением.

В соединениях в соответствии с данным изобретением алкенильные группы могут быть разветвленными или неразветвленными, имеют одну или несколько двойных связей и от 2 до около 12 атомов углерода. Еще один предпочтительный класс алкенильных групп имеет от 2 до около 6 атомов углерода. Еще более предпочтительными являются алкенильные группы, имеющие 2, 3 или 4 атома углерода. Этилен, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метилэтилен, 1-бутенил, 2-бутенил и 3-бутенил являются особенно предпочтительными алкенильными группами в соединениях в соответствии с данным изобретением.

В соединениях в соответствии с данным изобретением алкильные группы могут быть разветвленными или неразветвленными, имеют одну или несколько тройных связей и от 2 до около 12 атомов углерода. Еще один предпочтительный класс алкильных групп имеет от 2 до около 6 атомов углерода. Еще более предпочтительными являются алкильные группы, имеющие 2, 3 или 4 атома углерода.

Подходящие арильные группы в соединениях в соответствии с данным изобретением включают соединения с одним или несколькими кольцами, включая соединения с несколькими кольцами, которые содержат отдельные и/или конденсированные арильные группы. Типовые арильные группы содержат от 1 до 3 отдельных и/или конденсированных колец и от 6 до около 18 атомов углерода. Предпочтительно арильные группы содержат от 6 до около 10 атомов углерода. Особенно предпочтительные арильные группы включают замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный бифенил, замещенный или незамещенный фенантрин и замещенный или незамещенный антрин.

Подходящие гетероциклические группы включают гетероароматические и гетероалициклические

группы, содержащие от 1 до 3 отдельных и/или конденсированных колец и от 5 до примерно 18 атомов в кольце. Предпочтительно гетероароматические и гетероалициклические группы содержат от 5 до около 10 атомов в кольце, наиболее предпочтительно, 5, 6 или 7 атомов в кольце. Подходящие гетероароматические группы в соединениях в соответствии с данным изобретением содержат один, два или три гетероатома, выбранных из атомов N, O или S, и включают, например, кумаринил, в том числе 8-кумаринил, хинолил, в том числе 8-хинолил, изохинолил, пиридил, пиазинил, пиазолил, пиримидинил, фурил, пирролил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, имидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, индолизинил, фталазинил, птеридил, пуридил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, пиридазинил, триазинил, циннолинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуropyридил. Подходящие гетероалициклические группы в соединениях в соответствии с данным изобретением содержат один, два или три гетероатома, выбранных из N, O или S, и включают, например, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидротиопиранил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиазолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиазолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, 3-азабицикло[4.1.0]гептил, 3Н-индолил и хинолизинил.

Указанные выше группы могут быть замещены на одном или более доступных положениях одной или более подходящими группами, такими как OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, галоген, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', защищенная OH, защищенная амина, защищенная SH, замещенная или незамещенная C₁-C₁₂-алкильная, замещенная или незамещенная C₂-C₁₂-алкенильная, замещенная или незамещенная C₂-C₁₂-алкинильная, замещенная или незамещенная арильная и замещенная или незамещенная гетероциклическая группа, где каждую из R' групп независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, галогена, COH, CO-алкила, CO₂H, замещенной или незамещенной C₁-C₁₂-алкильной, замещенной или незамещенной C₂-C₁₂-алкенильной, замещенной или незамещенной C₂-C₁₂-алкинильной, замещенной или незамещенной арильной и замещенной или незамещенной гетероциклической группы. Где такие группы сами замещены, заместители могут быть выбраны из представленного выше списка. Кроме того, если на заместителе имеется более одной группы R', каждая R' может быть одинаковыми или разными.

В соединениях в соответствии с данным изобретением галогеновые заместители включают F, Cl, Br и I.

Термины "фармацевтически приемлемая соль" и "сложный эфир" относятся к любой фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру, которая при введении пациенту способна дать (прямо или косвенно) соединение, описанное здесь. Однако следует понимать, что не фармацевтически приемлемые соли также входят в объем изобретения, поскольку они могут быть полезны при получении фармацевтически приемлемых солей. Получение солей может проводиться способами, известными в данной области.

Например, фармацевтически приемлемые соли соединений, представленных здесь, синтезируют из исходных соединений, которые содержат основную или кислотную часть, обычными химическими способами. Обычно такие соли получают, например, путем взаимодействия свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси обоих. Обычно предпочтительными являются не водные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, 2-пропанол или ацетонитрил. Примеры кислотно-аддитивных солей включают аддитивные соли минеральных кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат, фосфат, и аддитивные соли органических кислот, такие как, например, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, миндалят, метансульфонат и п-толуолсульфонат. Примеры щелочных аддитивных солей включают неорганические соли, такие как, например, соли натрия, калия, кальция и аммония, и органические щелочные соли, такие как, например, этилендиамин, этаноламин, N, N-диалкиленэтаноламин, триэтаноламин и соли основных аминокислот.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть в кристаллической или аморфной форме, либо в виде свободных соединений, либо в виде сольватов (например, гидратов), и предполагается, что все формы включены в объем данного изобретения. Способы сольватации обычно известны в данной области техники.

Возможна стереоизомерия относительно асимметричных атомов углерода с неопределенной стереохимией, поэтому в таких случаях асимметричные атомы углерода могут иметь (R) или (S) конфигурацию. Все диастереомеры, образованные определенной конфигурацией таких асимметричных атомов углерода в сочетании с другими асимметричными атомами углерода, присутствующими в молекуле и их смесях, рассматриваются в объеме настоящего изобретения. Стереоизомерия относительно двойной связи (геометрическая изомерия) также возможна, поэтому в некоторых случаях молекула может существовать как (E)-изомер или (Z)-изомер. Если молекула содержит несколько двойных связей, каждая двойная связь будет иметь свою собственную стереоизомерию, которая может быть такой же или отличаться от

стереоизомерии других двойных связей молекулы. Кроме того, упомянутые здесь соединения могут существовать в виде атропоизомеров. Отдельные стереоизомеры, включая диастереоизомеры, геометрические изомеры и атропоизомеры соединений, упомянутых в настоящем документе, и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Кроме того, упомянутые здесь соединения могут существовать в изотопно-меченных формах. Все фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и изотопно меченные формы соединений, упомянутых в настоящем документе, и их смеси рассматриваются в объеме настоящего изобретения.

Защищенные формы соединений, описанных здесь, рассматриваются в объеме настоящего изобретения. Подходящие защитные группы хорошо известны специалистам в данной области. Общий обзор защитных групп в органической химии представлен у Wuts, PGM и Greene TW в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed. Wiley-Interscience и у Kocienski PJ in *Protecting Groups*, 3rd Ed. Georg Thieme Verlag. В этих ссылках представлены разделы по защитным группам для ОН, amino и SH группам. Все эти ссылки включены в качестве ссылки полностью.

В объеме настоящего изобретения ОН защитная группа определена как О-связанная группа, образующаяся в результате защиты ОН посредством образования подходящей защищенной ОН группы. Примеры таких защищенных ОН групп включают простые эфиры, силиловые эфиры, сложные эфиры, сульфонаты, сульфенаты и сульфинаты, карбонаты и карбаматы. Для простых эфиров защитная группа для ОН может быть выбрана из метила, метоксиметила, метилтиометила, (фенилдиметилсилил)метоксиметила, бензилоксиметила, п-метоксибензилоксиметила, [(3,4-диметоксибензил)окси]метила, п-нитробензилоксиметила, о-нитробензилоксиметила, [(R)-1-(2-нитрофенил)этокси]метила, (4-метоксифенокси)метила, гваяколметила, [(п-фенилфенил)окси]метила, т-бутоксиметила, 4-пентенилоксиметила, силоксиметила, 2-метоксиэтоксиметила, 2-цианоэтоксиметила, бис(2-хлорэтокси)метила, 2,2,2-трихлорэтоксиметила, 2-(триметилсилил)этоксиметила, метоксиметила, О-бис(2-ацетоксиэтокси)метила, тетрагидропиранила, фтористого тетрагидропиранила, 3-бромтетрагидропиранила, тетрагидротипиранила, 1-метоксициклогексила, 4-метокситетрагидропиранила, 4-метокситетрагидротипиранила, S, S-диоксида 4-метокситетрагидротипиранила, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ила, 1-(2-фторфенил)-4-метоксипиперидин-4-ила, 1-(4-хлорфенил)-4-метоксипиперидин-4-ила, 1,4-диоксан-2-ила, тетрагидрофуранила, тетрагидротифуранила, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ила, 1-этоксипиперидина, 1-(2-хлорэтокси)этила, 2-гидроксиэтила, 2-бромэтила, 1-[2-(триметилсилил)этокси]этила, 1-метил-1-метоксиэтила, 1-метил-1-бензилоксиэтила, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтила, 1-метил-1-феноксипиперидина, 2,2,2-трихлорэтила, 1,1-дианизил-2,2,2-трихлорэтила, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-фенилизопропила, 1-(2-цианоэтокси)этила, 2-триметилсилилэтила, 2-(бензилтио)этила, 2-(фенилселенил)этила, т-бутила, циклогексила, 1-метил-1'-циклопропилметила, аллила, пренила, циннамила, 2-феналлила, пропаргила, п-хлорфенила, п-метоксифенила, п-нитрофенила, 2,4-динитрофенила, 2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенила, бензила, п-метоксибензила, 3,4-диметоксибензила, 2,6-диметоксибензила, о-нитробензила, п-нитробензила, пентаденилнитробензила, пентаденилнитропиперонила, галобензила, 2,6-дихлорбензила, 2,4-дихлорбензила, 2,6-дифторбензила, п-цианобензила, фтористого бензила, 4-фтористого алкоксибензила, триметилсилилксила, п-фенилбензила, 2-фенил-2-пропила, п-ациламинобензила, п-азидобензила, 4-азидо-3-хлорбензила, 2-трифторметилбензила, 4-трифторметилбензила, п-(метилсульфинил)бензила, п-силетанилбензила, 4-ацетоксибензила, 4-(2-триметилсилил)этоксиметоксибензила, 2-нафтилметила, 2-пиколила, 4-пиколила, N-оксида 3-метил-2-пиколила, 2-хинолинилметила, 6-метокси-2-(4-метилфенил)-4-хинолинилметила, 1-пиренилметила, дифенилметила, 4-метоксидифенилметила, 4-фенилдифенилметила, п, п'-динитробензгидрида, 5-добензосуверила, трифенилметила, трис(4-т-бутилфенил)метила, α-нафтилдифенилметила, п-метоксифенилдифенилметила, ди(п-метоксифенил)фенилметила, три(п-метоксифенил)метила, 4-(4'-бромфенацилокси)фенилдифенилметила, 4,4',4''-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)метила, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил)метила, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)метила, 4,4'-диметокси-3''-[N-(имидазолметил)]третила, 4,4'-диметокси-3''-[N-(имидазолметил)]карбамоилтретила, бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметила, 4-(17-тетрабензо[a, c, g, i]флуоренилметил)-4,4''-диметокситретила, 9-антрила, 9-(9-фенил)ксантенила, 9-фенилтиоксантила, 9-(9-фенил-10-оксо)антрила, 1,3-бензодитиолан-2-ила, 4,5-бис(этоксикарбонил)-[1,3]-диоксолан-2-ила, S, S-диоксида бензизотианолила. Для силильных эфиров защитная группа для ОН может быть выбрана из триметилсилила, триэтилсилила, триизопропилсилила, диметилизопропилсилила, диэтилизопропилсилила, диметилгексилсилила, 2-норборнилдиметилсилила, т-бутилдиметилсилила, т-бутилдифенилсилила, трибензилсилила, три-п-ксилилсилила, трифенилсилила, дифенилметилсилила, ди-т-бутилметилсилила, бис(т-бутил)-1-пиренилметоксисилила, трис(триметилсилил)силила, (2-гидроксистирил)диметилсилила, (2-гидроксистирил)диизопропилсилила, т-бутилметоксифенилсилила, т-бутоксидифенилсилила, 1,1,3,3-тетраизопропил-3-[2-(трифенилметокси)этокси]дисилоксан-1-ила и фтористого силила. Для сложных эфиров защитная группа для ОН вместе с атомом кислорода незащищенной ОН, к которой она присоединена, образует сложный эфир, который может быть выбран из формиата, бензоилформиата, ацетата, хлорацетата, дихлорацетата, трихлорацетата, трихлорацетамида, трифторацетата, метоксиацетата, трифенилметоксиацетата, феноксиацетата, п-хлорфеноксиацетата, фенилацетата, дифенилацетата, 3-фенилпропионата, пропаноила с цепью бисфтористого типа, 4-пентеноата, 4-оксопентаноата, 4,4-

(этилендитио)пентаноата, 5[3-бис(4-метоксифенил)гидроксиметилфеноксиль]левулината, пивалоата, 1-адамантоата, кротоната, 4-метоксикротоната, бензоата, п-фенилбензоата, 2,4,6-триметилбензоата, 4-бромбензоата, 2,5-дифторбензоата, п-нитробензоата, пиколината, никотината, 2-(азидометил)бензоата, 4-азидобутирата, (2-азидометил)фенилацетата, 2-{{(триметилтио)окси}метил}бензоата, 2-{{(4-метокситриметилтио)окси}метил}бензоата, 2-{{метил(триметилтио)амино}метил}бензоата, 2-{{(4-метокситриметилтио)метиламино}метил}бензоата, 2-(аллилокси)фенил ацетата, 2-(пренилоксиметил)бензоата, 6-(левулинилоксиметил)-3-метокси-2-нитробензоата, 6-(левулинилоксиметил)-3-метокси-4-нитробензоата, 4-бензилоксибутирата, 4-триалкилсилилоксибутирата, 4-ацетокси-2,2-диметилбутирата, 2,2-диметил-4-пентеноата, 2-йодбензоата, 4-нитро-4-метилпентаноата, о-(дибромметил)бензоата, 2-формилбензолсульфоната, 4-(метилтиометокси)бутирата, 2-(метилтиометоксиметил)бензоата, 2-(хлорацетоксиметил)бензоата, 2-[(2-хлорацетокси)этил]бензоата, 2-[2-(бензилокси)этил]бензоата, 2-[2-(4-метоксибензилокси)этил]бензоата, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетата, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетата, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетата, хлордифенилацетата, изобутирата, моносукциноата, (Е)-2-метил-2-бутеноата, о-(метоксикарбонил)бензоата, α-нафтоата, нитрата, алкил N, N,N,N'-тетраметилфосфородиамидата и 2-хлорбензоата. Для сульфонов, сульфенатов и сульфидов защитная группа для ОН вместе с атомом кислорода незащищенной ОН, к которой она присоединена, образует сульфенат, сульфенат или сульфидаты, которые могут быть выбраны из сульфата, аллилсульфоната, метансульфоната, бензилсульфоната, тозилата, 2-[(4-нитрофенил)этил]сульфоната, 2-трифторметилбензолсульфоната, 4-монометокситриметилсульфената, алкил 2,4-динитрофенилсульфената, 2,2,5,5-тетраметилпирролидин-3-он-1-сульфината и диметилфосфинотиоила. Для карбонатов защитная группа для ОН вместе с атомом кислорода незащищенной ОН, к которой она присоединена, образует карбонат, который может быть выбран из метилкарбоната, метоксиметилкарбоната, 9-флуоренилметилкарбоната, этилкарбоната, бромэтилкарбоната, 2-(метилтиометокси)этилкарбоната, 2,2,2-трихлорэтилкарбоната, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбоната, 2-(триметилсилил)этилкарбоната, 2-[диметил(2-нафтилметил)силил]этилкарбоната, 2-(фенилсульфонил)этилкарбоната, 2-(трифенилфосфонил)этилкарбоната, цис-[4-[(метокситриметил)сульфенил]окси]тетрагидрофуран-3-ил]оксикарбоната, изобутилкарбоната, т-бутилкарбоната, винилкарбоната, аллилкарбоната, циннамилкарбоната, пропаргилкарбоната, п-хлорфенилкарбоната, п-нитрофенилкарбоната, 4-этокси-1-нафтилкарбоната, 6-бром-7-гидроксикумарин-4-илметилкарбоната, бензилкарбоната, о-нитробензилкарбоната, п-нитробензилкарбоната, п-метоксибензилкарбоната, 3,4-диметоксибензилкарбоната, антрахинон-2-илметилкарбоната, 2-дансилэтилкарбоната, 2-(4-нитрофенил)этилкарбоната, 2-(2,4-динитрофенил)этилкарбоната, 2-(2-нитрофенил)пропилкарбоната, 2-(3,4-метилendioкси-6-нитрофенил)пропилкарбоната, 2-циано-1-фенилэтилкарбоната, 2-(2-пиридил)амино-1-фенилэтилкарбоната, 2-[N-метил-N-(2-пиридил)]амино-1-фенилэтилкарбоната, фенацилкарбоната, 3',5'-диметоксибензоинкарбоната, метилдитиокарбоната и S-бензилтиокарбоната. И для карбаматов защитная группа для ОН вместе с атомом кислорода незащищенной ОН, к которой она присоединена, образует карбамат, который может быть выбран из диметилтиокарбамата, N-фенилкарбамата и N-метил-N-(о-нитрофенил)карбамата.

В объеме настоящего изобретения амино защитная группа определяется как N-связанная группа, полученная в результате защиты аминогруппы через образование подходящих защищенных аминогрупп. Примеры защищенных аминогрупп включают карбаматы, мочевины, амиды, гетероциклические системы, N-алкиламины, N-алкениламины, N-алкиниламины, N-ариламины, имины, енамины, производные N-металлов, N-N производные, N-P производные, N-Si производные и N-S производные. Для карбаматов защитная группа для аминогруппы вместе с аминогруппой, к которой она присоединена, образует карбамат, который может быть выбран из метилкарбамата, этилкарбамата, 9-флуоренилметилкарбамата, 2,6-ди-т-бутил-9-флуоренилметилкарбамата, 2,7-бис(триметилсилил)флуоренилметилкарбамата, 9-(2-сульфо)флуоренилметилкарбамата, 9-(2,7-дибром)флуоренилметилкарбамата, 17-тетрабензо[a, c, g, i]флуоренилметилкарбамата, 2-хлор-3-инденилметилкарбамата, бенз[f]инден-3-илметилкарбамата, 1,1-диоксобензо[b]тиофен-2-илметилкарбамата, 2-метилсульфонил-3-фенил-1-проп-2-енилкарбамата, 2,7-ди-т-бутил-[9,(10,10-диоксо-10,10,10-тетрагидрогидроксиантил)]метилкарбамата, 2,2,2-трихлорэтилкарбамата, 2-триметилсилилэтилкарбамата, (2-фенил-2-триметилсилил)этилкарбамата, 2-фенилэтилкарбамата, 2-хлорэтилкарбамата, 1,1-диметил-2-галоэтилкарбамата, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамата, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамата, 2-(2'-пиридил)этилкарбамата, 2-(4'-пиридил)этилкарбамата, 2,2-бис(4'-нитрофенил)этилкарбамата, 2-[(2-нитрофенил)дитио]-1-фенилэтилкарбамата, 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамата, т-бутилкарбамата, фтористого ВОС карбамата, 1-адамантилкарбамата, 2-адамантилкарбамата, 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамата, 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамата, 1-(3,5-ди-т-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамата, триизопропилсилилоксикарбамата, винилкарбамата, аллилкарбамата, пренилкарбамата, 1-изопропилаллилкарбамата, циннамилкарбамата, 4-нитроциннамилкарбамата, 3-(3'-пиридил)проп-2-енилкарбамата, гексадиенилкарбамата, пропаргилкарбамата, 1,4-бут-2-инилбискарбамата, 8-хинолилкарбамата, N-гидроксипиперидинилкарбамата, алкилдитиокарбамата, бензилкарбамата, 3,5-ди-т-бутилбензилкарбамата, п-метоксибензилкарбамата, п-нитробензилкарбамата, п-бромбензилкарбамата, п-хлорбензилкарбамата, 2,4-дихлорбензилкарбамата, 4-метилсульфинилбензилкарбамата, 4-трифторметилбензилкарбамата, фтористого бензилкарбамата,

2-нафтилметилкарбамата, 9-антриметилкарбамата, дифенилметилкарбамата, 4-фенилацетоксибензилкарбамата, 4-азидобензилкарбамата, 4-азидометоксибензилкарбамата, м-хлор-п-ацетоксибензилкарбамата, п-(дигидроксидибензилкарбамата, 5-бензизоксазолметилкарбамата, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамата, 2-метилтиоэтилкарбамата, 2-метилсульфонилэтилкарбамата, 2-(п-толуолсульфонил)этилкарбамата, 2-(4-нитрофенилсульфонил)этилкарбамата, 2-(2,4-динитрофенилсульфонил)этилкарбамата, 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этилкарбамата, [2-(1,3-дифенил)]метилкарбамата, 2-фосфониоэтилкарбамата, 2-[фенил(метил)сульфонил]этилкарбамата, 1-метил-1-(трифенилфосфонио)этилкарбамата, 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамата, 2-дансилэтилкарбамата, 2-(4-нитрофенил)этилкарбамата, 4-метилтиофенилкарбамата, 2,4-диметилтиофенилкарбамата, м-нитрофенилкарбамата, 3,5-диметоксибензилкарбамата, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамата, α-метилнитропиперонилкарбамата, о-нитробензилкарбамата, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамата, фенил(о-нитрофенил)метилкарбамата, 2-нитрофенилэтилкарбамата, 6-нитровератрилкарбамата, 4-метоксифенацилкарбамата, 3',5'-диметоксибензоинкарбамата, 9-ксантенилметилкарбамата, N-метил-N-(о-нитрофенил)карбамата, т-амилкарбамата, 1-метилциклобутилкарбамата, 1-метилциклогексилкарбамата, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамата, циклобутилкарбамата, циклопентилкарбамата, циклогексилкарбамата, изобутилкарбамата, изоборнилкарбамата, циклопропилметилкарбамата, п-децилоксибензилкарбамата, диизопропилметилкарбамата, 2,2-диметоксикарбонилвинилкарбамата, о-(N,N-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамата, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамата, бутинилкарбамата, 1,1-диметилпропилкарбамата, 2-йодэтилкарбамата, 1-метил-1-(4'-пиридил)этилкарбамата, 1-метил-1-(р-фенилазофенил)этилкарбамата, п-(р'-метоксифенилазо)бензилкарбамата, п-(фенилазо)бензилкарбамата, 2,4,6-триметилбензилкарбамата, изоникотинилкарбамата, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамата, п-цианобензилкарбамата, ди(2-пиридил)метилкарбамата, 2-фуранилметилкарбамата, фенилкарбамата, 2,4,6-три-т-бутилфенилкарбамата, 1-метил-1-фенилэтилкарбамата и S-бензилтиокарбамата. Для мочевины защитные группы для аминогруппы могут быть выбраны из фенотиазинил-(10)-карбонила, N'-п-толуолсульфониламинокарбонила, N'-фениламинотиокарбонила, 4-гидроксифениламинокарбонила, 3-гидрокситриптаминокарбонила и N'-фениламинотиокарбонила. Для амидов защитная группа для аминогруппы вместе с аминогруппой, к которой она присоединена, образует амид, который может быть выбран из формамида, ацетамида, хлорацетамида, трихлорацетамида, трифторацетамида, фенилацетамида, 3-фенилпропанамида, пент-4-енамида, пиколинамида, 3-пиридилкарбоксамидо, N-бензоилфенилаланиламида, бензамида, п-фенилбензамида, о-нитрофенилацетамида, 2,2-диметил-2-(о-нитрофенил)ацетамида, о-нитрофеноксиацетамида, 3-(о-нитрофенил)пропанамида, 2-метил-2-(о-нитрофенокси)пропанамида, 3-метил-3-нитробутанамида, о-нитроцианамида, о-нитробензамида, 3-(4-т-бутил-2,6-динитрофенил)-2,2-диметилпропанамида, о-(бензоилоксиметил)бензамида, 2-(ацетоксиметил)бензамида, 2-[(т-бутилдифенилсилокси)метил]бензамида, 3-(3',6'-диоксо-2',4',5'-триметилциклогекса-1',4'-диен)-3,3-диметилпропаноамида, о-гидрокси-транс-циннамида, 2-метил-2-(о-фенилазофенокси)пропанамида, 4-хлорбутанамида, ацетоацетамида, 3-(р-гидроксифенил)пропанамида, (N'-дифенилкарбоксамидо)ацетамида и N-ацетилметионинамида. Для гетероциклических систем, защитная группа для аминогруппы вместе с аминогруппой, к которой она присоединена, образует гетероциклическую систему, которая может быть выбрана из 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, N-фталимида, N-дихлорфталимида, N-тетрахлорфталимида, N-4-нитрофталимида, N-тиодигликолоила, N-дифенилсукцинимидо, N-2,3-дифенилмалеимидо, N-2,3-диметилмалеимидо, N-2,5-диметилпиррола, N-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола, аддукт N-1,1,4,4-тетраметилдисулилазациклопентана, N-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисулилаизоиндолина, N-дифенилсидилдиэтилена, N-5-замещенного-1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, N-5-замещенного-1,3-бензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридола и 1,3,5-диоксазина. Для N-алкил-, N-алкенил-, N-алкинил- или N-ариламинового защитная группа для аминогруппы может быть выбрана из N-метила, N-т-бутила, N-аллила, N-пренила, N-циннамила, N-фенилаллила, N-пропаргила, N-метоксиметила, N-[2-(триметилсилил)этокси]метила, N-3-ацетоксипропила, N-цианометила, N-2-азанорборненов, N-бензила, N-4-метоксибензила, N-2,4-диметоксибензила, N-2-гидроксибензила, N-ферроценилметила, N-2,4-динитрофенила, о-метоксифенила, п-метоксифенила, N-9-фенилфлуоренила, N-флуоренила, N'-оксида N-2-пиколиламина, N-7-метоксикумар-4-илметила, N-дифенилметила, N-бис(4-метоксифенил)метила, N-5-дифенилсуберила, N-трифенилметила, N-(4-метилфенил)дифенилметила и N-(4-метоксифенил)дифенилметила. Для иминового защитная группа для аминогруппы может быть выбрана из N-1,1-диметилтиометилен, N-бензилидена, N-р-метоксибензилидена, N-дифенилметилена, N-[2-пиридил]мезитил]метилена, N-(N',N'-диметиламинометилена), N-(N',N'-дифениламинометилена), N-(N'-т-бутиламинометилена), N, N'-изопропилидена, N-п-нитробензилидена, N-салицилидена, N-5-хлорсалицилидена, N-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметилена, N-циклогексилметилена и N-т-бутилидена. Для енаминов защитная группа для аминогруппы может быть выбрана из N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексена), N-2,7-дихлор-9-флуоренилметилена, N-1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексилден)этила, N-(1,3-диметил-2,4,6-(1H,3H,5H)-триоксопиримидин-5-илиден)метилен, N-4,4,4-трифтор-3-оксо-1-бутенила и N-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ила). Для производных N-металла защитная группа для аминогруппы может быть выбрана из N-борана, N-дифенилборинового эфира, N-диэтилборинового эфира, N-9-

борабициклононана, N-дифторборинового эфира и 3,5-бис(трифторметил)фенилбороновой кислоты; и также включая N-фенил(пентакарбонилхром)карбенил, N-фенил(пентакарбонилвольфрам)карбенил, N-метил(пентакарбонилхром)карбенил, N-метил(пентакарбонилвольфрам)карбенил, хелат N-медь, хелат N-цинк и 18-краун-6-производное. Для N-N производных защитная группа для аминогруппы вместе с аминогруппой, к которой она присоединена, образует N-N производное, которое может быть выбрано из N-нитроамино, N-нитрозоамино, N-оксида амина, азида, производного триазена и N-триметилсилилметил-N-бензилгидразина. Для N-P производных защитная группа для аминогруппы вместе с аминогруппой, к которой она присоединена, образует N-P производное, которое может быть выбрано из дифенилфосфинамида, диметилтиофосфинамида, дифенилтиофосфинамида, диалкилфосфорамидата, дибензилфосфорамидата, дифенилфосфорамидата и иминотрифенилфосфорана. Для N-Si производных защитная группа для NH₂ может быть выбрана из т-бутилдифенилсилила и трифенилсилила. Для N-S производных защитная группа для аминогруппы может быть выбрана из производных N-сульфенила или N-сульфонилла. Производные N-сульфенила могут быть выбраны из бензолсульфенамида, 2-нитробензолсульфенамида, 2,4-динитробензолсульфенамида, пентахлорбензолсульфенамида, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамида, трифенилметилсульфенамида, 1-(2,2,2-трифтор-1,1-дифенил)этилсульфенамида и N-3-нитро-2-пиридинсульфенамида. Производные N-сульфонилла могут быть выбраны из метансульфонамида, трифторметансульфонамида, т-бутилсульфонамида, бензилсульфонамида, 2-(триметилсилил)этансульфонамида, п-толуолсульфонамида, бензолсульфонамида, о-анизилсульфонамида, 2-нитробензолсульфонамида, 4-нитробензолсульфонамида, 2,4-динитробензолсульфонамида, 2-нафталинсульфонамида, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамида, 2-(4-метилфенил)-6-метокси-4-метилсульфонамида, 9-антраценсульфонамида, пиридин-2-сульфонамида, бензотиазол-2-сульфонамида, фенацилсульфонамида, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамида, 2,4,6-триметоксибензолсульфонамида, 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамида, пентаметилбензолсульфонамида, 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамида, 4-метоксибензолсульфонамида, 2,4,6-триметилбензолсульфонамида, 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамида, 3-метокси-4-т-бутилбензолсульфонамида и 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамида.

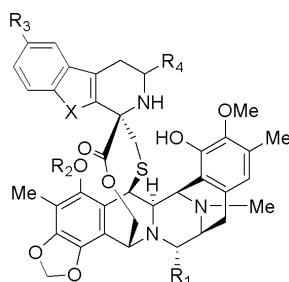
В объеме настоящего изобретения защитная группа для SH определена как S-связанная группа, полученная в результате защиты SH группы посредством образования подходящей защищенной SH группы. Примеры таких защищенных групп SH включают простые тиоэфиры, дисульфиды, простые силилтиоэфиры, сложные тиоэфиры, тиокарбонаты и тиокарбаматы. Для простых тиоэфиров защитная группа для SH может быть выбрана из S-алкила, S-бензила, S-п-метоксибензила, S-о-гидроксибензила, S-п-гидроксибензила, S-о-ацетоксибензила, S-п-ацетоксибензила, S-п-нитробензила, S-о-нитробензила, S-2,4,6-триметилбензила, S-2,4,6-триметоксибензила, S-4-пиколила, S-2-пиколил-N-оксида, S-2-хинолинилметила, S-9-антриметила, S-9-флуоренилметила, S-ксантенила, S-ферроценилметила, S-дифенилметила, S-бис(4-метоксифенил)метила, S-5-добензосуверила, S-трифенилметила, 4-метокситритила, S-дифенил-4-пиридилметила, S-фенила, S-2,4-динитрофенила, S-2-хинолила, S-т-бутила, S-1-адамантила, S-метоксиметила, S-изобутоксиметила, S-бензилоксиметила, S-1-этоксэтила, S-2-тетрагидропиридила, S-бензилтиометила, S-фенилтиометила, S-ацетамидометила (AcM), S-триметилацетамидометила, S-бензамидометила, S-аллилоксикарбониламинметила, S-N-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(N'-пиперидино)фенил-N-аллилоксикарбониламинометила, S-фталидидометила, S-фенилацетамидометила, S-ацетилметила, S-карбоксиметила, S-цианометила, S-(2-нитро-1-фенил)этила, S-2-(2,4-динитрофенил)этила, S-2-(4'-пиридил)этила, S-2-цианоэтила, S-2-(триметилсилил)этила, S-2,2-бис(карбоэтокси)этила, S-(1-м-нитрофенил-2-бензоил)этила, S-2-фенилсульфонилэтила, S-1-(4-метилфенилсульфонил)-2-метилпроп-2-ила и S-п-гидроксифенацила. Для дисульфидов защитная SH группа может быть выбрана из S-этилдисульфида, S-т-бутилдисульфида, S-2-нитрофенилдисульфида, S-2,4-динитрофенилдисульфида, S-2-фенилазофенилдисульфида, S-2-карбоксифенилдисульфида и S-3-нитро-2-пиридилдисульфида. Для простых силилтиоэфиров защитная группа для SH может быть выбрана из списка группа, который представлен выше для защиты OH простыми эфирами силила. Для сложных тиоэфиров защитная группа для SH может быть выбрана из S-ацетила, S-бензоила, S-2-метоксиизобутирила, S-трифторацетила, S-N-[[п-бифенилил]изопропилокси]карбонил]-N-метил-γ-аминотиобутирата и S-N-(т-бутоксикарбонил)-N-метил-γ-аминотиобутирата. Для тиокарбоната защитная группа для SH может быть выбрана из S-2,2,2-трихлорэтоксикарбонила, S-т-бутоксикарбонила, S-бензилоксикарбонила, S-п-метоксибензилоксикарбонила и S-флуоренилметилкарбонила. Для тиокарбамата защитная SH группа может быть выбрана из S-(N-этилкарбамата) и S-(N-метоксиметилкарбамата).

Упоминание этих групп не следует интерпретировать как ограничение объема изобретения, поскольку они были упомянуты в качестве простой иллюстрации защитных групп для OH, аминогрупп и SH групп, но дополнительные группы, имеющие указанную функцию, могут быть известны специалисту в данной области техники, и следует понимать, что они также охватываются настоящим изобретением.

Чтобы дать более краткое описание, некоторые количественные выражения, приведенные в данном документе, не ограничены термином "около". Понятно, что независимо от того, используется ли термин "около" явно или нет, каждая величина, приведенная в данном документе, предназначена для обозначения фактического заданного значения, а также для ссылки на приближение к такому заданному значению.

нию, которое было бы разумно выведено на основании обычного навыков в данной области техники, включая эквиваленты и приближения из-за условий эксперимента и/или измерения для данного заданного значения.

В одном варианте, соединением может быть соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



I

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

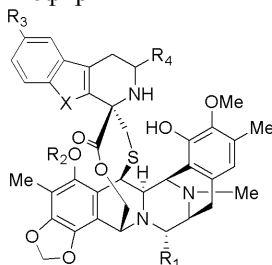
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина,

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

В другом варианте, соединением формулы I может быть соединение формулы IC, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IC

где

X является -NH-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂O-C(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

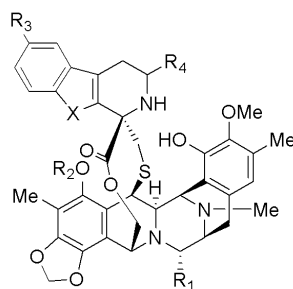
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

В еще одном варианте, соединением формулы I может быть соединение формулы ID, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



ID

где

X является -O-;

R₁ является -ОН или -СN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

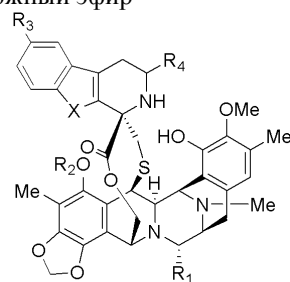
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

В еще одном варианте, соединением формулы I может быть соединение формулы IE, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IE

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -ОН или -СN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

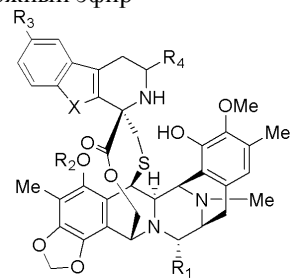
R₄ выбирают из -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

В еще одном варианте, соединением формулы I может быть соединение формулы IA, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IA

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

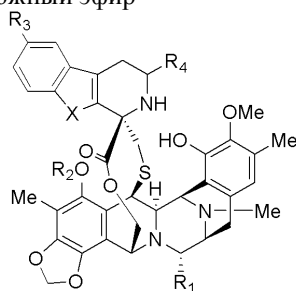
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

В еще одном варианте, соединением формулы I может быть соединение формулы IB, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IB

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

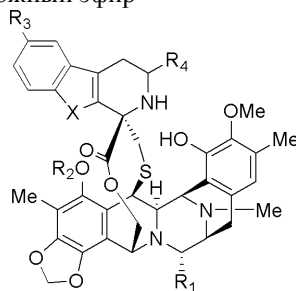
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

В еще одном варианте, соединением формулы I может быть соединение формулы IF, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IF

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

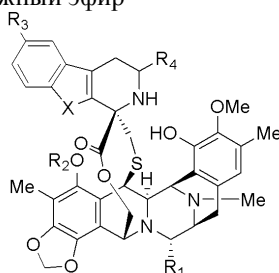
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила; и

$Prot^{NH}$ является защитной группой для амина,

при условии, что если R_4 является водородом, то X является -O-.

В еще одном варианте, соединением формулы I может быть соединение формулы IG, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IG

где

X является -NH- или -O-;

R_1 является -OH или -CN;

R_2 является ацетилом;

R_3 является водородом или -OR^b группой;

R_4 выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

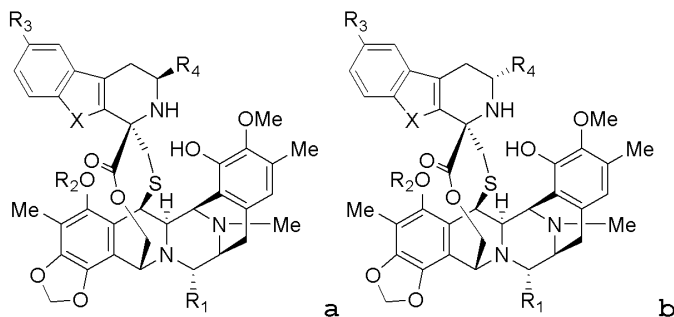
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила; и

$Prot^{NH}$ является защитной группой для амина,

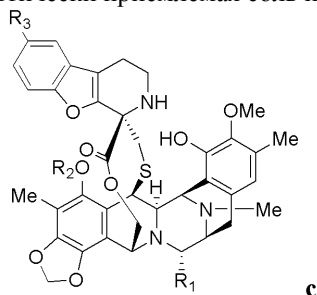
при условии, что если R_4 является водородом, то X является -O-.

Предпочтительными соединениями соединений формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, или IG являются те, которые имеют общую формулу a или b или их фармацевтически приемлемые соль или сложный эфир



Обратите внимание, что если соединения имеют общую формулу a или b, R_4 может не быть водородом.

Предпочтительными соединениями соединений формулы I, IA, IB, ID, IF или IG являются те, которые имеют формулу c или их фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир



где

R_1 является -OH или -CN;

R_2 является -C(=O)R^a групп;

R_3 является водородом или а -OR^b групп;

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкил, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкил, замещенного или незамещенного

C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила.

Предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IEb, IFb и IGb, где

X является -NH-;

и R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IEb, IFb и IGb, где

X является -O-;

и R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb и IGb, где

R_1 является -OH;

и X; R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb и IFb, где

R_2 является -C(=O) R^a группой, где R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного n-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного n-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

Наиболее предпочтительный R_2 является ацетилом;

и X; R_1 ; R_3 ; R_4 ; R^b ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

R_3 является водородом или -OR^b группой для соединений формулы I, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IEb, IFb или IGb; и R_3 является -OR^b группой для соединений формулы IB, IBa или IBb; где R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного n-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного n-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Более предпочтительный R_3 является водородом и метокси, где водород является наиболее предпочтительной R_3 группой;

и X; R_1 ; R_2 ; R_4 ; R^a ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

R_4 выбирают из -CH₂OH, -CH₂OC(=O) R^c , -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH} для соединений формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IFb, или IGb; и R_4 выбирают из -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH} для соединений формулы IE, IEa или IEb; где R^c является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного n-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного n-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R^c является метилом. Более предпочтительный R_4 выбирают из -CH₂OH и -CH₂NH₂. Более предпочтительно, R_4 может быть -CH₂NH₂. Наиболее предпочтительный R_4 является -CH₂OH;

и X; R_1 ; R_2 ; R_3 ; R^a ; и R^b такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb и IGb, где

X является -NH-;

R_1 является -OH;

и R_2 ; R_3 ; R_4 ; R^a ; R^b ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb и IGb, где

X является -NH-;

R_2 является -C(=O) R^a для соединений формулы I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb; где R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного n-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного n-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 является ацетилом;

и R_1 ; R_3 ; R_4 ; R^b ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

ного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 является ацетилом;

и R_1 ; R_3 ; R_4 ; R^b ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является -O-;

R_3 является водородом или a -OR^b группой для соединений формулы I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; и R_3 является -OR^b группой для соединений формулы IB, IBa или IBb; где R^b является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом. Особенно предпочтительный R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Более предпочтительный R_3 является водородом и метокси, где водород является наиболее предпочтительной R_3 группой;

и R_1 ; R_2 ; R_4 ; R^a ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является -O-;

R_4 выбирают из -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH} для соединений формулы I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb или IGb; и R_4 выбирают го-CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH} для соединений формулы IE, IEa или IEb; где R^c является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом. Особенно предпочтительный R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R^c является метилом. Более предпочтительный R_4 выбирают из -CH₂OH и CH₂NH₂. Более предпочтительно, R_4 может быть -CH₂NH₂. Наиболее предпочтительный R_4 является -CH₂OH;

и R_1 ; R_2 ; R_3 ; R^a ; и R^b такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является -O-;

R_1 является -OH;

R_2 является -C(=O)R^a группой для соединений формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb; где R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом. Особенно предпочтительный R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 является ацетилом;

и R_3 ; R_4 ; R^b ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является -O-;

R_1 является -OH;

R_3 является водородом или -OR^b группой для соединений формулы I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; и R_3 является -OR^b группой для соединений формулы IB, IBa или IBb; где R^b является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом. Особенно предпочтительный R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Более предпочтительный R_3 является водородом и метокси, где водород является наиболее предпочтительной R_3 группой;

и R_2 ; R_4 ; R^a ; R^c ; и Prot^{NH} такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является -O-;

R_1 является -OH;

R_4 выбирают из -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH} для соединений формулы I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb или IGb; и R_4 выбирают из -CH₂NH₂ и

ного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 является ацетилом;

R_3 является водородом или $-OR^b$ группой для соединений формулы I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; и R_3 является $-OR^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb; где R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного трет-бутила. Более предпочтительный R_3 является водородом и метокси, где водород является наиболее предпочтительной R_3 группой;

R_4 выбирают из $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$ для соединений формулы I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb или IGb; и R_4 выбирают из $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$ для соединений формулы IE, IEa или IEb; где R^c является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R^c является метилом. Более предпочтительный R_4 выбирают из $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Более предпочтительно, R_4 может быть $-CH_2NH_2$. Наиболее предпочтительный R_4 является $-CH_2OH$;

и R_1 такой, как определен выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является -O-;

R_1 является -OH;

R_2 является $-C(=O)R^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb; где R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 является ацетилом;

R_3 является водородом или $-OR^b$ группой для соединений формулы I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; и R_3 является $-OR^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb; где R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного трет-бутила. Более предпочтительный R_3 является водородом и метокси, где водород является наиболее предпочтительной R_3 группой;

R_4 выбирают из $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$ для соединений формулы I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb или IGb; и R_4 выбирают из $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$ для соединений формулы IE, IEa или IEb; где R^c является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R^c является метилом. Более предпочтительный R_4 выбирают из $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Более предпочтительно, R_4 может быть $-CH_2NH_2$. Наиболее предпочтительный R_4 является $-CH_2OH$.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы Ic, IAc, IBc, IDc и IGc где

R_1 является -OH;

и R_2 ; R_3 ; R^a и R^b такие, как определены выше.

Дополнительные предпочтительные соединения включают соединения общей формулы Ic, IAc, IBc, IDc, IFc и IGc, где

R_2 является $-C(=O)R^a$ группой для соединений формулы Ic, IAc, IBc, IDc или IFc; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IGc; где R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного

незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 является ацетилом;

R_3 является водородом или $-OR^b$ группой для соединений формулы Ic, IDc, IFc или IGc; R_3 является водородом для соединений формулы IAc; и R_3 является $-OR^b$ группой для соединений формулы IBc; где R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Более предпочтительный R_3 является водородом и метокси, где водород является наиболее предпочтительной R_3 группой.

Следующие предпочтительные заместители (где допускается возможными группами заместителей) применимы к соединениям формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb, Ic, IAc, IBc, IDc, IFc и IGc:

В соединениях в соответствии с данным изобретением, особенно предпочтительный R_1 является $-OH$.

В соединениях в соответствии с данным изобретением, особенно предпочтительный R_2 является $-C(=O)R^a$ группой, где R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 является ацетилом.

В соединениях в соответствии с данным изобретением, особенно предпочтительный R_3 является водородом или $-OR^b$ группой, где R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Более предпочтительный R_3 является водородом и метокси, где водород является наиболее предпочтительной R_3 группой.

В соединениях в соответствии с данным изобретением, особенно предпочтительный R_4 выбирают из H , $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$, где R^c является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила. Наиболее предпочтительный R^c является метилом. Более предпочтительный R_4 выбирают из H , CH_2OH и CH_2NH_2 . Наиболее предпочтительный R_4 является $-CH_2OH$.

В соединениях общей формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb особенно предпочтительный R_4 выбирают из $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$ для соединений формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IFb или IGb; и R_4 выбирают из $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$ для соединений формулы IE, IEa или IEb; где R^c является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Особенно предпочтительный R^c является замещенным или незамещенным метилом, замещенным или незамещенным этилом, замещенным или незамещенным н-пропилом, замещенным или незамещенным изопропилом, замещенным или незамещенным н-бутилом, замещенным или незамещенным изобутилом, замещенным или незамещенным втор-бутилом и замещенным или незамещенным трет-бутилом. Наиболее предпочтительный R^c является метилом. Более предпочтительный R_4 выбирают из CH_2OH и CH_2NH_2 . Наиболее предпочтительный R_4 является $-CH_2OH$.

Особенно предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa, где R_4 является $-CH_2OH$ или $-CH_2OC(=O)R^c$, и соединения формулы Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb, где R_4 является $-CH_2NH_2$ или $-CH_2NHProt^{NH}$.

В соединениях в соответствии с данным изобретением, особенно предпочтительный X является $-NH-$.

Альтернативно, в соединениях в соответствии с данным изобретением, особенно предпочтительный X является $-O-$.

Предпочтительные соединения в соответствии с данным изобретением включают:

Соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IFb и IGb, где

R_4 выбирают из $-CH_2OH$ и $-CH_2OC(=O)R^c$;

Особенно предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa и IGa и/или соединения,

где R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$; и Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Особенно предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb и/или соединения, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Соединения формулы Ic, IAc, IBc, IDc, IFc, IGc, где

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы Ic, IAc, IBc, IDc или IFc; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IGc;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы Ic, IDc, IFc, IGc; R_3 является водородом для соединений формулы IAc; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IBc;

R^a выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила; и

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом.

Особенно предпочтительные соединения в соответствии с данным изобретением включают:

Соединения формулы I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb и IGb где

X является $-\text{NH}-$;

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$; и

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила.

Более предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa и/или соединения, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Соединения формулы I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb и IGb, где

X является $-\text{O}-$;

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$; и

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила.

Более предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa и/или соединения, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Соединения формулы I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb и IGb, где

X является $-\text{NH}-$;

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Более предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb, IGb и/или соединения, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Соединения формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является $-\text{O}-$;

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Более предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb, IGb и/или соединения, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IFb, IGb, где

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы I, IC, ID, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$;

R^a выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила;

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; и

R^c является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом.

Более предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa и/или соединения, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы I, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IEb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила;

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Более предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb и/или соединения, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Соединения формулы Ic, IAc, IBc, IDc, IFc, IGc, где

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы Ic, IAc, IBc, IDc или IFc; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IGc;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы Ic, IDc, IFc, IGc; R_3 является водородом для соединений формулы IAc; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IBc;

R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; и

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом.

Более предпочтительные соединения в соответствии с данным изобретением включают

Соединения формулы I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb и IGb, где

X является $-\text{NH}-$;

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы I, IC, IF, IG, Ia, ICa, IFa, IGa, Ib, ICb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^a выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила; и

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом.

Особенно предпочтительны соединения формулы Ia, IAa или IBa, ICa, IFa, IGa.

Соединения формулы I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb и IGb, где

X является $-\text{O}-$;

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, ID, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы I, ID, IF, IG, Ia, IDa, IFa, IGa, Ib, IDb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^a выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила; и

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом.

Особенно предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, IDa, IFa или IGa.

Соединения формулы I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb и IGb, где

X является $-\text{NH}-$;

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила;

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Особенно предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb, IGb и/или соединения, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Соединения формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является $-\text{O}-$;

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы I, ID, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила; R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; и Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Особенно предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb, IGb и/или соединения,

где R_4 является CH_2NH_2 .

Соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IFb и IGb, где

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы I, IC, ID, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; и

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом.

Особенно предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa или IGa

Соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы I, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IEb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Особенно предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb и/или соединения, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Соединения формулы I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb и IGb, где X является $-\text{NH}-$;

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы I, IC, IF, IG, Ia, ICa, IFa, IGa, Ib, ICb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является $-\text{OR}^b$ группой для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 является $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$;

R^a выбирают из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила;

R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; и

R^c является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом.

Более предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, ICa, IFa или IGa.

Соединения формулы Ic, IAc, IBc, IDc, IFc и IGc, где

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы Ic, IAc, IBc, IDc или IFc; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IGc;

R_3 является водородом или метокси для соединений формулы Ic, IDc, IFc или IGc; R_3 является водородом для соединений формулы IAc; или R_3 является метокси для соединений формулы IBc; и

R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом.

Особенно предпочтительные соединения в соответствии с данным изобретением включают:

Соединения формулы I, IA, IB, IC, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IFb и IGb, где X является $-\text{NH}-$;

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или метокси для соединений формулы I, IC, IF, IG, Ia, ICa, IFa, IGa, Ib, ICb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; и R_3 является метокси для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$; и

R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом.

Даже более предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, ICa, IFa, IGa.

Соединения формулы I, IA, IB, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IFb и IGb, где X является $-\text{O}-$;

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой для соединений формулы I, IA, IB, ID, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb или IFb; и R_2 является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R_3 является водородом или метокси для соединений формулы I, ID, IF, IG, Ia, IDa, IFa, IGa, Ib, IDb, IFb или IGb; R_3 является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R_3 является метокси для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R₄ является -CH₂OH; и

R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом.

Даже более предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa.

Соединения формулы I, IA, IB, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb и IGb, где

X является -NH-;

R₂ является -C(=O)R^a группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IEb или IFb; и R₂ является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R₃ является водородом или метокси для соединений формулы I, IC, IE, IF, IG, Ia, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IEb, IFb или IGb; R₃ является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R₃ является метокси для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R₄ выбирают из -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Даже более предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, ICb, IEb, IFb, IGb и/или соединения, где R₄ является -CH₂NH₂.

Соединения формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является -O-;

R₂ является -C(=O)R^a группой для соединений формулы I, IA, IB, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, IDb, IEb или IFb; и R₂ является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R₃ является водородом или метокси для соединений формулы I, IB, IE, IF, IG, Ia, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IDb, IEb, IFb или IGb; R₃ является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R₃ является метокси для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R₄ выбирают из -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Даже более предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, IDb, IEb, IFb, IGb и/или соединения, где R₄ является -CH₂NH₂.

Соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IFb и IGb, где

R₂ является -C(=O)R^a группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, ID, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb или IFb; и R₂ является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R₃ является водородом или метокси для соединений формулы I, IC, ID, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IFb и IGb; R₃ является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R₃ является метокси для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R₄ является -CH₂OH; и

R^a выбирают из метила, этила, н-пропила, изопропила и бутила, включая н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил.

Даже более предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa или IGa.

Соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

R₂ является -C(=O)R^a группой для соединений формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb или IFb; и R₂ является ацетилом для соединений формулы IG, IGa или IGb;

R₃ является водородом или метокси для соединений формулы I, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb; R₃ является водородом для соединений формулы IA, IAa или IAb; или R₃ является метокси для соединений формулы IB, IBa или IBb;

R₄ выбирают из -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из метила, этила, н-пропила, изопропила и бутила, включая н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

Даже более предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb и/или соединения где R₄ является -CH₂NH₂.

Соединения формулы Ic или IAc, IDc, IFc и IGc, где

R₂ является -C(=O)R^a группой для соединений формулы Ic, IAc, IDc или IFc; и R₂ является ацетилом для соединений формулы IGc;

R₃ является водородом; и

R^a выбирают из метила, этила, н-пропила, изопропила и бутила, включая н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил.

Соединения формулы Ic, IBc, IDc, IFc и IGc, где

R₂ является -C(=O)R^a группой для соединений формулы Ic, IBc, IDc или IFc; и R₂ является ацетилом для соединений формулы IGc;

R₃ является метокси; и

R^a выбирают из метила, этила, н-пропила, изопропила и бутила, включая н-бутил, втор-бутил, изо-бутил и трет-бутил.

Даже более предпочтительные соединения в соответствии с данным изобретением включают:

Соединения формулы I, IA, IC, IF, IG, Ia, IAa, ICa, IFa, IGa, Ib, IAb, ICb, IFb и IGb, где

X является -NH-; R₂ является ацетилом; R₃ является водородом; и

R₄ является -CH₂OH.

Наиболее предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, ICa, IFa или IGa.

Соединения формулы I, IA, ID, IF, IG, Ia, IAa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, IDb, IFb и IGb, где

X является -O-;

R₂ является ацетилом;

R₃ является водородом; и

R₄ является -CH₂OH.

Наиболее предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, IDa, IFa или IGa.

Соединения формулы I, IA, IC, IE, IF, IG, Ia, IAa, ICa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, ICb, IEb, IFb и IGb, где

X является -NH-;

R₂ является ацетилом;

R₃ является водородом; и

R₄ является -CH₂NH₂.

Наиболее предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, ICb, IEb, IFb или IGb.

Соединения формулы I, IA, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

X является -O-;

R₂ является ацетилом;

R₃ является водородом; и

R₄ является -CH₂NH₂.

Наиболее предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, IDb, IEb, IFb или IGb.

Соединения формулы I, IA, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, ICb, IDb, IFb и IGb, где

R₂ является ацетилом;

R₃ является водородом; и

R₄ является -CH₂OH.

Наиболее предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, ICa, IDa, IFa или IGa.

Соединения формулы I, IA, IC, ID, IF, IG, Ia, IAa, ICa, IDa, IFa, IGa, Ib, IAb, ICb, IDb, IFb и IGb, где

R₁ является -OH;

R₂ является ацетилом;

R₃ является водородом; и

R₄ является -CH₂OH.

Наиболее предпочтительны соединения формулы Ia, IAa, ICa, IDa, IFa или IGa.

Соединения формулы I, IA, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, ICb, IDb, IEb, IFb и IGb, где

R₂ является ацетилом; R₃ является водородом; и

R₄ является -CH₂NH₂.

Наиболее предпочтительны соединения формулы Ib, IAb, ICb, IDb, IEb, IFb или IGb.

Соединения формулы Ic или IAc, IDc, IFc, IGc, где

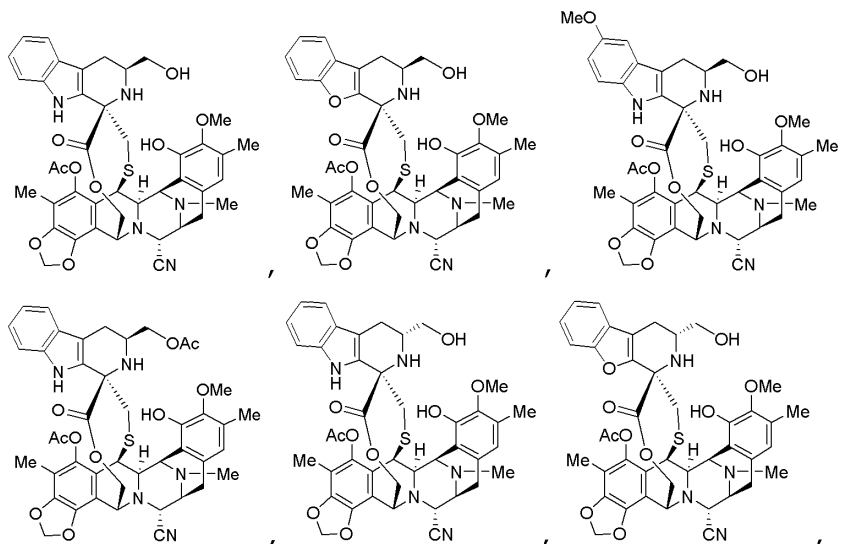
R₂ является ацетилом; и R₃ является водородом.

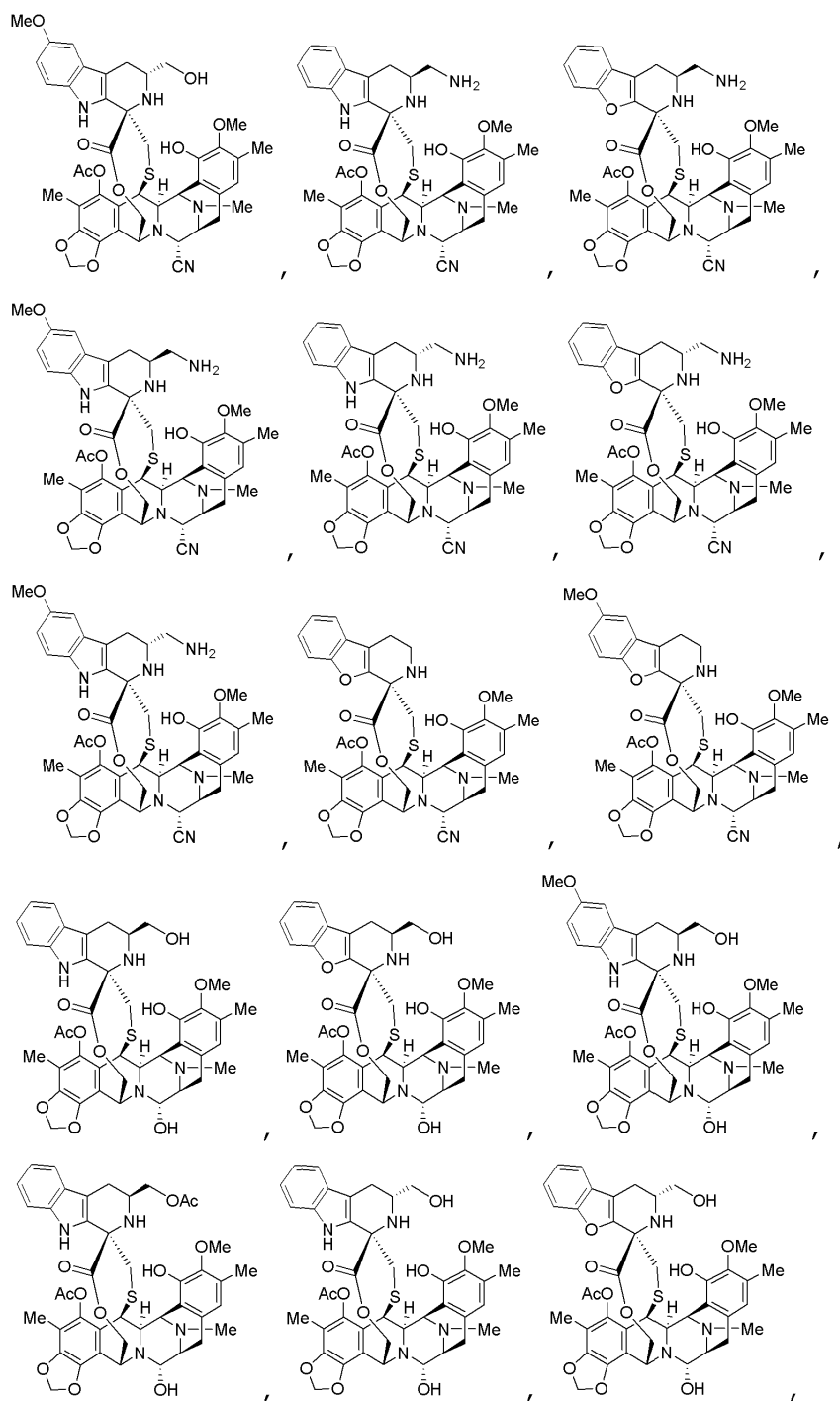
Соединения формулы Ic или IBc, IDc, IFc, IGc, где

R₂ является ацетилом; и R₃ является метокси.

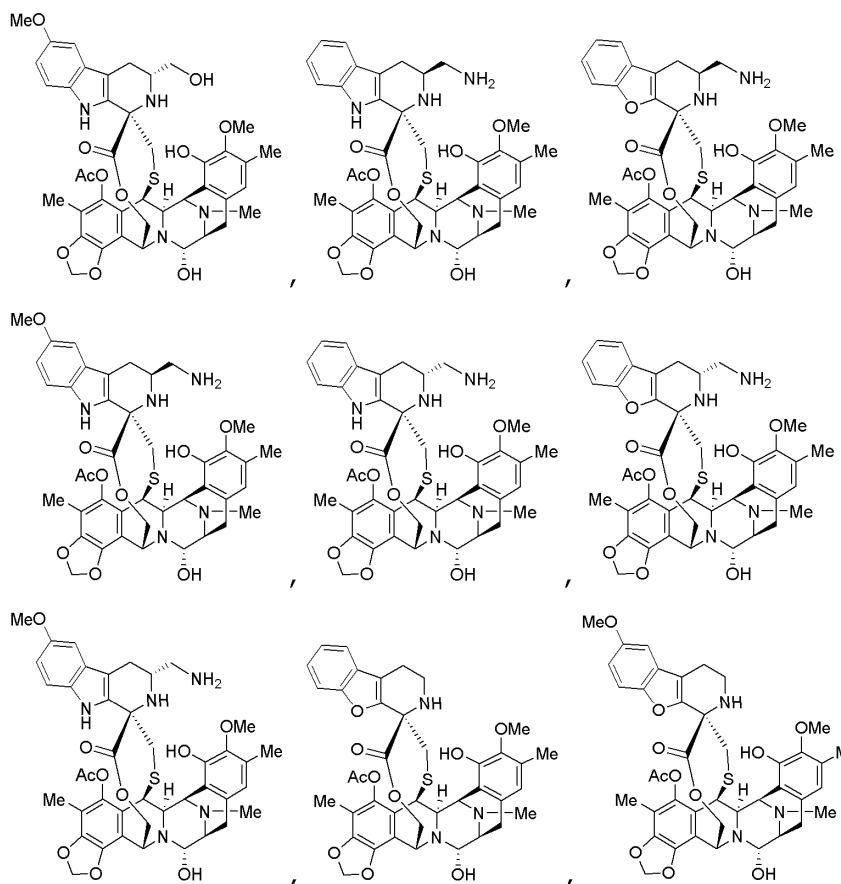
Соединение в соответствии с данным изобретением формулы

048007

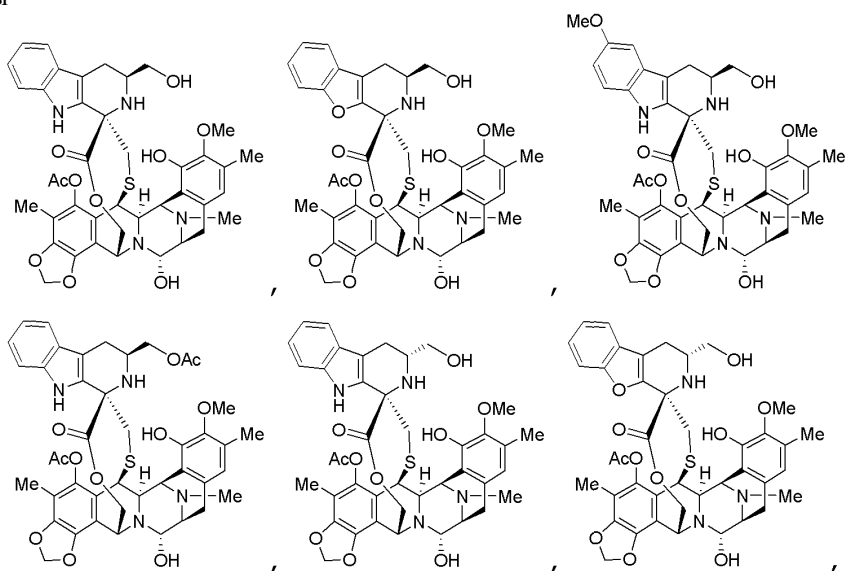


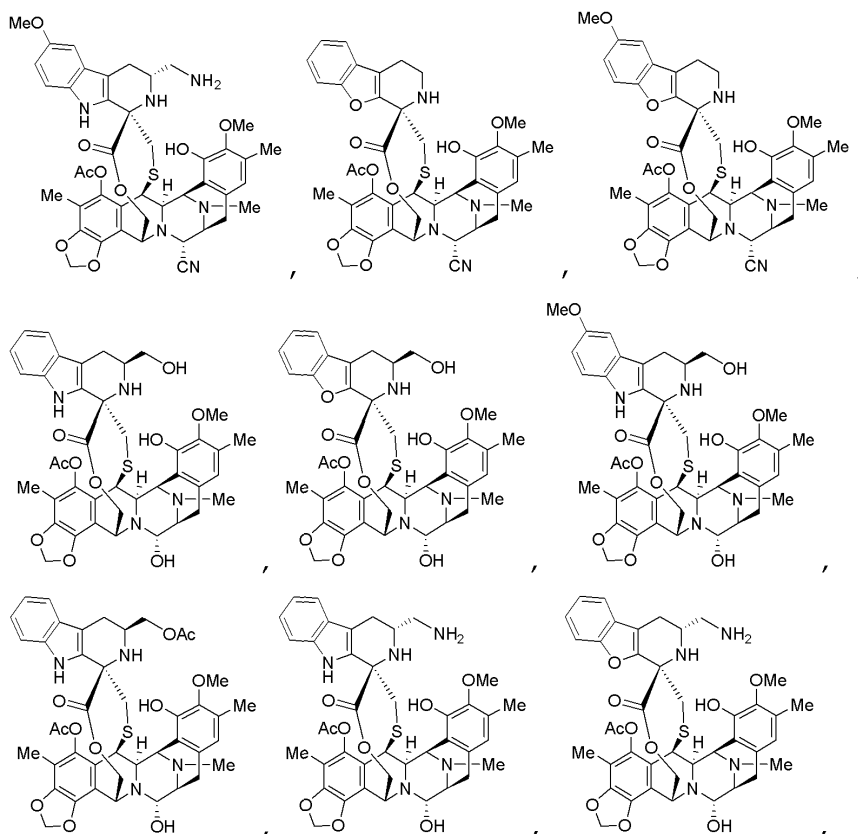


048007

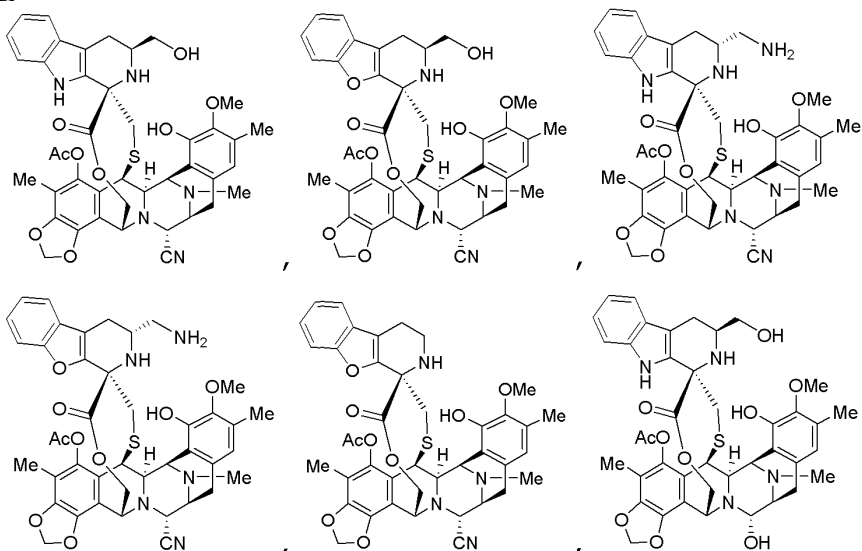


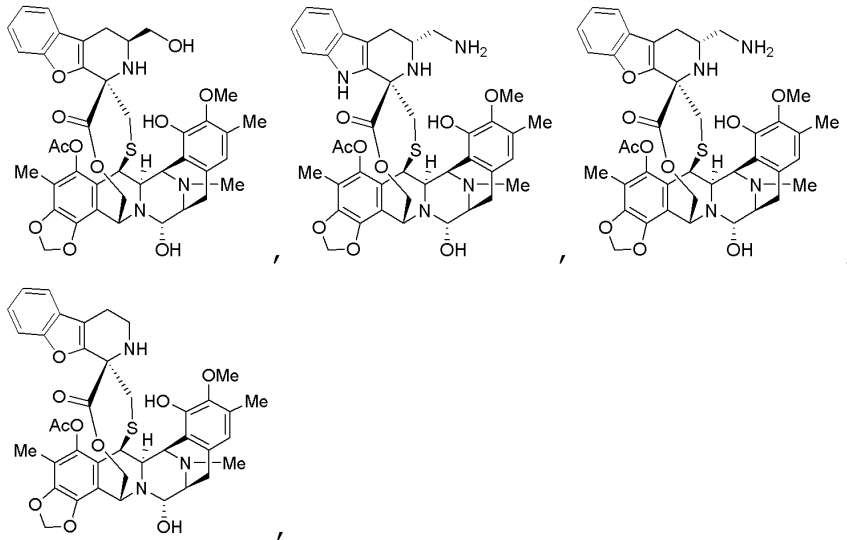
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир. Особенно предпочтительно соединение формулы



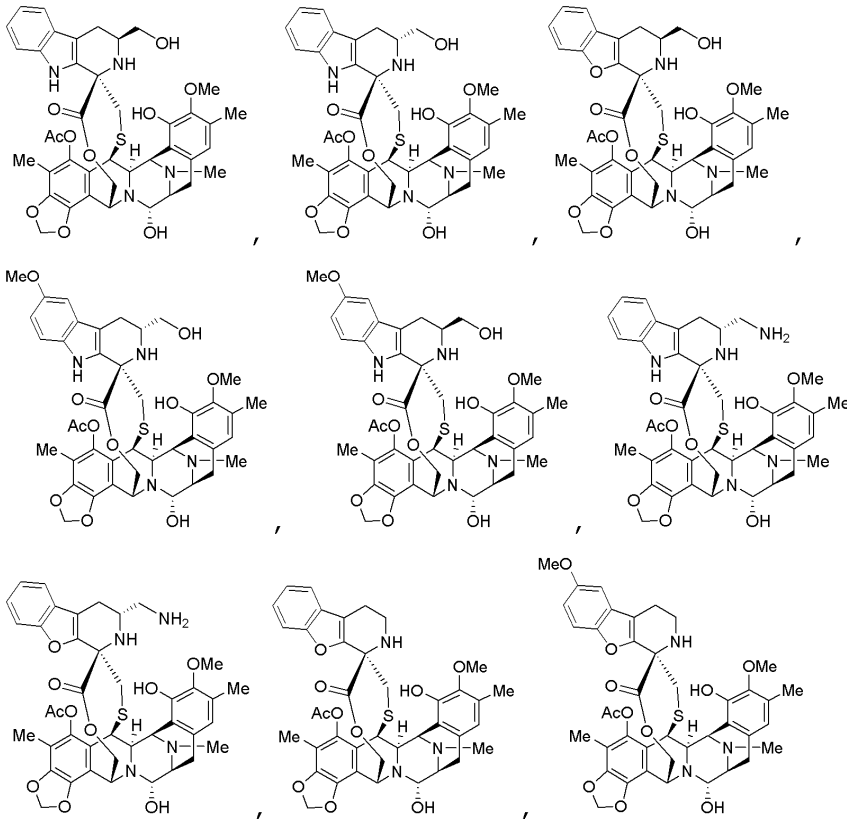


или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир. Особенно предпочтительно соединение формулы

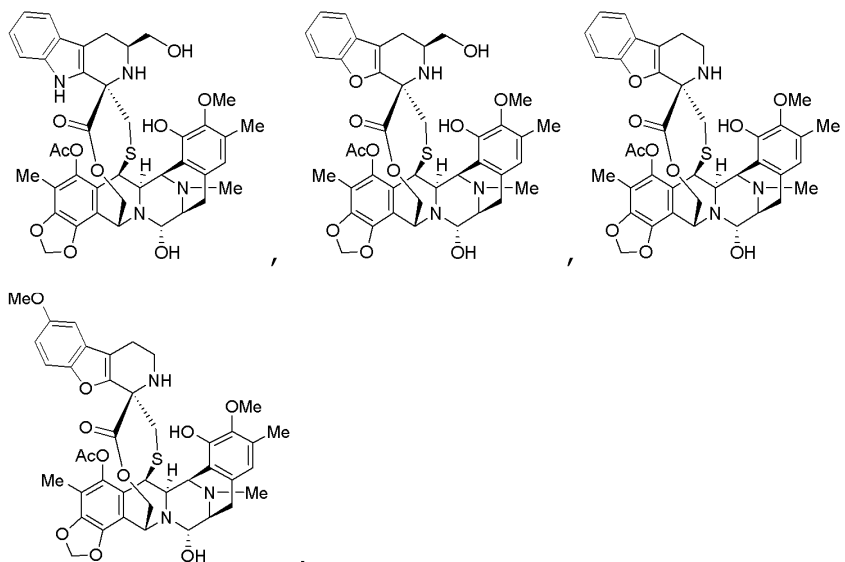




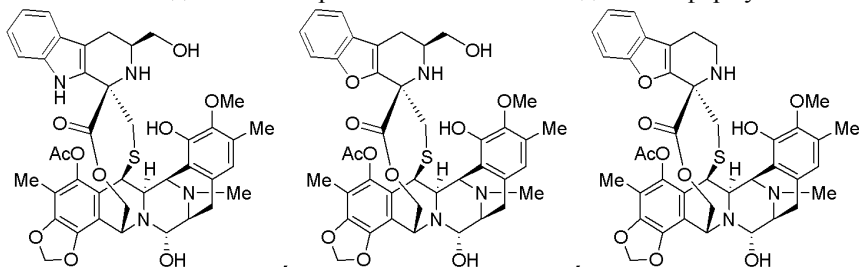
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир. Особенно предпочтительно соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир. Даже более предпочтительными соединениями в соответствии с данным изобретением являются соединения формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир. Наиболее предпочтительными соединениями в соответствии с данным изобретением являются соединения формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

В дополнительных предпочтительных вариантах объединены предпочтения, описанные выше для разных заместителей. Данное изобретение также относится к таким сочетаниям предпочтительных замещений (где допустимо возможными группами заместителей) в соединениях формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb, Ic, IAc, IBc, IDc, IFc или IGc в соответствии с данным изобретением.

Важной характеристикой описанных выше соединений является их биологическая активность и, в частности, их цитотоксическая активность. В связи с этим мы неожиданно обнаружили, что соединения в соответствии с данным изобретением проявляют повышенную противоопухолевую активность, как это показано в примерах 27 и 29-40.

Композиции, содержащие соединение формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb, IGb, Ic, IAc, IBc, IDc, IFc или IGc в соответствии с данным изобретением и их применение

В дополнительном варианте данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с данным изобретением и фармацевтически приемлемый носитель. Примеры способов введения включают, без ограничения, пероральный, местный, парентеральный, подязычный, ректальный, вагинальный, глазной и интраназальный способы. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенную, внутримышечную, интрастернальную инъекцию или методы вливания. Предпочтительно, композиции вводят парентерально. Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут быть составлены так, чтобы позволять соединению в соответствии с данным изобретением быть биодоступным при введении композиции животному, предпочтительно, человеку. Композиции могут принимать форму одной или более дозированных единиц, и контейнер с соединением в соответствии с данным изобретением может содержать соединение в жидкой или аэрозольной форме, и может содержать одну или множество дозированных единиц.

Фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель может быть в виде частиц так, что композиции имеют, например, форму таблетки или порошка. Носитель(и) может быть жидким, если композициями являются, например, пероральный сироп или жидкость для инъекций. Кроме того, носитель(и) может быть газообразным или жидким для получения аэрозольной композиции, применяемой для, например, ингаляционного введения. Порошки также могут применяться для ингалируемых дозированных форм. Термин "носитель" относится к разбавителю, адъюванту или эксципиенту, с которым вводят соединение в соответствии с данным изобретением. Такие фармацевтические носители могут быть жидкостями, такими как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетическо-

го происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, конопляное масло и подобные. Носителями могут быть солевой раствор, аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидная двуокись кремния, мочевины, дисахариды и подобное. Кроме того, могут применяться вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и красящие агенты. В одном варианте, при введении животному, соединения и композиции в соответствии с данным изобретением и фармацевтически приемлемые носители стерильны. Вода является предпочтительным носителем, если соединения в соответствии с данным изобретением вводят внутривенно. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также могут применяться в качестве жидких носителей, особенно для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители также включают эксципиенты, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, глицеринмоноостеарат, тальк, хлорид натрия, обезжиренное сухое молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и подобные. Данные композиции, при желании, также могут содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов или pH буферных агентов.

Если они предназначены для перорального введения, композиции предпочтительно имеют твердую или жидкую форму, где полутвердые, полужидкие, суспензионные и гелевые формы включены в формы, рассматриваемые здесь, как твердые или жидкие.

В качестве твердой композиции для перорального введения композиция может быть составлена в виде порошка, гранулы, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, вафли или подобной формы. Такая твердая композиция обычно содержит один или несколько инертных разбавителей. Кроме того, могут присутствовать одно или несколько из следующих: связующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или желатин; эксципиенты, такие как крахмал, лактоза или декстрины, разрыхлители, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, кукурузный крахмал и подобные; смазывающие вещества, такие как стеарат магния; глиданты, такие как коллоидная двуокись кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как перечная мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель.

Если композиция имеет форму капсулы (например, желатиновой капсулы), она может содержать, в дополнение к материалам вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль, циклодекстрины или жирное масло.

Композиция может быть в форме жидкости, например эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может быть полезна для перорального введения или для доставки инъекцией. Если композиция предназначена для перорального введения, она может содержать один или более подсластителей, консервантов, красителей/пигментов и усилителей вкуса. В композицию для введения инъекцией также могут быть включены одно или несколько из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

Предпочтительным путем введения является парентеральное введение, включая, но не ограниченное ими, внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное, подкожное, интраназальное, эпидуральное, интрацеребральное, интравентрикулярное, интратекальное, интравагинальное или трансдермальное. Предпочтительный способ введения оставлен на усмотрение практикующего врача и будет зависеть отчасти от места медицинского состояния (такого как место рака). В более предпочтительном варианте, соединения в соответствии с данным изобретением вводят внутривенно. Предпочтительны периоды инфузии вплоть до 24 ч, более предпочтительно, 1-12 ч, и наиболее предпочтительно, 1-6 ч. Особенно желательны короткие периоды инфузии, которые позволяют проводить лечение без ночевки в стационаре. Тем не менее, инфузия может длиться 12-24 ч или даже дольше, если требуется. Инфузия может проводиться с подходящими интервалами, например, 1-4 недели.

Жидкие композиции в соответствии с данным изобретением, будь то растворы, суспензии или другие подобные формы, также могут включать одно или несколько из следующих: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, жирные масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, полиэтиленгликоли, глицерин или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; и агенты для регулировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральная композиция может быть заключена в ампулу, одноразовый шприц или флакон с многократной дозой, изготовленный из стекла, пластика или другого материала. Физиологический раствор является предпочтительным адьювантом.

Количество соединения в соответствии с данным изобретением, которое эффективно при лечении конкретного расстройства или состояния, будет зависеть от природы расстройства или состояния и может быть определено стандартными клиническими методами. Кроме того, анализы *in vitro* или *in vivo* необязательно можно использовать для определения оптимальных интервалов доз. Точная доза, применяемая в композициях, также будет зависеть от пути введения и серьезности заболевания или расстройства, и ее следует выбирать в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента.

Композиции содержат эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением,

так чтобы получить подходящую дозу. Правильная дозировка соединений будет варьироваться в зависимости от конкретной композиции, способа применения и его конкретного места, хозяина и лечимого заболевания, например, рака, и, если так, то типа опухоли. Другие факторы, такие как возраст, масса тела, пол, режим питания, время введения, скорость выведения, состояние хозяина, комбинации лекарственных средств, чувствительность реакции и тяжесть заболевания, должны быть приняты во внимание. Введение может осуществляться непрерывно или периодически в пределах максимально переносимой дозы.

Обычно, количество составляет, по крайней мере, около 0,01% соединения в соответствии с данным изобретением, и может составлять, по крайней мере, 80% массовых композиции. Если оно предназначено для перорального введения, это количество может варьироваться в интервале от около 0,1% до около 80% массовых композиции. Предпочтительные пероральные композиции могут содержать от около 4% до около 50% соединения в соответствии с данным изобретением к массе композиции.

Предпочтительные композиции в соответствии с данным изобретением готовят таким образом, чтобы парентеральная дозированная единица содержала от около 0,01% до около 10% массовых соединения в соответствии с данным изобретением. Более предпочтительная парентеральная дозированная единица содержит от около 0,5% до около 5% массовых соединения в соответствии с данным изобретением.

Для внутривенного введения, композиция подходит для доз от около 0,1 мг/кг до около 250 мг/кг массы тела животного, предпочтительно от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг массы тела животного, и более предпочтительно, от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела животного.

Соединение в соответствии с данным изобретением можно вводить любым удобным путем, например, путем инфузии или болюсной инъекции, путем всасывания через эпителиальные или слизистые оболочки.

В конкретных вариантах может быть желательно вводить одно или несколько соединений в соответствии с данным изобретением или композиций локально в область, нуждающуюся в лечении. В одном варианте, введение может осуществляться прямой инъекцией в место (или прежнее место) рака, опухоли или опухолевой или предопухолевой ткани.

Легочное введение также может быть применяться, например, путем использования ингалятора или распылителя и состава с аэрозольным агентом или перфузией во фторуглероде или синтетическом легочном поверхностно-активном веществе. В определенных вариантах, соединение в соответствии с данным изобретением может быть составлено в виде суппозитория с традиционными связующими агентами и носителями, такими как триглицериды.

Настоящие композиции могут принимать форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, пеллет, капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, составов с замедленным высвобождением, суппозитория, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий или любую другую формы, подходящей для использования. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin.

Фармацевтические композиции могут быть получены с использованием методологии, хорошо известной в области фармацевтики. Например, композиция, предназначенная для введения инъекцией, может быть приготовлена путем объединения соединения в соответствии с данным изобретением с водой или другим физиологически подходящим разбавителем, таким как физиологический раствор с фосфатным буфером, для получения раствора. Поверхностно-активное вещество может быть добавлено для облегчения образования гомогенного раствора или суспензии.

Предпочтительные композиции в соответствии с данным изобретением включают.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение в соответствии с данным изобретением и дисахарид. Особенно предпочтительные дисахариды выбирают из лактозы, трегалозы, сахарозы, мальтозы, изомальтозы, целлобиозы, изосахарозы, изотрегалозы, туранозы, мелибиозы, гентибиозы и их смесей.

Лиофилизированные фармацевтические композиции, содержащие соединение в соответствии с данным изобретением и дисахарид. Особенно предпочтительные дисахариды выбирают из лактозы, трегалозы, сахарозы, мальтозы, изомальтозы, целлобиозы, изосахарозы, изотрегалозы, туранозы, мелибиозы, гентибиозы и их смесей.

Отношение активного вещества к дисахариду в вариантах настоящего изобретения определяется в соответствии с растворимостью дисахаридов и, если состав является лиофилизированным, также в соответствии со способностью к лиофилизации дисахаридов. Предполагается, что это соотношение активное вещество:дисахарид (масс./масс.) может составлять около 1:10 в некоторых вариантах, около 1:20 в других вариантах, около 1:50 в еще других вариантах. Предполагается, что другие варианты имеют такие соотношения в интервале от около 1:5 до около 1:500, и еще другие варианты имеют такие соотношения в интервале от около 1:10 до около 1:500.

Композиция, содержащая соединение в соответствии с данным изобретением, может быть лиофилизирована. Композиция, содержащая соединение в соответствии с данным изобретением, обычно представлена во флаконе, который содержит определенное количество такого соединения.

Мы обнаружили, что соединения в соответствии с данным изобретением и композиции в соответствии с данным изобретением особенно эффективны при лечении рака.

Таким образом, как описано ранее, в настоящем изобретении представлен способ лечения пациента,

нуждающегося в таковом, в частности, человека, пораженного раком, который включает введение пораженному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения или композиции в соответствии с данным изобретением. В данном изобретении представлено соединение или композиция для применения в качестве лекарственного средства. В данном изобретении представлено соединение или композиция для применения при лечении рака, и более предпочтительно, рака, выбранного из рака легкого, включая немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичника, рака простаты и рака желудка.

Таким образом, соединения и композиции в соответствии с данным изобретением полезны для ингибирования размножения или пролиферации опухолевой клетки или раковой клетки, или для лечения рака у животного.

Соединения и композиции в соответствии с данным изобретением проявляют превосходную активность при лечении раков, таких как рак легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, саркома, рак яичников, рак предстательной железы и рак желудка. Наиболее предпочтительные раки выбирают из рака легкого, включая немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и рака прямой и ободочной кишки.

В настоящей заявке под "раком" подразумевают опухоли, новообразования и любые другие злокачественные заболевания, имеющие в качестве причины злокачественную ткань или клетки.

Термин "лечение" в данном документе, если не указано иное, означает изменение, ослабление, облегчение или ингибирование развития заболевания или состояния, к которому относится такой термин, или одного или нескольких симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение" в данном документе, если не указано иное, относится к акту лечения, при этом "лечение" определено непосредственно выше.

Соединения и композиции в соответствии с данным изобретением могут вводиться животному, которое также подверглось хирургическому вмешательству в качестве лечения рака. В одном варианте данного изобретения дополнительным способом лечения является лучевая терапия.

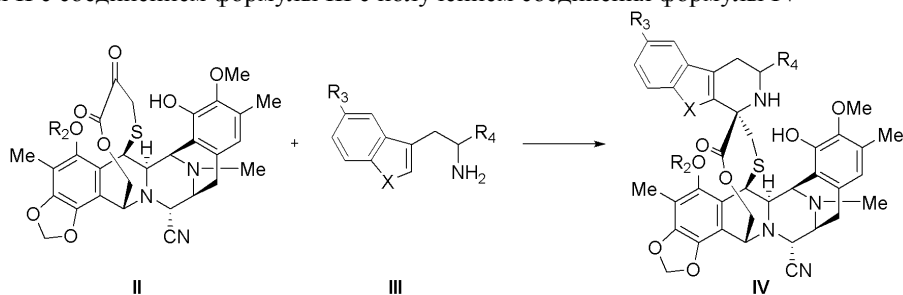
В конкретном варианте настоящего изобретения соединение или композицию в соответствии с данным изобретением вводят одновременно с лучевой терапией. В другом конкретном варианте, лучевую терапию вводят до или после введения соединения или композиции в соответствии с данным изобретением, предпочтительно, по крайней мере, за один час, три часа, пять часов, 12 ч, день, неделя, месяц, более предпочтительно, несколько месяцев (например, до трех месяцев) до или после введения соединения или композиции в соответствии с данным изобретением.

Любой протокол лучевой терапии может быть использован в зависимости от типа рака, подлежащего лечению. Например, но не для ограничения, может быть введено рентгеновское излучение; в частности, высокоэнергетическая мегавольтная лучевая терапия (излучение мощностью более 1 MeV) может быть использована для глубоких опухолей, а электронно-лучевая и ортовольтная лучевая терапия может применяться для раков кожи. Радиоизотопы, излучающие гамма-лучи, такие как радиоактивные изотопы радия, кобальта и других элементов, также могут быть введены.

В другом варианте настоящего изобретения, предлагается набор, содержащий терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления набор в соответствии с этим вариантом предназначен для применения при лечении рака, и более предпочтительно, рака, выбранного из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников, рака предстательной железы и рака желудка.

В другом варианте данного изобретения представлен способ получения соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb или IGb или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, включающий стадию взаимодействия соединения формулы II с соединением формулы III с получением соединения формулы IV



где (если позволено возможными группами заместителей)

X является -NH- или -O-;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R_3 является водородом или $-OR^b$ группой;

R_4 выбирают из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$ и $-CH_2NHProt^{NH}$;

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила; и

$Prot^{NH}$ является защитной группой для амина;

при условии, что если R_4 является водородом, то X является -O-.

Особенно предпочтительно, если R_4 является $-CH_2NHProt^{NH}$ в соединении формулы IV, способ дополнительно включает стадию снятия защиты с такой аминогруппы с получением соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb или IGb, где R_4 является $-CH_2NH_2$ и R_1 является циано.

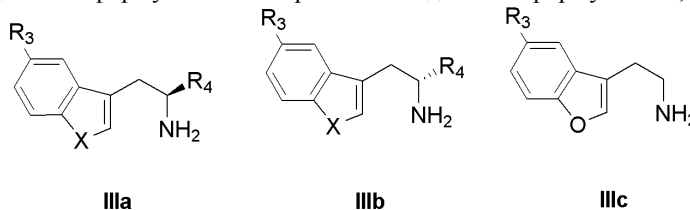
В более предпочтительном варианте, способ также включает стадию замещения цианогруппы в соединении формулы IV или в соединении формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb или IGb, где R_4 является $-CH_2NH_2$ и R_1 является циано, гидроксигруппой с получением соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, Ia, IAa, IBa, ICa, IDa, IEa, IFa, IGa, Ib, IAb, IBb, ICb, IDb, IEb, IFb или IGb, где R_1 является OH:

Предпочтительные способы в соответствии с данным изобретением включают:

Способ, в котором применяется соединение формулы II, где

R_2 является $-C(=O)R^a$ группой, где R^a является замещенным или незамещенным C_1-C_{12} -алкилом. Особенно предпочтительный R^a является замещенным или незамещенным C_1-C_6 -алкилом. Более предпочтительный R^a является замещенной или незамещенной алкильной группой, выбранное из метила, этила, n-пропила, изопропила и бутила, включая n-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил, где метил является наиболее предпочтительной R^a группой.

Способ, где соединения формулы III выбирают из соединения формулы IIIa, IIIb и IIIc



где

X выбирают из -NH- и -O-;

R_3 выбирают из водорода и OR^b , где R^b является замещенным или незамещенным C_1-C_{12} -алкилом. Особенно предпочтительный R^b является замещенным или незамещенным C_1-C_6 -алкилом. Более предпочтительный R^b является замещенной или незамещенной алкильной группой, выбранной из метила, этила, n-пропила, изопропила и бутила, включая n-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. Более предпочтительный R_3 является водородом или метокси. Наиболее предпочтительный R_3 является водородом;

R_4 выбирают из $-CH_2OH$ и $-CH_2NHProt^{NH}$, где $Prot^{NH}$ является защитной группой для амина.

Особенно предпочтительный, соединением формулы III является соединение формулы IIIa или IIIb.

Способ, в котором применяют соединение формулы III, IIIa или IIIb, где R_4 является $-CH_2OH$.

Предпочтителен способ, в котором применяют соединение формулы IIIa или IIIb, где R_4 такой, как определен выше.

Более предпочтителен способ, в котором применяют соединение формулы IIIa, где R_4 такой, как определен выше.

Способ, в котором применяется соединение формулы III, IIIa или IIIb, где R_4 является $-CH_2NHProt^{NH}$

Предпочтителен способ, в котором применяют соединение формулы IIIa или IIIb где R_4 такой, как определен выше.

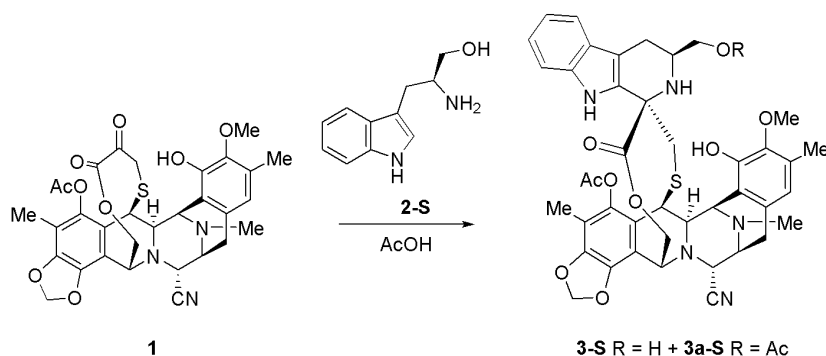
Более предпочтителен способ, в котором применяют соединение формулы IIIb где R_4 такой, как определен выше.

Примеры

Соединение 1 получают, как описано в примере 20 из WO 01/87895.

Ссылочные соединения A, B, C, D, E, F, ET-736 и PM01183 получают, как описано в WO 03/014127 (соединения 19, 18, 44, 43, 2, 1, 26 и 27, соответственно).

Пример 1.
А)



К раствору **1** (0,5 г, 0,80 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл, 0,04 М) добавляют L-триптофанол (**2-S**) (533 мг, 3,0 ммоль, Sigma-Aldrich). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 16 ч и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор NaHCO₃, и смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дает соединения **3-S** (616 мг, 97%) и **3a-S** (12 мг, 2%).

3-S

R_f=0,50 (Гексан:EtOAc, 1:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,71 (с, 1H), 7,36 (дд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,3, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,0, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,26 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,04 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,14 (дд, J=11,7, 1,2 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,36-4,24 (м, 2H), 4,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,50-3,47 (м, 1H), 3,45 (дкв, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 3,35 (т, J=10,1 Гц, 1H), 3,01-2,78 (м, 5H), 2,62 (дд, J=15,3, 4,7 Гц, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,37-2,31 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z: 794,2 (M+H)⁺.

3a-S

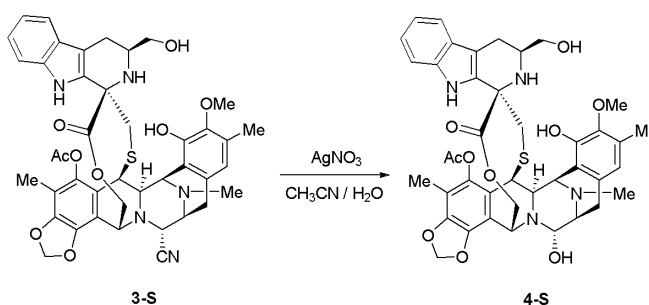
R_f=0,70 (Гексан:EtOAc, 1:1).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,83 (с, 1H), 7,38 (дт, J=7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,25 (дт, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,2, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=8,0, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,24 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,03 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,13 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,36-4,22 (м, 3H), 4,17-4,09 (м, 1H), 3,91 (дд, J=10,5, 8,6 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,51-3,41 (м, 2H), 3,04-2,92 (м, 3H), 2,72 (дд, J=15,1, 4,0 Гц, 1H), 2,54-2,41 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,35-2,30 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,21-2,16 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); 2,05 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 171,2, 170,7, 168,6, 147,5, 145,8, 143,0, 141,1, 140,4, 135,6, 130,1, 129,5, 126,7, 122,2, 121,2, 120,9, 119,4, 118,4, 118,2, 118,2, 113,6, 113,5, 110,9, 110,0, 109,1, 102,1, 91,4, 67,2, 63,4, 61,3, 60,4, 59,7, 59,1, 54,8, 54,6, 47,7, 42,0, 41,6, 31,6, 24,0, 22,6, 21,0, 15,9, 14,2, 9,7.

ИЭР-МС m/z: 836,2 (M+H)⁺.

В)



К раствору **3-S** (616 мг, 0,77 ммоль) в CH₃CN:H₂O (1,39:1, 51 мл, 0,015 М) добавляют AgNO₃ (3,40 г, 23,3 ммоль). Через 3 ч при 23°C реакционную смесь гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO₃, перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH₂Cl₂, перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (CH₂Cl₂:CH₃OH, от 99:1 до 85:15) с получением **4-S** (471 мг, 78%).

R_f=0,50 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,71 (с, 1H), 7,36 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,0, 7,1, 1,0 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,23 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,01 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,25 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,52 (шс, 3H), 4,22 (дд, J=11,4, 2,2 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,54 (шс, 2H), 3,35 (т, J=10,2 Гц, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,01-2,93 (м, 3H), 2,88 (шс, 3H), 2,63 (дд, J=15,2, 4,8 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,36-2,31 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

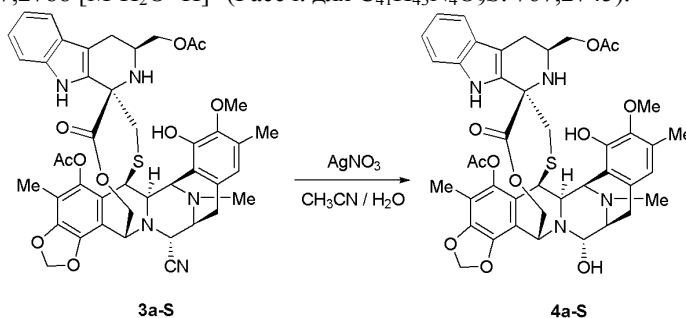
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 171,9, 168,6, 147,5, 145,4, 142,9, 141,2, 140,7, 135,5, 130,4, 126,8, 122,3,

122,0, 121,3, 119,4, 118,4, 115,2, 112,8, 111,0, 110,0, 109,6, 101,8, 81,9, 76,8, 65,2, 62,8, 62,5, 60,4, 58,1, 57,9, 55,9, 55,1, 53,4, 51,6, 41,8, 41,3, 39,6, 24,1, 23,8, 20,5, 15,8, 9,7.

ИЭР-МС m/z : 767,3 ($M-H_2O+H$)⁺.

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z 767,2788 [$M-H_2O+H$]⁺ (Рассч. для $C_{41}H_{43}N_4O_9S$: 767,2745).

В')



К раствору 3a-S (30 мг, 0,035 ммоль) в $CH_3CN:H_2O$ (1,39:1, 2,4 мл, 0,015 М) добавляют $AgNO_3$ (180 мг, 1,07 ммоль). Через 3 ч при 23°C, реакционную смесь гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов $NaCl$ и $NaHCO_3$, перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2:CH_3OH$, от 99:1 до 85:15) с получением 4a-S (24 мг, 83%).

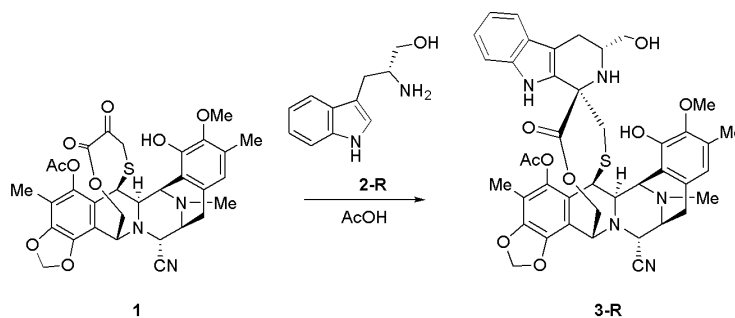
$R_f=0,60$ ($CH_2Cl_2:CH_3OH$, 9:1).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,81 (с, 1H), 7,37 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,06 (дддт, $J=34,7, 8,0, 7,1, 1,1$ Гц, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,22 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,02 (дд, $J=12,9, 1,4$ Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,25-5,21 (м, 1H), 4,89 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,55-4,45 (м, 2H), 4,30-4,18 (м, 1H), 4,14 (дд, $J=10,5, 4,2$ Гц, 1H), 4,00-3,88 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,23 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 2,95 (д, $J=15,7$ Гц, 2H), 2,87-2,78 (м, 2H), 2,71 (дд, $J=15,0, 3,9$ Гц, 1H), 2,48 (дд, $J=15,1, 9,6$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,22-2,16 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 809,2 ($M-H_2O+H$)⁺.

Пример 2.

А)



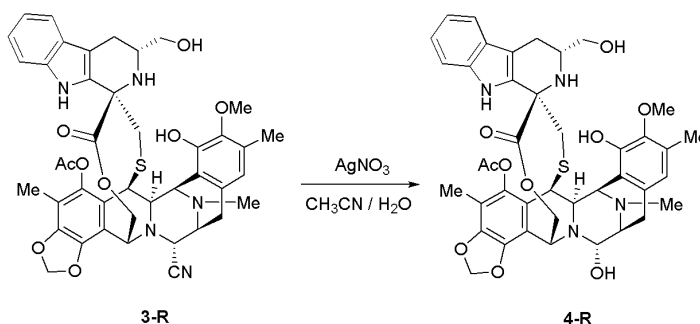
К раствору 1 (0,5 г, 0,80 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл, 0,04 М) добавляют D-триптофан (2-R) (533 мг, 3,0 ммоль, Sigma-Aldrich). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 16 ч, и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дает соединение 3-R (479 мг, 75%).

$R_f=0,44$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,61 (с, 1H), 7,39 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,04 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,77 (с, 1H), 3,64 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,02-2,90 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,45 (д, $J=14,7$ Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,22-2,14 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,10 (м, 3H).

ИЭР-МС m/z : 794,3 ($M+H$)⁺.

В)



К раствору 3-R (479 мг, 0,60 ммоль) in $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 40 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (3,03 г, 18,1 ммоль). Через 3 ч при 23°C, реакционную смесь гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, from 99:1 to 85:15) to afford 4-R (428 мг, 91%).

$R_f=0,45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,62 (с, 1H), 7,39 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,11 (ддд, $J=8,2, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,02 (ддд, $J=7,9, 7,1, 1,0$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,22 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,17 (дд, $J=11,5, 1,2$ Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,56-4,47 (м, 2H), 4,17 (дд, $J=5,1, 1,6$ Гц, 1H), 4,08 (дд, $J=11,5, 2,1$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,78 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,64 (дд, $J=10,8, 3,8$ Гц, 2H), 3,51 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,48-3,43 (м, 2H), 3,24 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,00-2,80 (м, 2H), 2,57 (с, 1H), 2,55-2,43 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,19-2,12 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

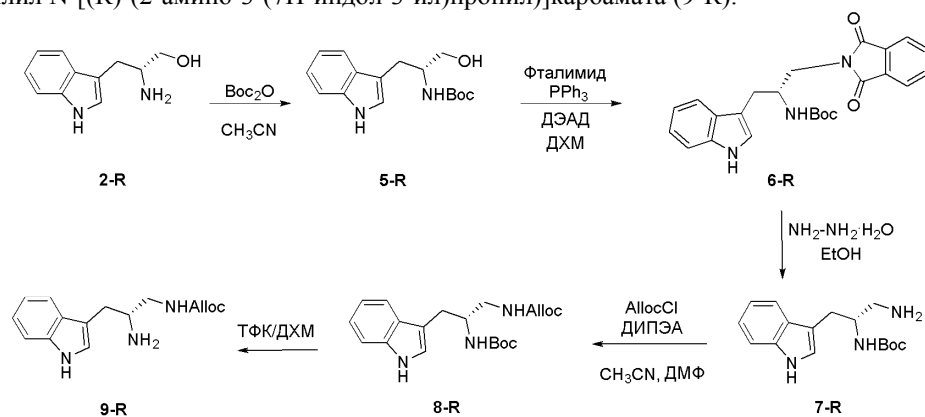
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 171,8, 168,6, 147,6, 145,4, 143,0, 141,3, 140,7, 136,0, 131,1, 130,0, 129,6, 126,6, 122,1, 121,6, 121,2, 119,4, 118,4, 115,6, 112,9, 111,1, 110,6, 101,8, 81,7, 65,8, 62,7, 61,8, 60,4, 60,3, 57,9, 57,8, 56,1, 55,0, 52,1, 42,2, 41,3, 41,1, 23,8, 23,4, 20,5, 15,7, 9,8.

ИЭР-МС m/z : 767,6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺.

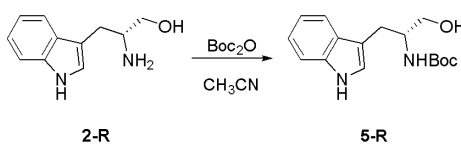
(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 767,2799 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$]⁺ (Рассч. для $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 767,2745).

Пример 3.

Синтез аллил N-[(R)-(2-амино-3-(7H-индол-3-ил)пропил)карбамата (9-R).



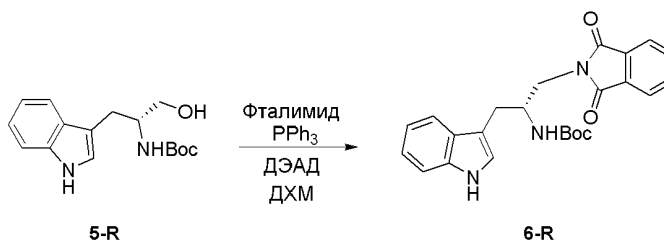
А)



К раствору D-триптофанола (2-R) (2,0 г, 10,4 ммоль) в CH_3CN (42 мл, 4 мл/ммоль) добавляют ди-tert-бутил дикарбонат (4,6 г, 20,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 3 ч и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ от 99:1 до 85:15) дает 5-R (2,2 г, 73%).

$R_f=0,5$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

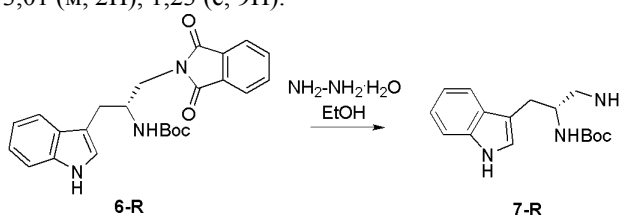
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,13 (с, 1H), 7,67 (дд, $J=7,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,1, 1,3$ Гц, 1H), 7,29-7,10 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,71 (дд, $J=11,0, 3,8$ Гц, 1H), 3,62 (дд, $J=11,0, 5,5$ Гц, 1H), 3,01 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,14 (с, 1H), 1,44 (с, 9H).

В)

К раствору 5-R (2,4 г, 8,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл, 6 мл/ммоль) добавляют фталимид (2,7 г, 18,2 ммоль), трифенилфосфин (4,8 г, 18,2 ммоль) и смесь охлаждают при 0° . Добавляют раствор диэтилазодикарбоксилата в CH_2Cl_2 (25 мл, 3 мл/ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 16 ч, концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением 6-R (3,3 г, 96%).

$R_f=0,7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,50 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=5,5$, 3,1 Гц, 2H), 7,66 (дд, $J=5,6$, 3,2 Гц, 2H), 7,60 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,19-7,04 (м, 3H), 4,81 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,83 (дд, $J=13,9$, 3,7 Гц, 1H), 3,72 (дд, $J=13,9$, 9,9 Гц, 1H), 3,08-3,01 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

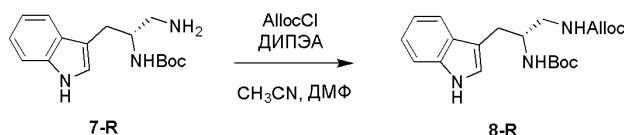
С)

К раствору 6-R (3,25 г, 7,74 ммоль) в этаноле (231 мл, 30 мл/ммоль) добавляют моногидрат гидразина (37 мл, 774 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2,25 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, от 100:1 до 50:50) дает 7-R (2,15 г, 96%).

$R_f=0,2$ ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, 6:4).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,60 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 7,05-6,96 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 2,99-2,87 (м, 3H), 2,78 (дд, $J=13,1$, 9,7 Гц, 1H), 1,39 (с, 9H).

ИЭР-МС m/z : 290,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Д)

К раствору 7-R (2,15 г, 7,4 ммоль) в CH_3CN (74 мл, 10 мл/ммоль) и ДМФ (7,4 мл, 1 мл/ммоль) добавляют N, N-диизопропилэтиламин (1,06 мл, 5,9 ммоль) и аллил хлорформиат (7,9 мл, 74 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 16 ч. Смесь разбавляют EtOAc , NH_4Cl добавляют и смесь экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (Гексан: EtOAc , от 100:1 до 1:100) с получением 8-R (1,69 г, 61%).

$R_f=0,4$ (Гексан: EtOAc , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,25 (с, 1H), 7,62 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=8,1$, 0,9 Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=27,8$, 8,0, 7,0, 1,1 Гц, 2H), 7,04 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,90 (ддт, $J=17,3$, 10,7, 5,6 Гц, 1H), 5,34-5,22 (м, 1H), 5,20 (дт, $J=10,5$, 1,4 Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,55 (дкв, $J=5,4$, 1,7 Гц, 2H), 4,02 (с, 1H), 3,35 (дт, $J=10,0$, 4,7 Гц, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,95 (ддд, $J=21,6$, 15,4, 9,1 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

ИЭР-МС m/z : 274,3 ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$) $^+$.

Е)

К раствору 8-R (1,30 г, 3,50 ммоль) в CH_2Cl_2 (58 мл, 16,6 мл/ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту (30 мл, 8,3 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 1,5 ч, концентрируют в вакууме с получением неочищенного 9-R, который применяют на следующих стадиях без дальнейшей очистки.

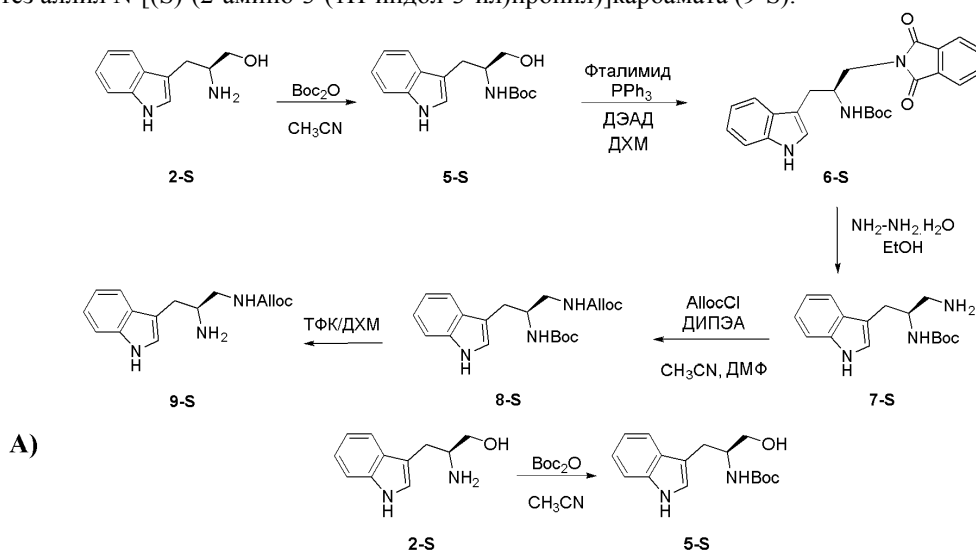
$R_f=0,2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,95 (с, 1H), 7,53 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,09 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,87 (ддт, $J=16,4$, 10,8, 5,6 Гц, 1H), 5,34-5,13 (м, 2H), 4,50 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,62 (шс, 1H), 3,42 (дд, $J=14,9$, 3,9 Гц, 1H), 3,36-3,20 (м, 1H), 3,11-3,00 (м, 2H).

ИЭР-МС m/z : 274,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 4.

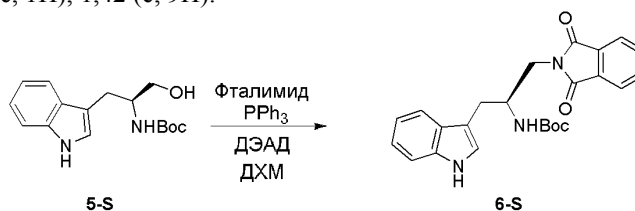
Синтез аллил N-[(S)-(2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропил)]карбамата (9-S).



К раствору L-триптофанола (2-S) (2,0 г, 10,4 ммоль) в CH_3CN (42 мл, 4 мл/ммоль) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (4,6 г, 20,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 3 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) дает 5-S (2,24 г, 73%).

$R_f=0,5$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

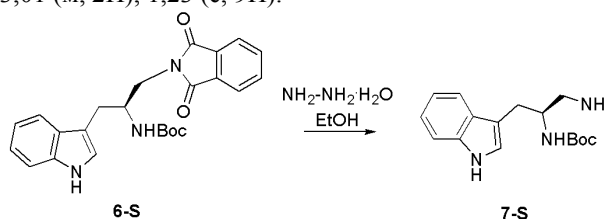
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10 (с, 1H), 7,65 (дд, $J=7,8$, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=8,1$, 1,3 Гц, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,70 (дд, $J=11,0$, 3,8 Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=11,0$, 5,5 Гц, 1H), 3,00 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,01 (с, 1H), 1,42 (с, 9H).

B)

К раствору 5-S (1,2 г, 4,13 ммоль) в CH_2Cl_2 (24,8 мл, 6 мл/ммоль) добавляют фталиимид (1,33 г, 9,1 ммоль), трифенилфосфин (2,4 г, 9,1 ммоль) и смесь охлаждают при 0°C. Добавляют раствор диэтилазодикарбоксилата (3 мл, 10,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (12,4 мл, 3 мл/ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 16 ч, концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением 6-S (2,8 г, >100%).

$R_f=0,7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,49 (с, 1H), 7,80 (дд, $J=5,4$, 3,1 Гц, 2H), 7,66 (дд, $J=5,6$, 3,2 Гц, 2H), 7,60 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21-7,04 (м, 3H), 4,74 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,83 (дд, $J=13,9$, 3,7 Гц, 1H), 3,72 (дд, $J=13,9$, 9,9 Гц, 1H), 3,10-3,01 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

C)

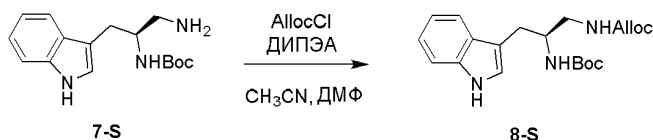
К раствору 6-S (0,86 г, 2,07 ммоль) в этаноле (72 мл, 36 мл/ммоль) добавляют моногидрат гидразина (10 мл, 207 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2,25 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, от 100:1 до 50:50) дает 7-S (1,0 г, 84%).

$R_f=0,2$ ($\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, 6:4).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,61 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,13-6,97 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,01-2,76 (м, 4H), 1,38 (с, 9H).

ИЭР-МС m/z : 290,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

D)



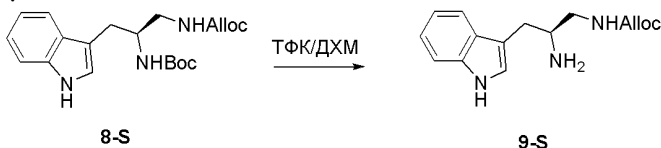
К раствору 7-S (0,95 г, 3,3 ммоль) в CH_3CN (33 мл, 10 мл/ммоль) и ДМФ (3,3 мл, 1 мл/ммоль) добавляют N,N -диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,6 ммоль) и аллилхлорформиат (3,5 мл, 33 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 20 ч. Смесь разбавляют EtOAc , добавляют NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (Гексан: EtOAc , от 100:1 до 1:100) с получением 8-S (0,88 г, 73%).

$R_f=0,5$ (Гексан: EtOAc , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,17 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=8,1$, 0,9 Гц, 1H), 7,13 (ддд, $J=27,8$, 8,0, 7,0, 1,1 Гц, 2H), 7,06 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,90 (ддт, $J=17,3$, 10,7, 5,6 Гц, 1H), 5,31-5,18 (м, 2H), 5,09 (с, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,59-4,52 (м, 2H), 4,03 (с, 1H), 3,37 (дт, $J=10,0$, 4,7 Гц, 1H), 3,21 (с, 1H), 3,05-2,87 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

ИЭР-МС m/z : 274,3 ($\text{M-Boc}+\text{H}$) $^+$.

E)



К раствору 8-S (0,875 г, 2,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (38 мл, 16,6 мл/ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту (19 мл, 8,3 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 2 ч, концентрируют в вакууме с получением неочищенного 9-S, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

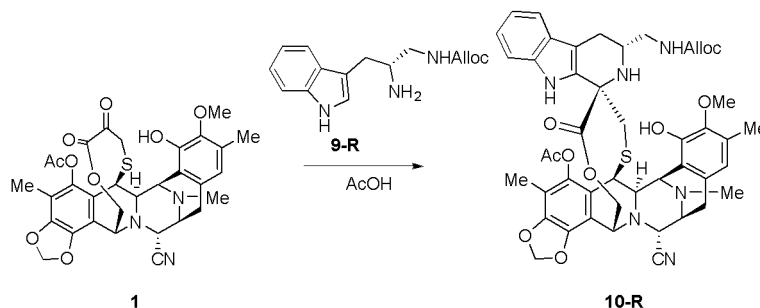
$R_f=0,2$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,56 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,13 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,94 (ддт, $J=16,4$, 10,8, 5,6 Гц, 1H), 5,34-5,16 (м, 2H), 4,56 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,60 (шс, 1H), 3,43 (дд, $J=14,9$, 3,9 Гц, 1H), 3,37-3,31 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 2H).

ИЭР-МС m/z : 274,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 5.

A)



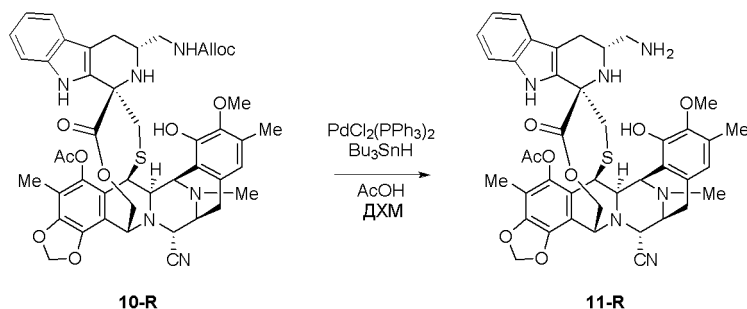
К раствору 1 (1,45 г, 2,33 ммоль) в уксусной кислоте (58 мл, 0,08 М) добавляют 9-R (0,95 г, 3,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 18 ч, и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 , и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . Флэш-хроматография (Гексан: EtOAc , 1:1) дает соединение 10-R (1,3 г, 64%).

$R_f=0,5$ (Гексан: EtOAc , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,66 (с, 1H), 7,36 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10 (ддд, $J=8,3$, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,01 (тд, $J=7,5$, 7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,23 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,99-5,89 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,44-5,21 (м, 2H), 5,14-4,99 (м, 2H), 4,63 (ддд, $J=7,3$, 4,4, 1,5 Гц, 2H), 4,36 (с, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 4,21 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,19-4,13 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,56 (с, 1H), 3,48-3,43 (м, 3H), 3,27 (дт, $J=13,2$, 4,0 Гц, 1H), 3,04-2,88 (м, 2H), 2,56 (дд, $J=15,2$, 3,8 Гц, 1H), 2,49-2,35 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 877,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B)



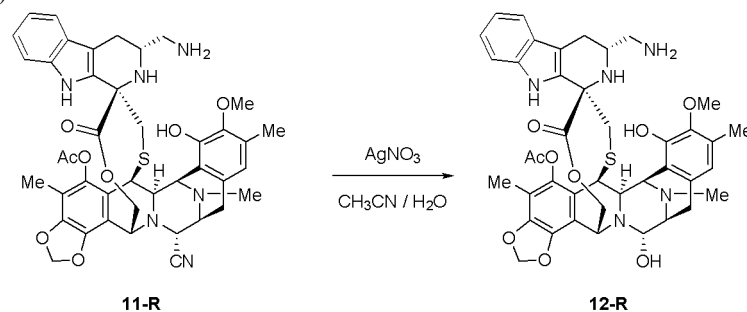
К раствору 10-R (600 мг, 0,68 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл, 18 мл/ммоль) добавляют дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (77 мг, 0,1 ммоль) и уксусную кислоту (0,4 мл, 6,8 ммоль). Добавляют гидрид трибутиллолова (1,1 мл, 4,08 ммоль) при 0°C , реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт разбавляют EtOAc , добавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl , и смесь экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан: EtOAc , от 100:1 до 1:100 и $\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$, от 100:1 до 1:100) дает 11-R (440 мг, 82%).

$R_f=0,5$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (с, 1H), 7,38 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,11 (ддт, $J=8,3, 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,03 (ддт, $J=8,3, 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,24 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,02 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,28 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,51-3,39 (м, 4H), 3,32-3,13 (м, 3H), 2,95 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 2,89-2,76 (м, 2H), 2,73-2,57 (м, 1H), 2,42 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 793,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

C)



К раствору 11-R (850 мг, 1,07 ммоль) in $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 70 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (3,64 г, 21,4 ммоль). Через 17 ч при 23°C , реакцию гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, from 99:1 to 85:15) с получением 12-R (553 мг, 66%).

$R_f=0,3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

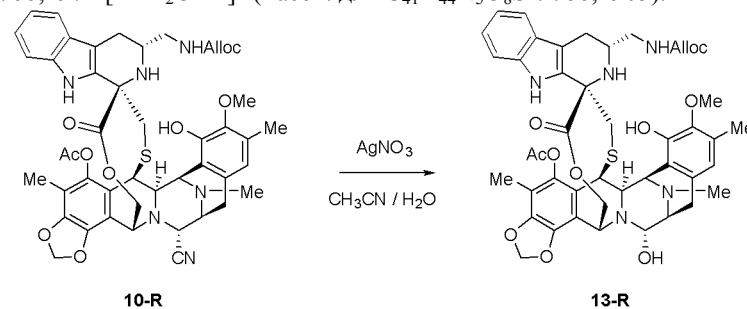
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,60 (с, 1H), 7,38 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (ддт, $J=8,3, 7,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,02 (ддт, $J=8,3, 7,1, 1,2$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,16 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,51 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=11,3, 2,2$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,52 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,24 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,99-2,78 (м, 4H), 2,66 (дд, $J=14,9, 3,5$ Гц, 1H), 2,49-2,39 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,28 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,21-2,16 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 171,7, 169,4, 148,7, 145,9, 143,7, 141,4, 140,9, 136,9, 130,8, 130,0, 129,7, 126,0, 121,4, 121,0, 119,7, 119,1, 118,4, 117,5, 114,9, 110,8, 107,5, 106,4, 102,1, 91,3, 63,2, 60,0, 59,0, 58,6, 55,3, 54,6, 52,7, 52,4, 48,4, 45,8, 42,5, 40,2, 24,5, 23,2, 19,2, 15,0, 8,2.

ИЭР-МС m/z : 766,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$).

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 766,2972 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$] (Рассч. для $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}^+$: 766,2905).

C')



К раствору 10-R (700 мг, 0,8 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 87,5 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (2,66 г, 16 ммоль). Через 20 ч при 23°C, реакционную смесь гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматография (CH_2Cl_2 : CH_3OH , from 99:1 to 85:15) с получением 13-R (438 мг, 63%).

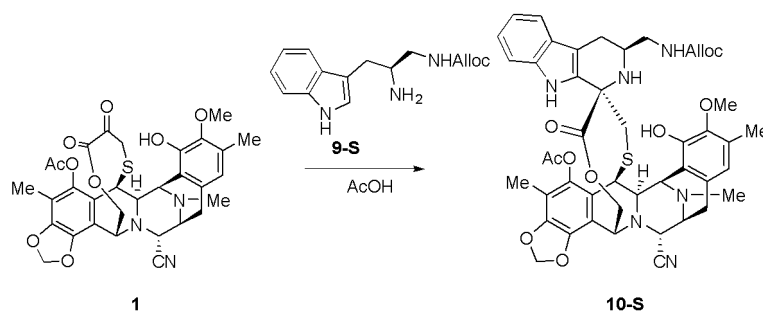
$R_f=0,40$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (с, 1H), 7,37 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 1H), 7,11 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 6,05-5,90 (м, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,75 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,40-5,07 (м, 4H), 4,88 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,68-4,50 (м, 3H), 4,28-4,13 (м, 1H), 4,08 (дт, $J=11,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,68-3,40 (м, 4H), 3,37-3,19 (м, 2H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,59-2,36 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,10-2,16 (м, 1H), 2,08 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 850,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

Пример 6.

A)



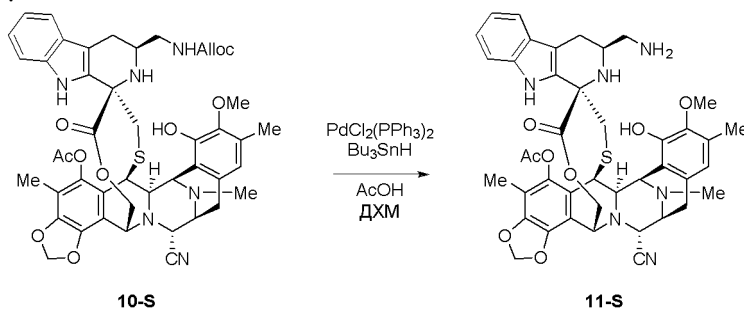
К раствору 1 (955 мг, 1,5 ммоль) в уксусной кислоте (37,5 мл, 0,08 М) добавляют 9-S (627 мг, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 18 ч и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 , и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дает соединение 10-S (756 мг, 58%).

$R_f=0,4$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (с, 1H), 7,36 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10 (ддд, $J=8,3, 7,0, 1,3$ Гц, 1H), 7,01 (дт, $J=7,5, 7,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,23 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,07-5,93 (м, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,41-5,19 (м, 2H), 5,1 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,66 (дт, $J=5,9, 1,3$ Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,33-4,20 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,46 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,11-2,88 (м, 4H), 2,66 (дд, $J=15,2, 4,2$ Гц, 1H), 2,51 (дд, $J=15,3, 6,0$ Гц, 1H), 2,43-2,32 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 877,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B)



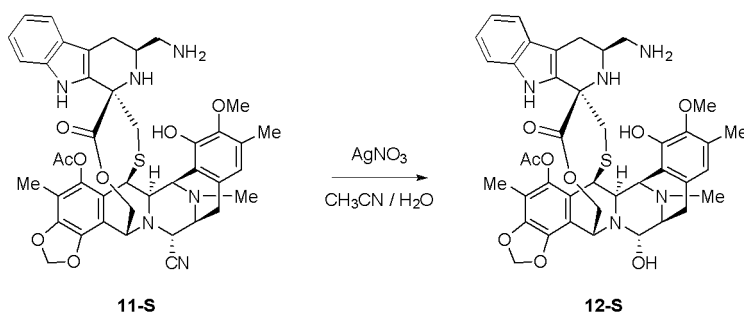
К раствору 10-S (650 мг, 0,72 ммоль) в CH_2Cl_2 (13,3 мл, 18 мл/ммоль) добавляют дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (83 мг, 0,11 ммоль) и уксусную кислоту (0,42 мл, 7,4 ммоль). Добавляют гидрид трибутиллолова (1,2 мл, 4,4 ммоль) при 0°C, реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 0,5 ч и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 100:1 до 1:100 и EtOAc: CH_3OH , от 100:1 до 1:100) дает 11-S (445 мг, 78%).

$R_f=0,5$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,74 (с, 1H), 7,36 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,12 (ддт, $J=8,3, 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,02 (ддт, $J=8,3, 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,26 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,12 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,36-4,17 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,51-3,39 (м, 3H), 2,98-2,75 (м, 4H), 2,69-2,60 (м, 2H), 2,47 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,35-2,17 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 793,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C)



11-S

12-S

К раствору 11-S (435 мг, 0,55 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 38,5 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (1,84 г, 11 ммоль). Через 24 ч при 23°C реакцию гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением 12-S (152 мг, 35%).

$R_f=0,2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

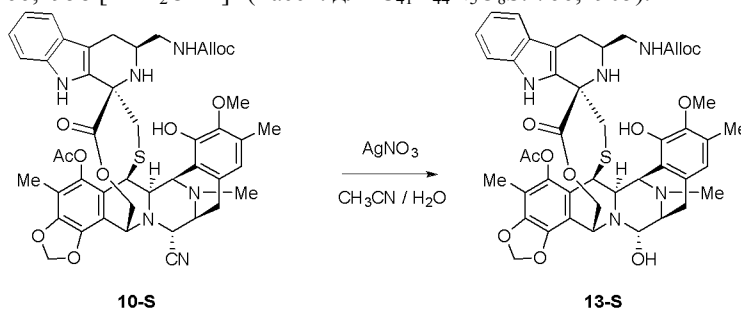
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,34 (дд, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,04 (ддт, $J=8,2$, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 6,95 (ддт, $J=8,2$, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,31-6,25 (м, 1H), 6,15-6,05 (м, 1H), 5,31 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,40-4,19 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,64 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,44 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,03-2,85 (м, 4H), 2,85-2,65 (м, 2H), 2,59 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 2,52-2,39 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 171,4, 169,3, 148,6, 145,8, 143,5, 141,2, 140,8, 136,5, 131,2, 130,3, 129,5, 126,3, 121,6, 121,2, 119,8, 119,4, 118,6, 117,5, 114,9, 111,0, 107,5, 107,4, 102,2, 91,1, 63,5, 60,5, 59,2, 58,5, 55,3, 54,7, 53,4, 52,7, 48,6, 44,7, 42,7, 39,9, 24,3, 23,4, 19,2, 15,1, 8,2.

ИЭР-МС m/z : 766,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 766,2958 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Рассч. для $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 766,2905).

C')



10-S

13-S

К раствору 10-S (5 мг, 0,006 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 0,5 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (29 мг, 0,17 ммоль). Через 20 ч при 23°C реакцию гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением 13-S (5 мг, 100%).

$R_f=0,40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

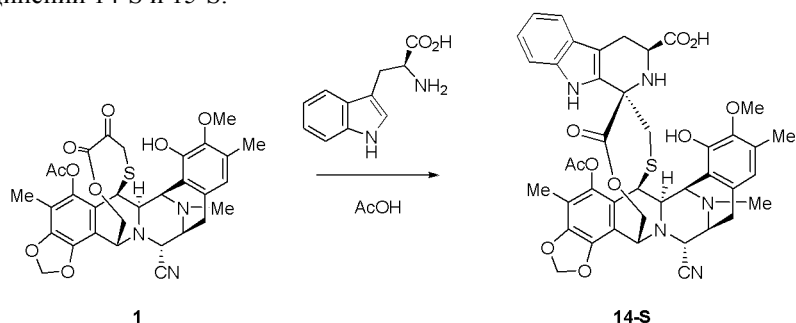
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,75 (с, 1H), 7,37 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 1H), 7,12 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,08-5,97 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,42-5,19 (м, 4H), 4,88 (с, 1H), 4,69-4,65 (м, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,28-4,13 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,68-3,40 (м, 2H), 3,24-3,15 (м, 2H), 3,08-2,90 (м, 2H), 2,73-2,57 (м, 2H), 2,53-2,37 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,10-2,16 (м, 1H), 2,03 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 850,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

Пример 7.

Синтез ссылочных соединений 14-S и 15-S.

А)



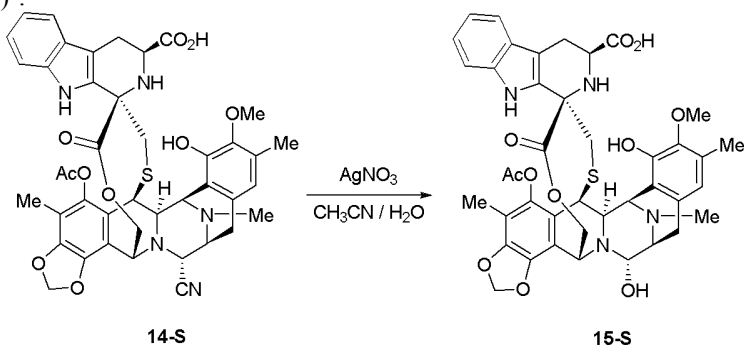
К раствору 1 (50 мг, 0,08 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл, 0,08 М) добавляют L-триптофан (50 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 17 ч, и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 , и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 80:20) дает соединение 14-S (58 мг, 90%).

$R_f=0,20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,77 (с, 1H), 7,39 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13 (ддд, $J=8,2, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,04 (тд, $J=7,5, 7,1, 1,0$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,24 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,03 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,35 (дд, $J=11,7, 2,1$ Гц, 1H), 4,28 (дд, $J=5,2, 1,6$ Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,52-3,41 (м, 4H), 3,07-2,88 (м, 2H), 2,91-2,80 (м, 2H), 2,42-2,21 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 808,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В)



К раствору 14-S (52 мг, 0,066 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 4,5 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (164 мг, 1,45 ммоль). Через 20 ч при 23°C добавляют смесь 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 30 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 70:30) дает 15-S (18 мг, 35%).

$R_f=0,15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,76 (с, 1H), 7,40 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,23 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,28 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,28 (дд, $J=11,4, 2,0$ Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,58 (с, 1H), 3,52-3,47 (м, 2H), 3,28 (с, 1H), 3,03 (дд, $J=15,8, 5,2$ Гц, 1H), 2,91-2,82 (м, 3H), 2,44 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,35-2,31 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

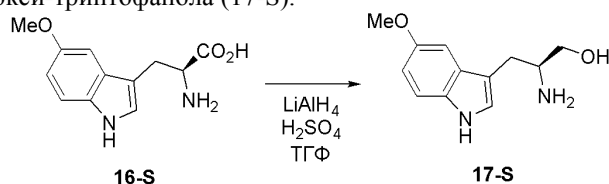
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 173,7, 171,2, 168,7, 147,5, 145,7, 142,8, 141,2, 140,8, 135,6, 129,8, 126,3, 122,8, 121,5, 121,2, 119,9, 118,6, 117,7, 115,0, 111,1, 101,9, 81,5, 66,8, 62,9, 60,4, 57,9, 55,8, 55,1, 52,3, 42,3, 41,3, 38,3, 31,9, 29,4, 28,9, 24,5, 24,0, 23,8, 22,7, 20,5, 16,0, 9,7.

ИЭР-МС m/z : 781,6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$).

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 781,2610 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$] (Рассч. для $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 781,2538).

Пример 8.

А) Синтез (S)-5-метокси-триптофанола (17-S).



К раствору LiAlH_4 (23,4 мл, 1,0 М в ТГФ, 23,4 ммоль) при -40°C осторожно добавляют H_2SO_4

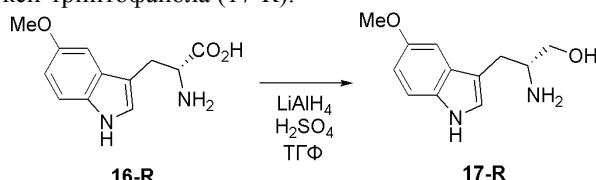
(0,31 мл, 5,57 ммоль) и суспензию 5-метокси-L-триптофана (16-S) (1,0 г, 4,26 ммоль, Chem-Imprex) в ТГФ (13,4 мл, 0,3 М). Реакционную смесь оставляют выделять газ при 23°C, нагревают в течение 3 ч при 80°C и 18 ч при 23°C. Охлаждая при -21°C, реакционную смесь осторожно гасят NaOH 2N до щелочного pH. EtOAc добавляют, и смесь фильтруют через Celite® и промывают CH₃OH. Неочищенный продукт концентрируют в вакууме с получением 17-S в виде неочищенного продукта, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

$R_f=0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,19 (дт, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 2H), 6,72 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,63-3,48 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 2,86 (ддт, J=14,3, 6,1, 0,8 Гц, 1H), 2,66 (дд, J=14,3, 7,5 Гц, 1H).

ИЭР-МС m/z: 221,4 (M+H)⁺.

В) Синтез (R)-5-метокси-триптофанола (17-R).



К раствору LiAlH₄ (11,7 мл, 1,0 М в ТГФ, 11,7 ммоль) при -40°C осторожно добавляют H₂SO₄ (0,31 мл, 5,75 ммоль) и суспензию 5-метокси-D-триптофана (16-R) (0,5 г, 2,13 ммоль, Aldrich) в ТГФ (6,7 мл, 0,3 М). Реакционную смесь оставляют выделять газ при 23°C, нагревают в течение 3,5 ч при 80°C и 18 ч при 23°C. Охлаждая при -21°C, реакционную смесь осторожно гасят NaOH 2N до щелочного pH. EtOAc добавляют, и смесь фильтруют через Celite® и промывают CH₃OH. Неочищенный продукт концентрируют в вакууме с получением 17-R в виде неочищенного продукта, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

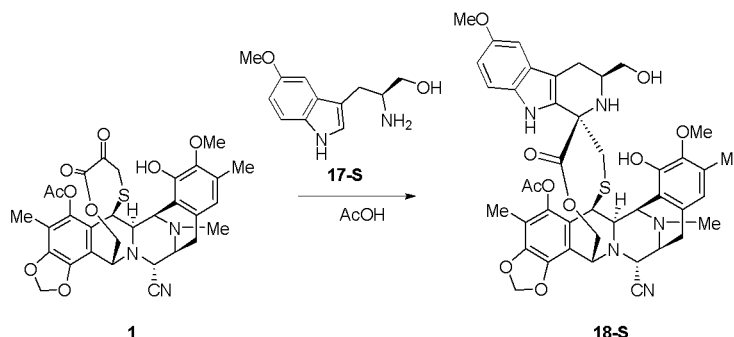
$R_f=0,2$ (CH₂Cl₂:CH₃OH, 4:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,20 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,06-6,96 (м, 2H), 6,71 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,37 (дд, J=10,8, 7,0 Гц, 1H), 3,09 (шс, 1H), 2,82 (дд, J=14,3, 5,9 Гц, 1H), 2,62 (дд, J=14,4, 7,6 Гц, 1H).

ИЭР-МС m/z: 221,6 (M+H)⁺.

Пример 9.

A)



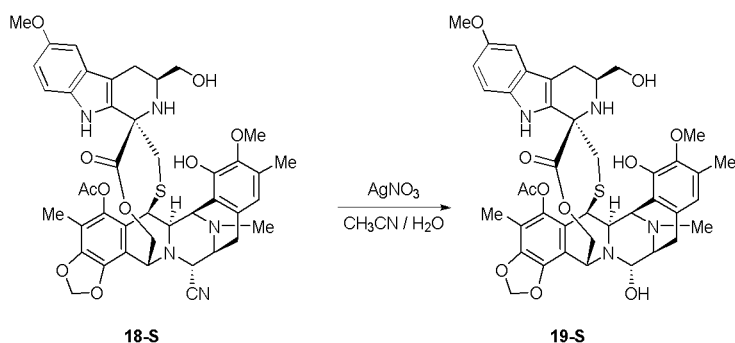
К раствору 1 (530 мг, 0,85 ммоль) в уксусной кислоте (10,6 мл, 0,08 М) добавляют 17-S (469 мг, 2,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 18 ч, и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор NaHCO₃, и смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дает соединение 18-S (420 мг, 60%).

$R_f=0,3$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,21 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,49-4,29 (м, 4H), 3,75 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,47 (т, J=5,8 Гц, 3H), 3,37 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,01-2,81 (м, 2H), 2,75 (д, J=7,4 Гц, 1H), 2,66 (дд, J=15,1, 4,1 Гц, 1H), 2,55-2,35 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z: 824,3 (M+H)⁺.

В)



К раствору 18-S (420 мг, 0,519 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 36 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (2,60 г, 15,3 ммоль). Через 3 ч при 23°C реакционную смесь гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением 19-S (250 мг, 60%).

$R_f=0,45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,15 (дд, $J=8,9$, 0,6 Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=2,4$, 0,6 Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,27 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,34 (дд, $J=11,4$, 2,0 Гц, 1H), 4,31-4,27 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,42 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,93-2,73 (м, 3H), 2,68 (дд, $J=15,1$, 4,2 Гц, 1H), 2,54 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 2,42 (дд, $J=15,1$, 10,1 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

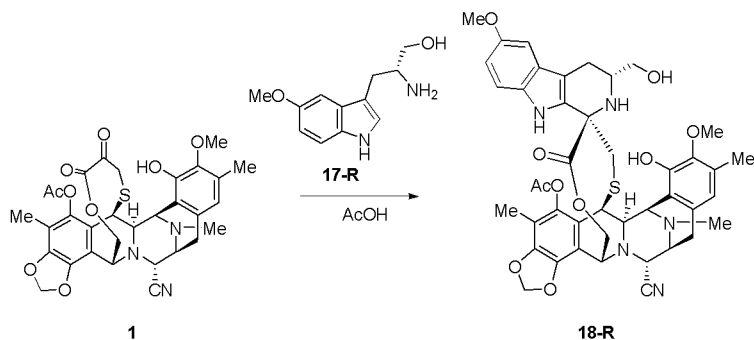
^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 172,7, 170,8, 155,1, 149,9, 147,2, 145,0, 142,6, 142,2, 133,1, 132,4, 132,1, 131,3, 128,1, 122,5, 121,6, 120,3, 116,4, 113,0, 112,9, 111,4, 109,0, 103,6, 100,8, 92,5, 66,6, 65,0, 61,7, 60,4, 59,9, 56,7, 56,1, 54,8, 54,1, 51,7, 44,1, 41,3, 30,7, 25,4, 24,7, 20,6, 16,3, 9,5.

ИЭР-МС m/z : 798,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 797,2899 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Рассч. для $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ 797,2851).

Пример 10.

А)



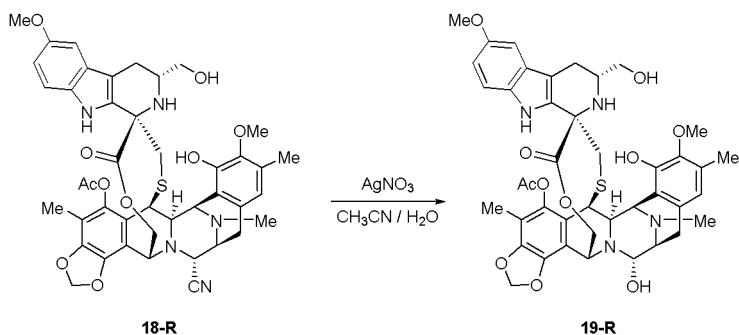
К раствору 1 (311 мг, 0,50 ммоль) в уксусной кислоте (6,25 мл, 0,08 М) добавляют 17-R (220 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 18 ч, и затем уксусную кислоту выпаривают. Водный насыщенный раствор NaHCO_3 добавляют и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) с получением соединения 18-R (280 мг, 68%).

$R_f=0,3$ (Гексан: EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,53 (с, 1H), 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=8,6$, 2,3 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,04 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,28 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,24-4,09 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,64 (с, 1H), 3,47-3,40 (м, 3H), 3,01-2,90 (м, 2H), 2,53 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,45-2,41 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 824,3($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В)



К раствору 18-R (330 мг, 0,40 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 28 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (2,04 г, 12,0 ммоль). Через 3 ч при 23°C, реакцию гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением 19-R (224 мг, 69%).

$R_f=0,44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,14 (дд, $J=8,8$, 0,5 Гц, 1H), 6,83 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,26 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,21 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 4,32-4,25 (м, 2H), 4,12 (дд, $J=11,5$, 2,1 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,60 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,57-3,45 (м, 3H), 3,41 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,97-2,83 (м, 3H), 2,73 (дд, $J=15,0$, 3,4 Гц, 1H), 2,69 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,20 (дд, $J=15,1$, 10,4 Гц, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,11-2,08 (м, 1H), 2,05 (с, 3H).

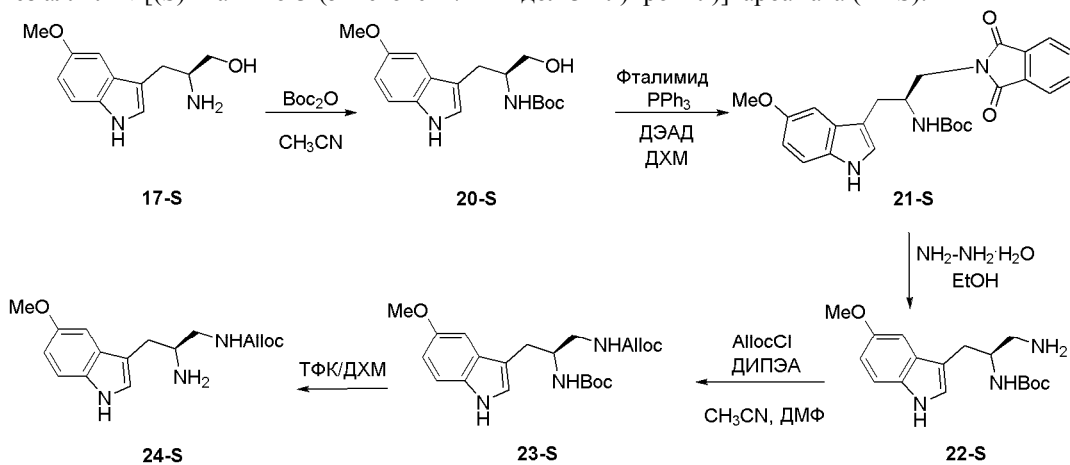
^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 173,0, 170,8, 155,0, 149,8, 147,3, 145,0, 142,8, 142,3, 133,5, 133,1, 132,2, 132,1, 131,1, 130,5, 127,8, 122,5, 121,7, 120,0, 116,4, 113,5, 112,9, 111,4, 110,2, 103,5, 100,9, 92,6, 66,8, 64,5, 61,3, 60,4, 60,0, 56,8, 56,1, 55,9, 54,1, 44,1, 41,3, 25,6, 24,5, 20,6, 16,2, 9,6.

ИЭР-МС m/z : 797,4 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺.

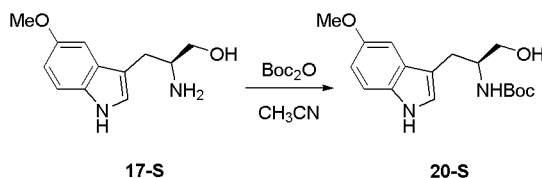
(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 797,2896 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$]⁺ (Рассч. для $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ 797,2851).

Пример 11.

Синтез аллил N-[(S)-2-амино-3-(5-метокси-7H-индол-3-ил)пропил]карбамата (24-S).



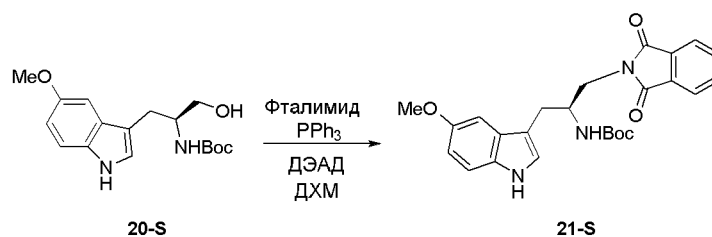
А)



К раствору 17-S (6,9 г, 31,4 ммоль) в CH_3CN (126 мл, 4 мл/ммоль) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (13,7 г, 62,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 5,5 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) дает 20-S (4,5 г, 45%).

$R_f=0,6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

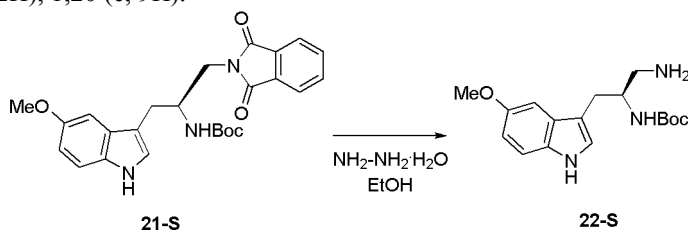
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,04 (с, 1H), 7,25 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,87 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,73-3,58 (м, 2H), 2,96 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

В)

К раствору 20-S (4,5 г, 14 ммоль) в CH_2Cl_2 (84 мл, 6 мл/ммоль) добавляют фталимид (4,5 г, 30,9 ммоль), трифенилфосфин (8,1 г, 30,9 ммоль) и смесь охлаждают при 0°C . Добавляют раствор 40% диэтилазоди-карбоксилата в CH_2Cl_2 (10,4 мл, 35 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 18 ч, концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (Гексан:EtOAc, от 99:1 до 85:15) с получением 21-S (5,8 г, 92%).

$R_f=0,55$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,48 (с, 1H), 7,78 (дд, $J=5,5, 3,1$ Гц, 2H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,21 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=18,5, 2,4$ Гц, 2H), 6,81 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,87 (с, 1H); 4,39 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,83-3,66 (м, 2H), 2,98 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,20 (с, 9H).

С)

К раствору 21-S (6,29 г, 14 ммоль) в этаноле (420 мл, 30 мл/ммоль) добавляют моногидрат гидразина (61,1 мл, 1260 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (CH_2Cl_2 : CH_3OH , от 100:1 до 50:50) дает 22-S (4,2 г, 95%).

$R_f=0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 8:2).

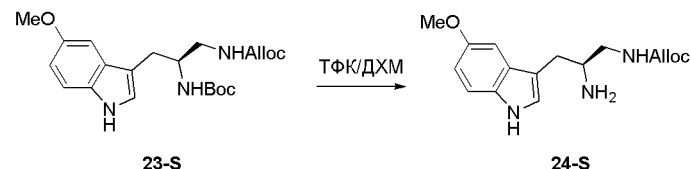
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,76 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,06-2,82 (м, 4H), 1,37 (с, 9H).

Д)

К раствору 22-S (4,0 г, 12,52 ммоль) в CH_3CN (125 мл, 10 мл/ммоль) и ДМФ (12 мл, 1 мл/ммоль) добавляют N, N-диизопропилэтиламин (1,8 мл, 10 ммоль) и аллилхлорформиат (13,3 мл, 125 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 5 ч. Смесь разбавляют EtOAc. и добавляют NH_4Cl , и смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (Гексан:EtOAc, от 100:1 до 1:100) с получением 23-S (2,65 г, 52%).

$R_f=0,5$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,11 (с, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,04 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 6,85 (дд, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 5,97-5,82 (м, 1H), 5,33-5,24 (м, 1H), 5,19 (дт, $J=10,4, 1,3$ Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,55 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,37 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,89 (дд, $J=14,5, 7,0$ Гц, 1H), 1,41 (с, 9H).

Е)

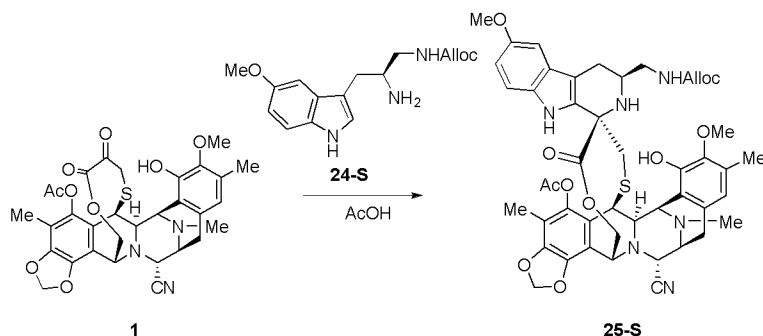
К раствору 23-S (2,60 г, 6,44 ммоль) в CH_2Cl_2 (106 мл, 16,6 мл/ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту (54 мл, 8,3 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 1,5 ч, концентрируют в вакууме с получением 24-S (3,9 г, 100%).

$R_f=0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,27 (с, 1H), 7,25 (дд, $J=9,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,96 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=9,0, 2,4$ Гц, 1H), 5,81 (ддт, $J=16,3, 10,9, 5,7$ Гц, 1H), 5,23 (дд, $J=19,3, 13,6$ Гц, 2H), 4,49 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,81-3,55 (м, 1H), 3,62-3,39 (м, 2H), 3,08 (квд, $J=15,1, 7,3$ Гц, 2H).

Пример 12.

А)



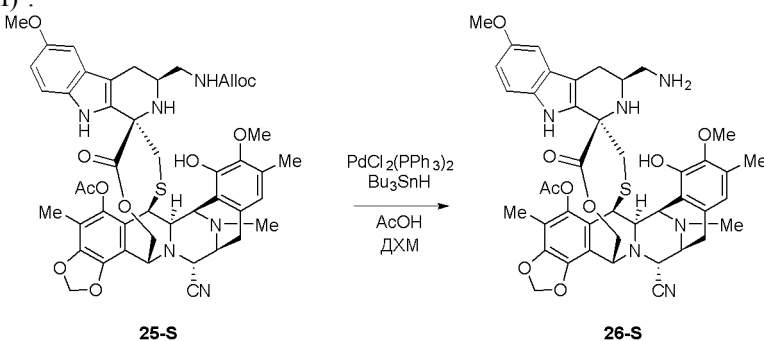
К раствору 1 (120 мг, 0,19 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл, 0,08 М) добавляют 24-S (117 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 18 ч, и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дает соединение 25-S (95 мг, 54%).

$R_f=0,4$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (с, 1H), 7,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,77 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 6,02-5,93 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,38 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 5,26 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 5,11 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,57 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,33-4,19 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 3,17 (с, 1H), 3,10-2,90 (м, 3H), 2,68-2,45 (м, 2H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,04 (с, 2H).

ИЭР-МС m/z : 907,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В)



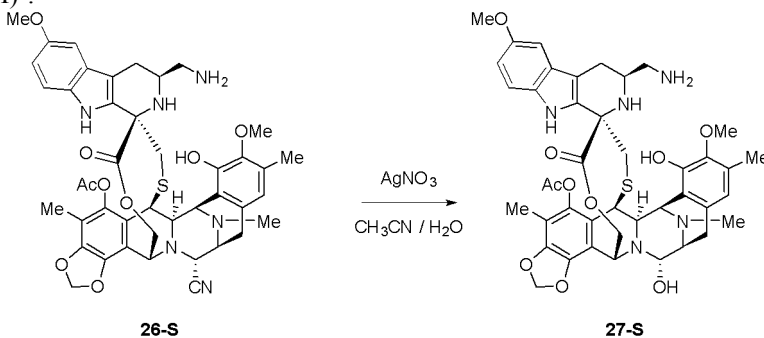
К раствору 25-S (90 мг, 0,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл, 18 мл/ммоль) добавляют дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (12 мг, 0,1 ммоль) и уксусную кислоту (0,056 мл, 0,99 ммоль). Добавляют гидрид трибутилолова (0,16 мл, 0,60 ммоль) при 0°C, реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 100:1 до 1:100 и EtOAc: CH_3OH , от 100:1 до 1:100) дает 26-S (75 мг, 92%).

$R_f=0,25$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,62 (с, 1H), 7,15 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,81-6,76 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,25 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,03 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,12 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,36-4,24 (м, 2H), 4,20 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,44 (дд, $J=22,0$, 7,1 Гц, 2H), 3,08-2,78 (м, 4H), 2,73-2,64 (м, 2H), 2,41-2,22 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 823,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С)



К раствору 26-S (70 мг, 0,085 ммоль) in $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 6 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (335 мг, 1,7 ммоль). Через 18 ч при 23°C, реакцию гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматография (CH_2Cl_2 : CH_3OH , from 99:1 to

85:15) с получением 27-S (23 мг, 33%).

$R_f=0,2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,62 (с, 1H), 7,15 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,75 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,22 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,58-4,42 (м, 3H), 4,29-4,10 (м, 2H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,53-3,48 (м, 2H), 3,22 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,12 (с, 1H), 3,02 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,89-2,64 (м, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,42-2,34 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

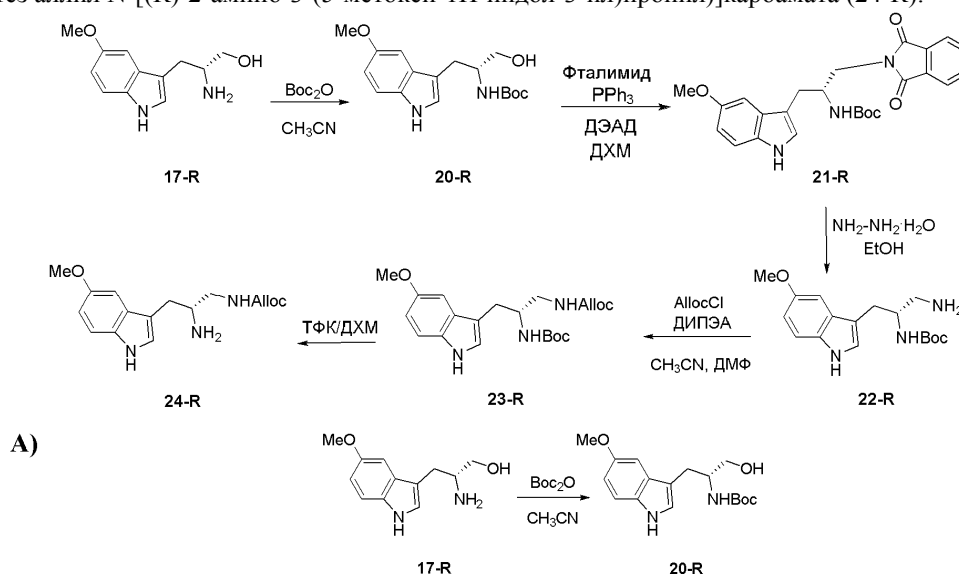
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 172,1, 168,7, 154,0, 147,6, 145,6, 143,0, 141,2, 140,8, 131,6, 130,6, 129,6, 127,1, 121,8, 120,9, 118,4, 115,2, 112,5, 111,8, 101,8, 100,2, 81,5, 62,6, 60,6, 58,0, 57,8, 56,0, 55,8, 55,0, 42,3, 41,4, 31,9, 29,7, 27,8, 26,9, 25,6, 24,0, 22,7, 20,5, 16,0, 14,1, 13,6, 9,7.

ИЭР-МС m/z : 796,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 796,3062 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Рассч. для $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ 796,3011).

Пример 13.

Синтез аллил N-[(R)-2-амино-3-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропил]карбамата (24-R).

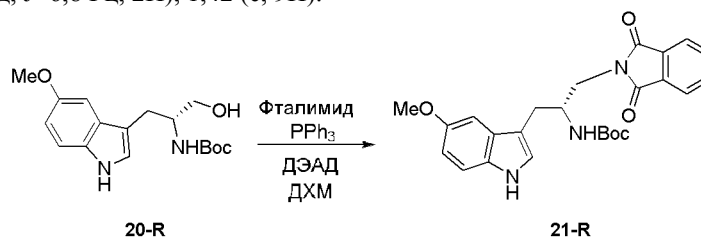


К раствору 17-R (2,35 г, 10,7 ммоль) в CH_3CN (43 мл, 4 мл/ммоль) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (4,67 г, 21,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 2,5 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) дает 20-R (1,7 г, 50%).

$R_f=0,6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,05 (с, 1H), 7,25 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,69 (тд, $J=9,2$, 7,5, 5,3 Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=10,9$, 5,6 Гц, 1H), 2,95 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

B)

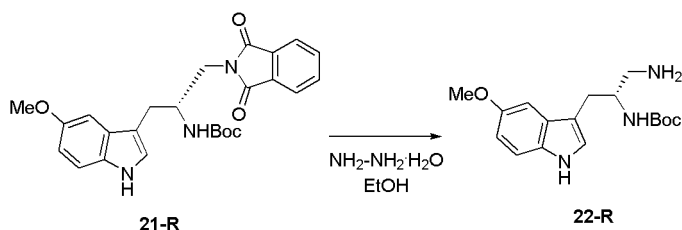


К раствору 20-R (1,7 г, 5,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (32 мл, 6 мл/ммоль) добавляют фталиимид (1,72 г, 11,7 ммоль), трифенилфосфин (3,06 г, 11,7 ммоль) и смесь охлаждают при 0°C. Раствор 40% диэтилазодикарбоксилата в CH_2Cl_2 (4,0 мл, 13,2 ммоль) добавляют в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 16 ч, концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (Гексан:EtOAc, от 99:1 до 85:15) дает 21-R (2,0 г, 84%).

$R_f=0,45$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,31 (с, 1H), 7,80 (дд, $J=5,4$, 3,0 Гц, 2H), 7,67 (дд, $J=5,4$, 3,0 Гц, 2H), 7,30-7,12 (м, 2H), 7,08 (дд, $J=15,2$, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,85 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,43 (кв, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,83-3,68 (м, 2H), 3,01 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 1,22 (с, 9H).

C)

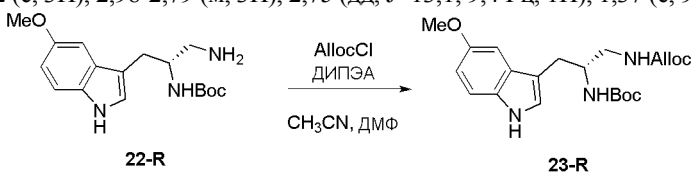


К раствору 21-R (2,0 г, 4,45 ммоль) в этаноле (133 мл, 30 мл/ммоль) добавляют моногидрат гидразина (21,6 мл, 445 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (CH₂Cl₂:CH₃OH, от 100:1 до 50:50) дает 22-R (1,15 г, 81%).

R_f=0,1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 8:2).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,75 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 3,95 (ддд, J=10,7, 8,7, 5,4 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,98-2,79 (м, 3H), 2,75 (дд, J=13,1, 9,4 Гц, 1H), 1,37 (с, 9H).

D)



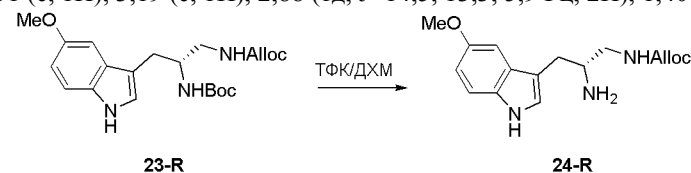
К раствору 22-R (1,1 г, 3,4 ммоль) в CH₃CN (34 мл, 10 мл/ммоль) и ДМФ (3,4 мл, 1 мл/ммоль) добавляют N, N-диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,7 ммоль) и аллилхлорформиат (3,7 мл, 34 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 19 ч. Смесь разбавляют EtOAc и добавляют NH₄Cl, и смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме.

Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (Гексан:EtOAc, от 100:1 до 1:100) с получением 23-R (0,95 г, 69%).

R_f=0,5 (Гексан:EtOAc, 1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,55 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,98-6,87 (м, 1H), 6,82 (дт, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 5,96-5,81 (м, 1H), 5,37-5,22 (м, 2H), 5,22-5,14 (м, 1H), 5,02-4,97 (м, 1H), 4,60-4,47 (м, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,31 (с, 1H), 3,19 (с, 1H), 2,88 (тд, J=14,5, 13,3, 5,9 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

E)



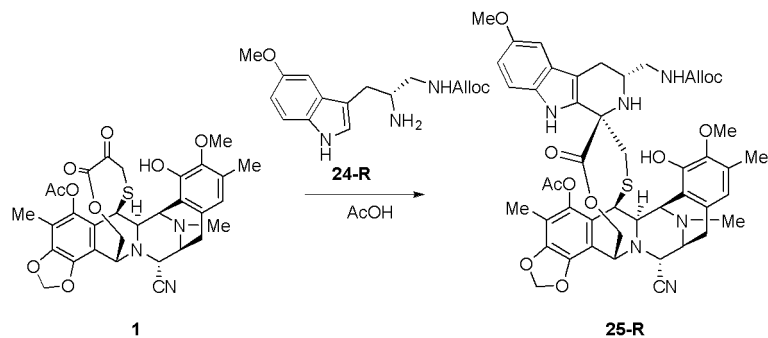
К раствору 23-R (0,94 г, 2,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (39 мл, 16,6 мл/ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту (19 мл, 8,3 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 1,5 ч, концентрируют в вакууме с получением 24-R (0,72 г, 100%).

R_f=0,1 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,27 (д, J=8,8, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,80 (ддд, J=8,8, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 5,95 (ддт, J=16,4, 10,8, 5,5 Гц, 1H), 5,32 (д, J=17,1 Гц, 1H), 5,20 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,60-4,53 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,59 (дт, J=11,4, 5,5 Гц, 1H), 3,47-3,30 (м, 2H), 3,13-2,94 (м, 2H).

Пример 14.

A)



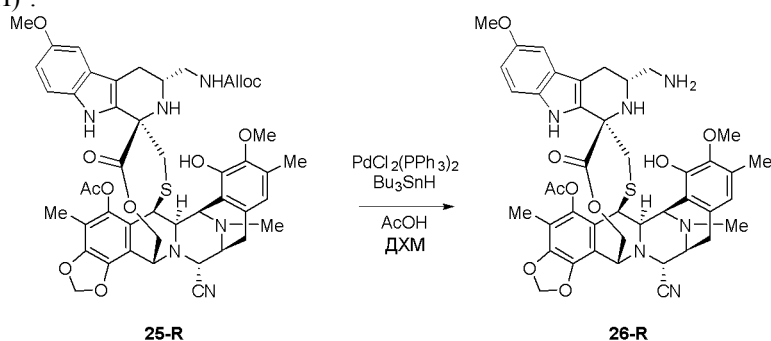
К раствору 1 (0,71 г, 1,14 ммоль) в уксусной кислоте (45 мл, 0,08 М) добавляют 24-R (0,54 г, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 7 ч, и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дает соединение 25-R (670 мг, 65%).

R_f=0,4 (Гексан: EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,52 (с, 1H), 7,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,83-6,73 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 6,23 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 6,02 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 6,05-5,89 (м, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,44-5,30 (м, 1H), 5,25 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,13-4,99 (м, 2H), 4,71-4,59 (м, 2H), 4,36 (с, 1H), 4,30-4,07 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,61-3,53 (м, 1H); 3,48-3,41 (м, 3H), 3,26 (дт, $J=13,3, 3,8$ Гц, 1H), 3,04-2,88 (м, 2H), 2,52 (дд, $J=14,9, 3,7$ Гц, 1H), 2,46-2,35 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,12-2,02 (м, 1H), 2,09 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 907,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В)



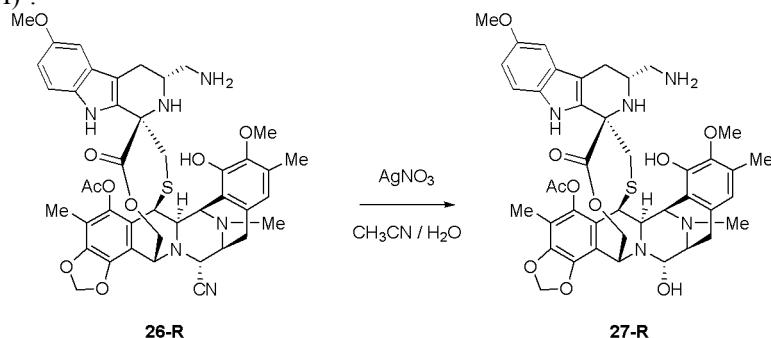
К раствору 25-R (745 мг, 0,82 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл, 18 мл/ммоль) добавляют дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (92 мг, 0,1 ммоль) и уксусную кислоту (0,47 мл, 8,2 ммоль). Гидрид трибутилолова (1,33 мл, 4,9 ммоль) добавляют при 0°C , реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,75 ч и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 100:1 до 1:100 и EtOAc: CH_3OH , от 100:1 до 1:100) дает 26-R (680 мг, >100%).

$R_f=0,25$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,57 (с, 1H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,85-6,72 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 6,21 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,05-4,97 (м, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,31-4,09 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,50-3,40 (м, 3H), 3,24 (дкв, $J=9,9, 5,3$ Гц, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,91-2,75 (м, 2H), 2,62 (дд, $J=14,8, 3,6$ Гц, 1H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 823,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

С)



К раствору 26-R (660 мг, 0,80 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 56 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (2,70 г, 16,0 ммоль). Через 16,5 ч при 23°C реакцию гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 : CH_3OH , от 99:1 до 85:15) с получением 27-R (271 мг, 42%).

$R_f=0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,46 (с, 1H), 7,16 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,72 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,20 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,15 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,52 (м, 2H), 4,17 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,07 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,55-3,43 (м, 2H), 3,32-3,20 (м, 2H), 3,01-2,82 (м, 4H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,30-2,19 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 171,7, 171,3, 153,8, 153,3, 148,0, 147,6, 145,4, 145,4, 143,1, 141,3, 140,7, 131,6, 131,4, 131,2, 129,3, 126,8, 121,6, 120,9, 118,3, 115,6, 112,2, 111,8, 101,8, 100,2, 81,7, 63,5, 63,1, 61,7, 58,0, 57,8, 56,1, 55,8, 55,0, 42,2, 42,1, 41,4, 41,0, 25,1, 23,8, 20,5, 16,0, 9,7.

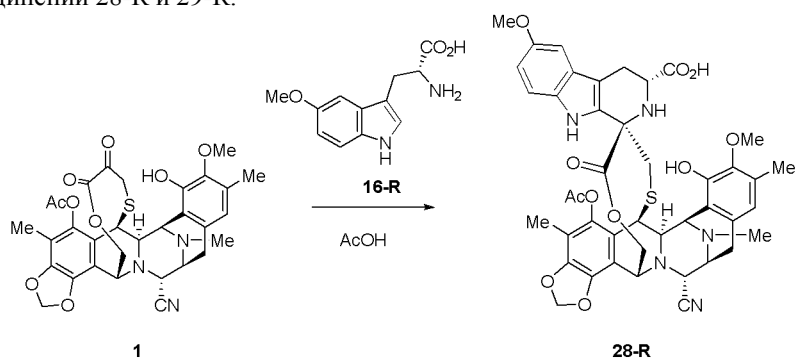
ИЭР-МС m/z : 796,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 796,3045 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Рассч. для $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ 796,3011).

Пример 16.

Синтез ссылочных соединений 28-R и 29-R.

A)



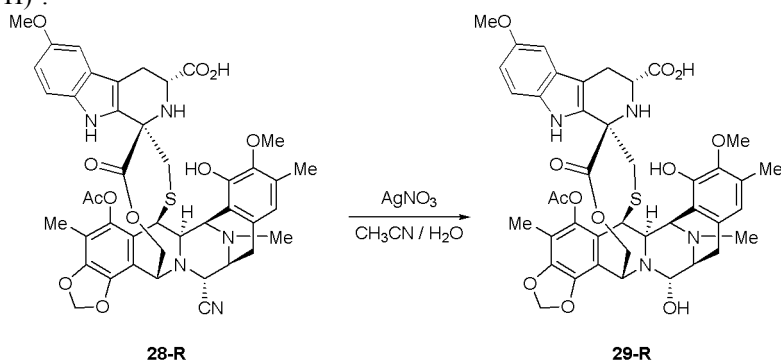
К раствору 1 (50 мг, 0,08 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл, 0,08 М) добавляют 16-R (66 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 6 ч, и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 80:20) дает соединение 28-R (50 мг, 75%).

$R_f=0,20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,63 (с, 1H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,21 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,00 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,27 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,22-4,04 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,48-3,40 (м, 2H), 3,00 (дд, $J=15,3$, 4,8 Гц, 1H), 2,92 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,71 (дд, $J=15,3$, 10,1 Гц, 1H), 2,46 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,21 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 838,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

B)



К раствору 28-R (50 мг, 0,06 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 4,2 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (304 мг, 1,80 ммоль). Через 3 ч при 23°C добавляют смесь 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 30 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ от 99:1 до 70:30) с получением 29-R (30 мг, 60%).

$R_f=0,15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

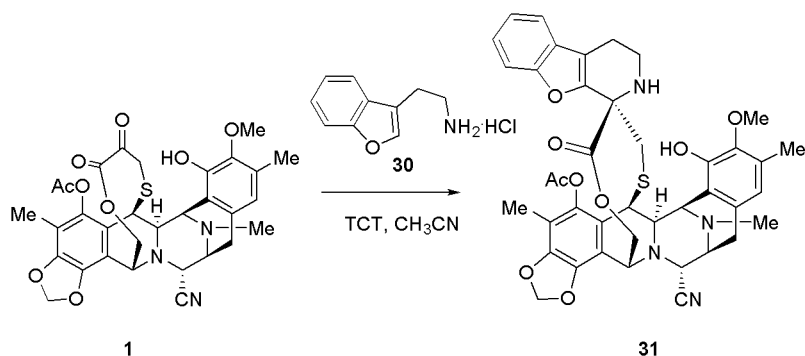
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,68 (с, 1H), 7,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,17 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,12 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,56-4,46 (м, 2H), 4,17 (с, 1H), 4,10 (дд, $J=9,9$, 4,9 Гц, 1H), 4,05 (дд, $J=11,4$, 2,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,51 (с, 1H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,23 (с, 1H), 3,00 (дд, $J=15,3$, 4,9 Гц, 1H), 2,90-2,77 (м, 2H), 2,71 (дд, $J=15,2$, 9,9 Гц, 1H), 2,48 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 175,6, 171,0, 168,7, 154,1, 147,3, 145,6, 143,1, 141,3, 140,8, 131,1, 130,4, 126,5, 121,9, 121,5, 121,3, 115,5, 112,9, 112,7, 112,0, 109,1, 101,9, 100,2, 81,5, 62,8, 61,7, 60,4, 57,9, 57,8, 56,0, 55,8, 54,8, 53,4, 42,5, 41,2, 40,3, 29,7, 24,6, 23,8, 20,5, 15,9, 9,8.

ИЭР-МС m/z : 811,6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$).

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 811,2687 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$] (Рассч. для $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ 811,2644).

Пример 17.

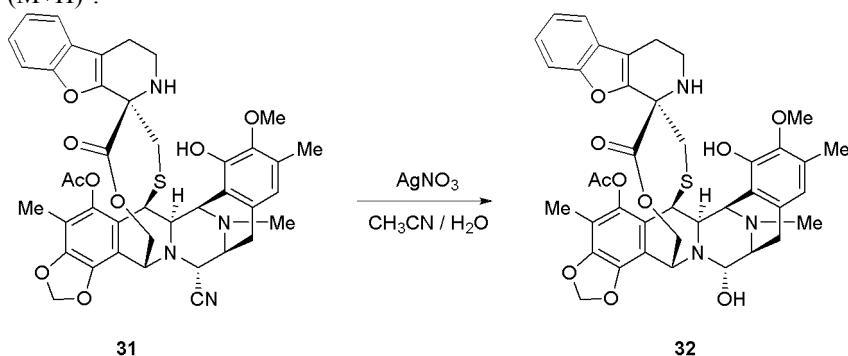
А)

К раствору соединения 1 (2,0 г, 3,21 ммоль) в ацетонитриле (200 мл, 0,01 М) добавляют гидрохлорид 2-бензофуран-3-ил-этиламина (30) (1,90 г, 9,65 ммоль, Sigma Aldrich) и цианурхлорид (ТСТ) (200 мг, 10%). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 24 ч и затем добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 9:1 до 1:9) дает соединение 31 (1,95 г, 79%).

$R_f = 0,5$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,38-7,36 (м, 2H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,20 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,05 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,33-4,24 (м, 2H), 4,23-4,16 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,06-2,78 (м, 5H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,21 (м, 3H), 2,08 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 765,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В)

К раствору соединения 31 (380 мг, 0,49 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 25 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (1,30 г, 7,45 ммоль). Через 5 ч при 23°C добавляют смесь 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) дает соединение 32 (175 мг, 47%).

$R_f = 0,40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

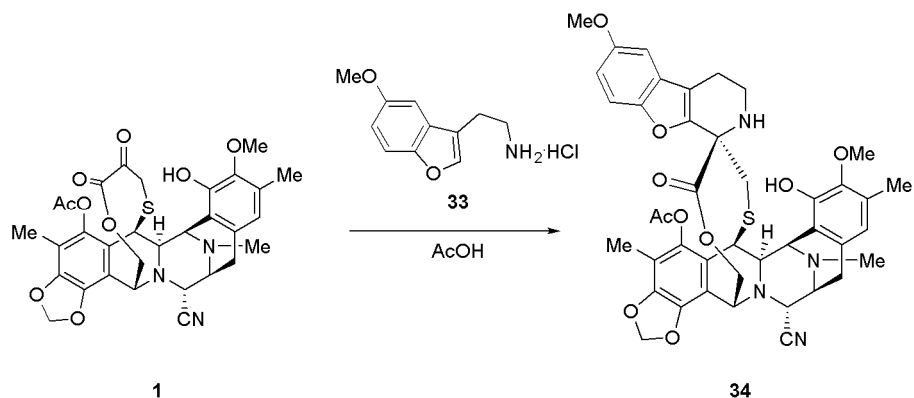
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,35 (ддд, $J=10,7, 7,6, 1,1$ Гц, 2H), 7,14 (дтд, $J=19,7, 7,3, 1,3$ Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,16 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,15 (дд, $J=11,5, 1,2$ Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,48 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,20-4,06 (м, 2H), 3,81 (с, 1H), 3,50 (д, $J=18,8$ Гц, 1H), 3,30 (ддд, $J=12,6, 7,9, 5,1$ Гц, 1H), 3,22 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 2,99 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 2,84 (дд, $J=19,2, 12,0$ Гц, 3H), 2,59-2,49 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,21-2,14 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 171,2, 168,7, 154,4, 150,0, 147,9, 145,5, 142,9, 140,9, 140,8, 131,3, 129,0, 127,7, 123,7, 122,2, 121,2, 120,8, 118,9, 118,3, 115,5, 113,5, 111,7, 101,7, 82,1, 62,7, 61,7, 60,3, 57,8, 57,4, 55,9, 55,0, 42,2, 41,3, 39,7, 38,2, 29,7, 23,7, 21,3, 20,6, 15,9, 9,7.

ИЭР-МС m/z : 738,6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$).

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 756,2654 [$\text{M}+\text{H}^+$] (Рассч. для $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ 756,2585).

Пример 18.

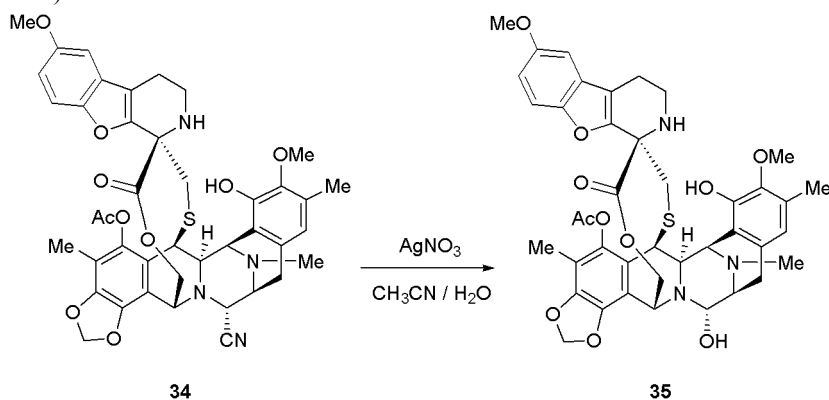
А)

К раствору 1 (500 мг, 0,80 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл, 0,08 М) добавляют гидрохлорид 2-(5-метоксibenзофуран-3-ил)этиламина (33) (Diverchim, ссыл: DW04590) (444 мг, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 6 дней, и затем уксусную кислоту выпаривают. Добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дает 34 (270 мг, 43%).

$R_f=0,3$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,25 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,18 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,03 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,03 (дд, $J=11,5, 1,3$ Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,26 (дд, $J=4,7, 1,5$ Гц, 1H), 4,23-4,16 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,46-3,43 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,24 (с, 1H), 3,03 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 2,91 (дд, $J=17,9, 9,2$ Гц, 1H), 2,87-2,72 (м, 2H), 2,53-2,47 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 795,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В)

К раствору 34 (345 мг, 0,43 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 30 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (2,20 г, 13,0 ммоль). Через 3 ч при 23°C добавляют смесь 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением 35 (175 мг, 51%).

$R_f=0,35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

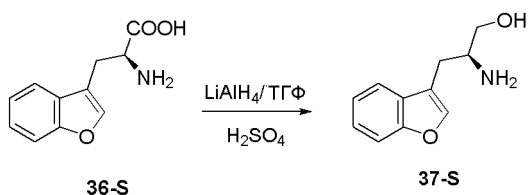
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,27 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,23 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,23 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,27-4,08 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,63 (д, $J=14,1$ Гц, 2H), 3,40-3,34 (м, 2H), 2,93-2,87 (м, 5H), 2,80 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 2,57-2,54 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 171,9, 170,6, 157,5, 147,0, 145,0, 142,3, 141,0, 132,2, 131,1, 129,1, 122,2, 120,9, 120,2, 116,3, 115,1, 114,0, 112,7, 111,4, 103,5, 102,7, 92,9, 62,0, 60,3, 59,8, 59,4, 56,5, 56,2, 56,0, 54,0, 43,8, 41,2, 40,7, 30,8, 30,3, 28,7, 24,5, 21,6, 20,6, 16,2, 9,6.

ИЭР-МС m/z : 768,6 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 768,2630 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Рассч. для $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ 768,2585).

Пример 19.

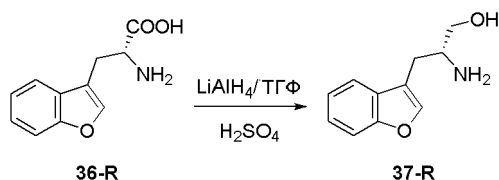


К раствору LiAlH_4 (148 мл, 1,0 М в ТГФ, 148 ммоль) при -40°C осторожно добавляют H_2SO_4 (7,14 мл, 72,9 ммоль) и суспензию (S)-2-амино-3-(бензофуран-3-ил)пропановой кислоты (36-S) (полученной, как описано в *Tetrahedron Asymmetry* 2008, 19, 500-511) (5,54 г, 26,9 ммоль) в ТГФ (85 мл, 0,003 М). Реакционную смесь оставляют выделять газ при 23°C , нагревают при 80°C в течение 3 ч и 18 ч при 23°C . Охлаждая при -21°C , реакционную смесь осторожно гасят NaOH 2N до щелочного pH. Добавляют EtOAc , и смесь фильтруют через Celite® и промывают CH_3OH . Неочищенный продукт концентрируют в вакууме с получением соединения 37-S (3,93 г, >100%).

$R_f=0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 4:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,67-7,62 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,34-7,18 (м, 2H), 3,69-3,48 (м, 1H), 3,44 (дд, $J=10,8, 6,6$ Гц, 1H), 3,18 (дтд, $J=7,4, 6,4, 4,6$ Гц, 1H), 2,88 (ддд, $J=14,4, 6,1, 1,0$ Гц, 1H), 2,68 (ддд, $J=14,4, 7,5, 0,9$ Гц, 1H).

Пример 20.



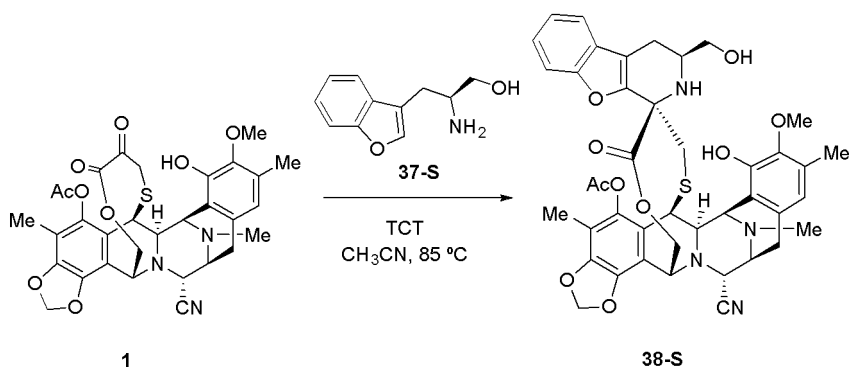
К раствору LiAlH_4 (118 мл, 1,0 М в ТГФ, 118 ммоль) при -40°C осторожно добавляют H_2SO_4 (3,1 мл, 57,8 ммоль) и суспензию (R)-2-амино-3-(бензофуран-3-ил)пропановой кислоты (36-R) (полученной, как описано в *Tetrahedron Asymmetry* 2008, 19, 500-511) (4,4 г, 21,4 ммоль) в ТГФ (67,4 мл, 0,003 М). Реакционную смесь оставляют выделять газ при 23°C , нагревают при 80°C в течение 3 ч и 18 ч при 23°C . Охлаждая при -21°C , реакционную смесь осторожно гасят NaOH 2N до щелочного pH. Добавляют EtOAc , и смесь фильтруют через Celite® и промывают CH_3OH . Неочищенный продукт концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15, кремнезёмовый амин) дает соединение 37-R (2,77 г, 68%).

$R_f=0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 4:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,63-7,52 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46-7,33 (м, 1H), 7,21 (дтд, $J=19,9, 7,3, 1,3$ Гц, 2H), 3,57 (дд, $J=10,7, 4,6$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=10,8, 6,6$ Гц, 1H), 3,15 (дтд, $J=7,6, 6,3, 4,6$ Гц, 1H), 2,84 (ддд, $J=14,4, 6,0, 1,0$ Гц, 1H), 2,64 (ддд, $J=14,4, 7,5, 0,9$ Гц, 1H).

Пример 21.

A)



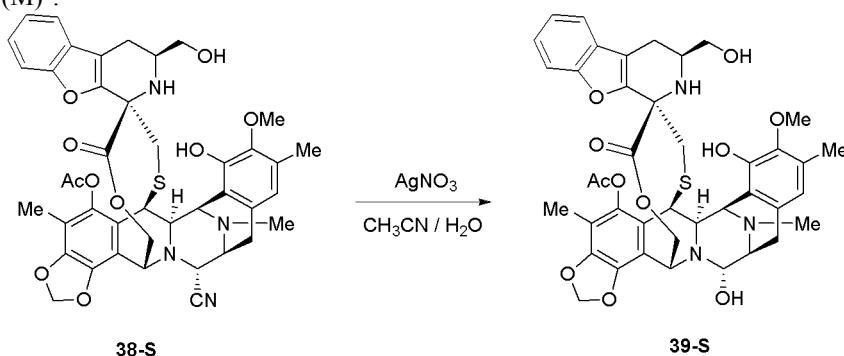
К раствору соединения 1 (850 мг, 1,36 ммоль) в CH_3CN (136 мл, 0,01 М) добавляют (S)-2-амино-3-(бензофуран-3-ил)пропан-1-ол (37-S) (1,30 г, 6,83 ммоль) и цианурхлорид (ТСТ) (170 мг, 20%). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 24 ч и затем добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 9:1 до 1:9) дает соединение 38-S (750 мг, 69%).

$R_f=0,25$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,39-7,33 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,20 (ддд, $J=8,3, 7,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,14 (тд, $J=7,4, 1,0$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,21 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,08 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,32-4,23 (м, 2H), 4,19 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,52-3,41 (м, 3H), 3,36-3,29 (м, 1H), 3,13 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,00-2,81 (м, 3H), 2,57 (дд, $J=15,7, 4,9$ Гц, 1H), 2,50 (д, $J=15,2$

Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,31-2,25 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,05 (с, 3H).
ИЭР-МС m/z: 795,2 (M)⁺.

В)



38-S

39-S

К раствору соединения 38-S (890 мг, 1,12 ммоль) в CH₃CN:H₂O (1,39:1, 75 мл, 0,015 М) добавляют AgNO₃ (4,70 г, 28,0 ммоль). Через 18 ч при 23°C добавляют смесь 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO₃, перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH₂Cl₂, перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (CH₂Cl₂:CH₃OH, от 99:1 до 85:15) дает соединение 39-S (500 мг, 57%).

R_f=0,30 (CH₂Cl₂:CH₃OH, 9:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,38-7,33 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,18 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,03 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,24-4,10 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,54 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,49 (д, J=2,3 Гц, 3H), 3,33 (т, J=10,1 Гц, 2H), 3,22 (с, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,84 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,62-2,53 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

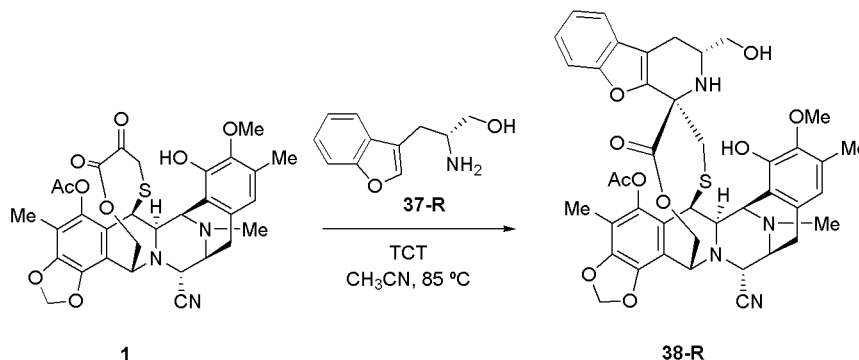
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 172,0, 170,7, 156,1, 150,6, 149,9, 147,1, 145,0, 142,4, 142,2, 132,0, 131,4, 128,7, 125,5, 123,8, 122,6, 121,6, 120,1, 116,5, 114,4, 112,3, 103,5, 92,6, 66,0, 65,1, 62,2, 60,4, 59,7, 56,6, 56,1, 54,8, 54,1, 51,6, 44,0, 41,3, 38,3, 30,8, 24,8, 20,6, 16,3, 9,6.

ИЭР-МС m/z: 768,2 (M-H₂O+H)⁺.

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z: 768,2652 [M-H₂O+H]⁺ (Рассч. для C₄₁H₄₂N₃O₁₀S 768,2585).

Пример 22.

А)



1

38-R

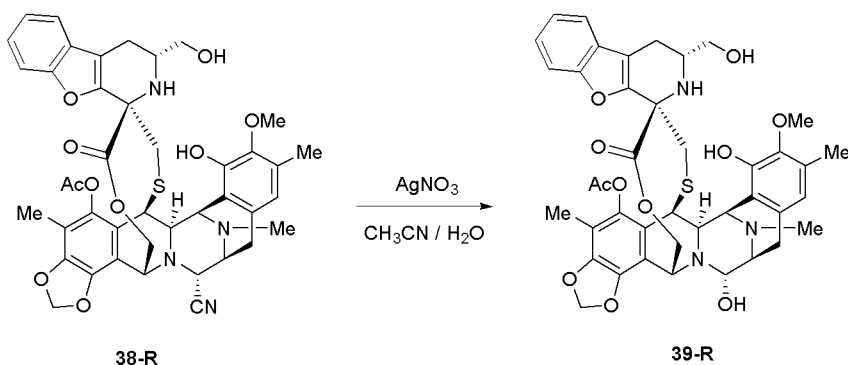
К раствору соединения 1 (100 мг, 0,16 ммоль) в CH₃CN (16 мл, 0,01 М) добавляют (R)-2-амино-3-(бензофуран-3-ил)пропан-1-ол (37-R) (307 мг, 1,6 ммоль) и цианурхлорид (ТСТ) (40 мг, 40%). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 44 ч и затем добавляют водный насыщенный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 9:1 до 1:9) дает соединение 38-R (95 мг, 75%).

R_f=0,3 (Гексан:EtOAc, 1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,42-7,27 (м, 2H), 7,28-7,09 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,20 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,05 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,00 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,31-4,16 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,79-3,76 (м, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,54-3,40 (м, 4H), 2,99-2,87 (м, 2H), 2,68 (д, J=15,0 Гц, 1H), 2,56-2,47 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z: 795,2 (M+H)⁺.

В)



К раствору соединения 38-R (95 мг, 0,11 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 11 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (601 мг, 3,58 ммоль). Через 18 ч при 23°C добавляют смесь 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением соединения 39-R (66 мг, 70%).

$R_f=0,3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,39-7,31 (м, 2H), 7,23-7,07 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 6,17 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,12 (дд, $J=11,3, 1,2$ Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,56-4,43 (м, 2H), 4,19-4,07 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,83-3,74 (м, 1H), 3,66-3,51 (м, 3H), 3,24 (с, 1H), 2,99-2,79 (м, 2H), 2,75-2,64 (м, 1H), 2,59-2,43 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

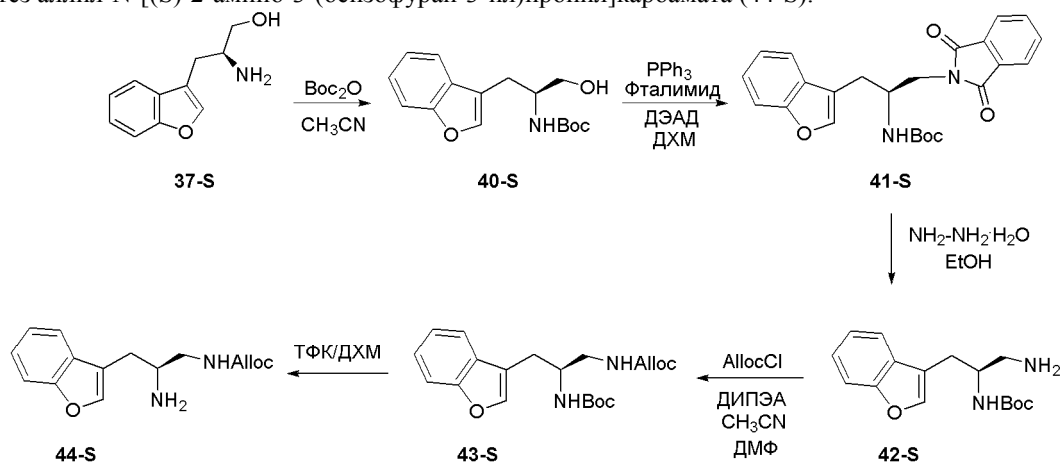
^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 170,5, 169,1, 154,9, 148,9, 148,5, 145,7, 143,6, 141,1, 140,8, 130,6, 129,9, 127,1, 124,1, 122,4, 122,4, 121,2, 120,3, 118,7, 118,2, 115,1, 113,6, 110,9, 102,1, 91,1, 65,0, 63,3, 60,2, 59,0, 58,4, 55,4, 54,5, 52,7, 52,3, 42,5, 38,7, 29,4, 23,5, 23,2, 19,1, 14,8, 8,3.

ИЭР-МС m/z : 768,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

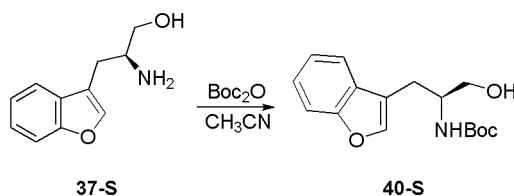
(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 767,2628 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Рассч. для $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ 768,2585).

Пример 23.

Синтез аллил-N-[(S)-2-амино-3-(бензофуран-3-ил)пропил]карбамата (44-S).



А)

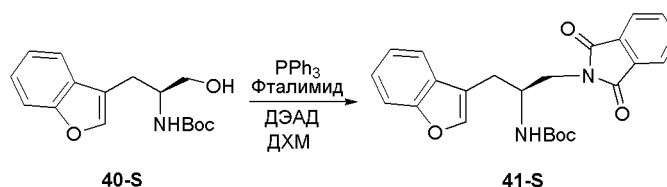


К раствору соединения 37-S (1,0 г, 5,22 ммоль) в CH_3CN (21 мл, 4 мл/ммоль) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (2,28 г, 10,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 2 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) дает соединение 40-S (0,5 г, 33%).

$R_f=0,7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,46 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,36-7,19 (м, 2H), 4,94 (с, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,71-3,56 (м, 2H), 2,93 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

В)

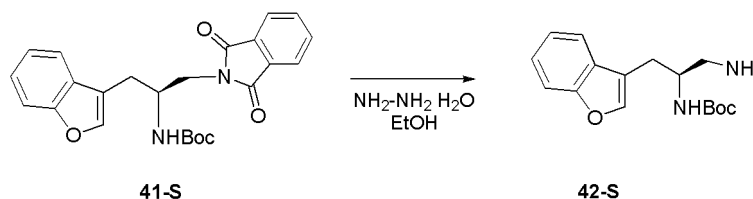


К раствору соединения 40-S (0,5 г, 1,71 ммоль) в CH_2Cl_2 (11 мл, 6 мл/ммоль) добавляют фталиимид (0,55 г, 3,77 ммоль), трифенилфосфин (0,99 г, 3,77 ммоль), и смесь охлаждают при 0°C . Добавляют раствор 40% диэтилазодикарбоксилата в CH_2Cl_2 (1,26 мл, 4,29 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 18 ч, концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (Гексан:EtOAc, от 99:1 до 40:60) дает соединение 41-S (0,68 г, 94%).

$R_f=0,8$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,89-7,79 (м, 2H), 7,83-7,62 (м, 2H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,33-7,20 (м, 2H), 4,83 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,39 (ддт, $J=12,1, 6,3, 2,9$ Гц, 1H), 3,88-3,70 (м, 2H), 2,96 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,24 (с, 9H).

С)

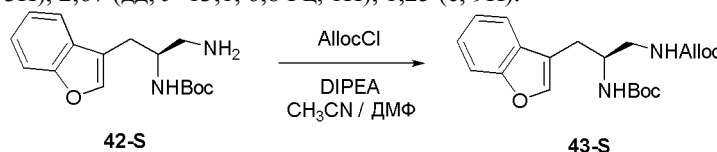


К раствору соединения 41-S (345 мг, 0,82 ммоль) в этаноле (25 мл, 30 мл/ммоль) добавляют моногидрат гидразина (3,6 мл, 73,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 100:1 до 50:50) дает соединение 42-S (233 мг, 98%).

$R_f=0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 8:2).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,62 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,33-7,18 (м, 2H), 4,85 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,91 (с, 1H), 2,91-2,76 (м, 3H), 2,67 (дд, $J=13,1, 6,8$ Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).

D)

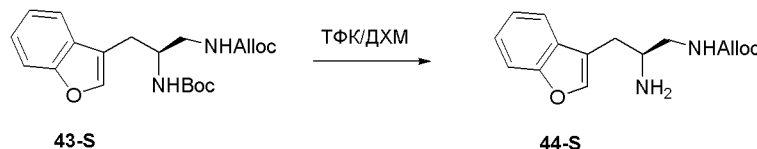


К раствору соединения 42-S (280 мг, 0,96 ммоль) в CH_3CN (10 мл, 10 мл/ммоль) и ДМФ (16 мл, 1 мл/ммоль) добавляют N, N-диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,77 ммоль) и аллилхлорформиат (1,02 мл, 9,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют EtOAc. и добавляют NH_4Cl , и смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (Гексан:EtOAc, от 100:1 до 1:100) с получением соединения 43-S (445 мг, >100%).

$R_f=0,5$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,60 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,34-7,20 (м, 2H), 5,90 (ддт, $J=16,4, 10,8, 5,6$ Гц, 1H), 5,32-5,17 (м, 2H), 4,93-4,86 (м, 1H), 4,56 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,40-3,21 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

E)



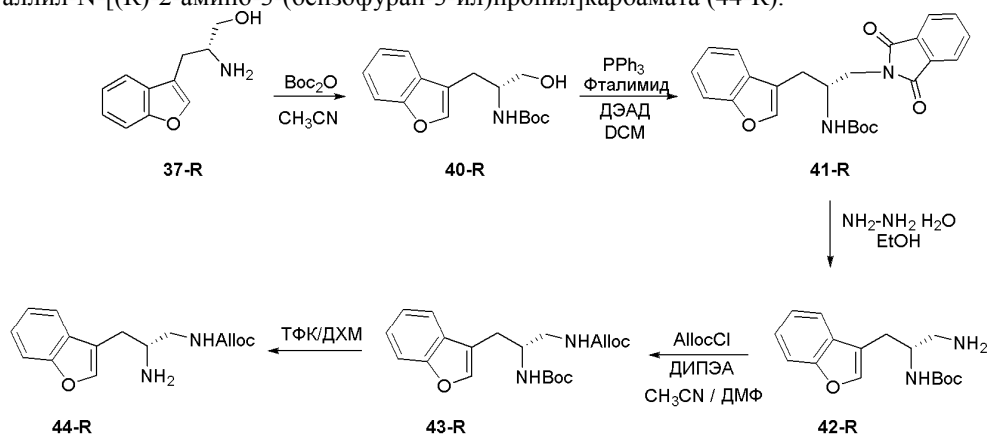
К раствору соединения 43-S (160 мг, 0,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл, 16,6 мл/ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту (4 мл, 8,3 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 1,5 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 100:1 до 50:50) дает соединение 44-S (175 мг, >100%).

$R_f=0,2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

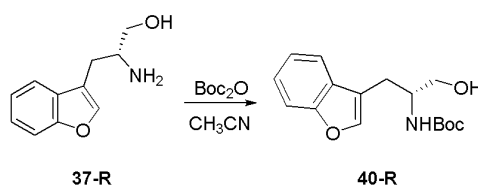
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,72 (с, 1H), 7,64 (дт, $J=8,4, 0,9$ Гц, 1H), 7,49 (дт, $J=8,4, 0,9$ Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 2H), 5,94 (ддт, $J=16,3, 10,7, 5,5$ Гц, 1H), 5,32 (дкв, $J=17,3, 1,7$ Гц, 1H), 5,19 (дкв, $J=10,6, 1,5$ Гц, 1H), 4,56 (дт, $J=5,7, 1,5$ Гц, 2H), 3,56 (квд, $J=7,0, 4,4$ Гц, 1H), 3,46-3,32 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 1H), 3,03 (дд, $J=14,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,91 (ддд, $J=14,8, 7,1, 0,9$ Гц, 1H).

Пример 24.

Синтез аллил-N-[(R)-2-амино-3-(бензофуран-3-ил)пропил]карбамата (44-R).



А)

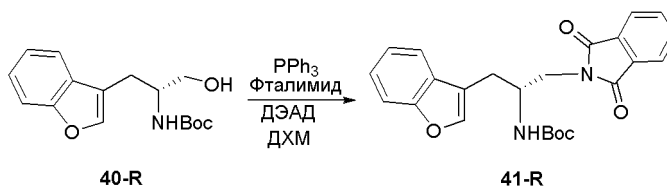


К раствору соединения 37-R (2,75 г, 14,4 ммоль) в CH_3CN (58 мл, 4 мл/ммоль) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (6,27 г, 28,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 2,5 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (CH_2Cl_2 : CH_3OH , от 99:1 до 85:15) дает соединение 40-R (3,7 г, 88%).

 $R_f=0,6$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,35-7,20 (м, 2H), 4,85 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,00 (шс, 1H), 3,69 (дд, $J=11,0$, 4,0 Гц, 1H), 3,62 (дд, $J=10,9$, 5,1 Гц, 1H), 2,94 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

В)

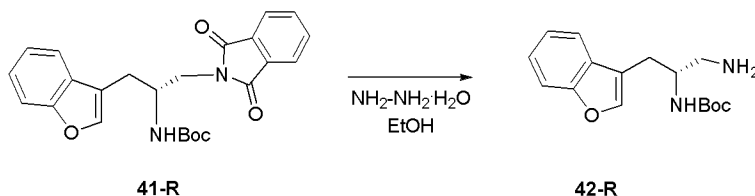


К раствору соединения 40-R (3,7 г, 12,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (76 мл, 6 мл/ммоль) добавляют фталиимид (4,1 г, 28 ммоль), трифенилфосфин (7,3 г, 28 ммоль), и смесь охлаждают при 0°C. Добавляют раствор 40% диэтилазодикарбоксилата в CH_2Cl_2 (9,4 мл, 31,7 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 16 ч, концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 : CH_3OH , от 99:1 до 85:15) с получением соединения 41-R (4,05 г, 76%).

 $R_f=0,8$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,67-7,68 (м, 4H), 7,61 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,46 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,27 (дтд, $J=17,2$, 7,3, 1,4 Гц, 2H), 4,84 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,46-4,30 (м, 1H), 3,89-3,66 (м, 2H), 2,97 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,24 (с, 9H).

С)

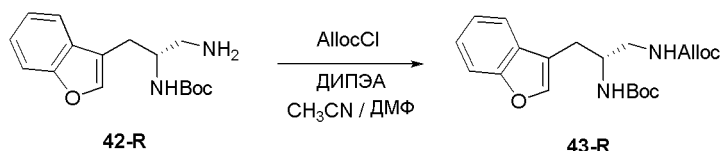


К раствору соединения 41-R (4,0 г, 9,5 ммоль) в этаноле (285 мл, 30 мл/ммоль) добавляют моногидрат гидразина (41,5 мл, 856 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (CH_2Cl_2 : CH_3OH , от 100:1 до 50:50) дает соединение 42-R (2,2 г, 80%).

 $R_f=0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 8:2).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,60 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,44 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,25 (дтд, $J=18,8$, 7,3, 1,3 Гц, 2H), 4,94 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,98-3,78 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 2H), 2,65 (дд, $J=13,1$, 7,0 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H).

D)

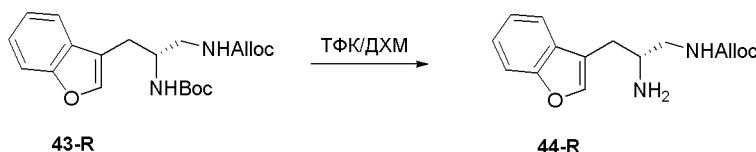


К раствору соединения 42-R (2,2 г, 7,6 ммоль) в CH_3CN (76 мл, 10 мл/ммоль) и ДМФ (7,6 мл, 1 мл/ммоль) добавляют N , N -диизопропилэтиламин (1,1 мл, 6,08 ммоль) и аллилхлорформиат (8,05 мл, 76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 7 ч. Смесь разбавляют EtOAc и добавляют NH_4Cl , и смесь экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (Гексан: EtOAc , от 100:1 до 1:100) с получением соединения 43-R (2,3 г, 81%).

$R_f=0,7$ (Гексан: EtOAc , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,60 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,34-7,20 (м, 2H), 5,90 (ддт, $J=17,3, 10,8, 5,6$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J=17,2$, 1H), 5,20 (д, $J=10,4$, 1H), 5,10 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,86 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,56 (д, $J=5,4$, 2H), 4,08-3,97 (м, 1H), 3,36 (дт, $J=10,7, 4,7$ Гц, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,87 (тд, $J=14,8, 6,5$ Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

E)



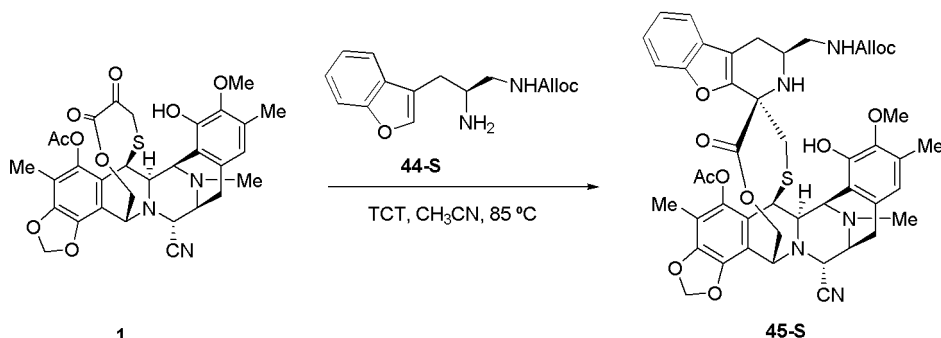
К раствору соединения 43-R (1,32 г, 3,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл, 16,6 мл/ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту (30 мл, 8,3 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 23°C в течение 1,5 ч, концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (CH_2Cl_2 : CH_3OH , от 100:1 до 50:50) дает соединение 44-R (0,90 г, 94%).

$R_f=0,2$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,75 (с, 1H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,39-7,24 (м, 2H), 5,95 (ддт, $J=16,3, 10,8, 5,5$ Гц, 1H), 5,32 (дд, $J=17,3, 1,8$ Гц, 1H), 5,24-5,16 (м, 1H), 4,57 (дт, $J=5,7, 1,5$ Гц, 2H), 3,68 (квд, $J=7,1, 4,2$ Гц, 1H), 3,48 (дд, $J=14,8, 4,2$ Гц, 1H), 3,42-3,30 (м, 1H), 3,14-2,95 (м, 2H).

Пример 25.

A)



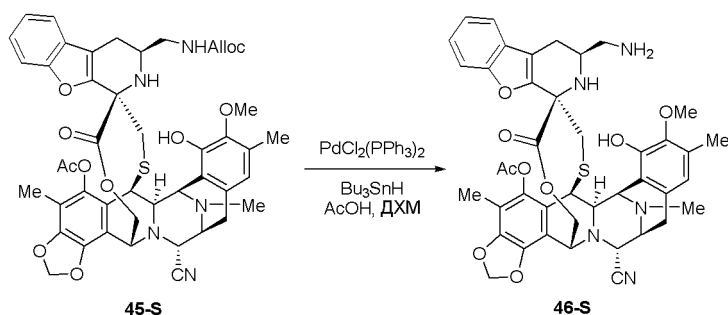
К раствору соединения 1 (750 мг, 1,2 ммоль) в CH_3CN (120 мл, 0,01 М) добавляют соединение 44-S (1370 мг, 6 ммоль) и цианурхлорид (ТСТ) (184 мг, 20%). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 23 ч и затем добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан: EtOAc , от 9:1 до 1:9) дает соединение 45-S (755 мг, 72%).

$R_f=0,36$ (Гексан: EtOAc , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,38-7,28 (м, 2H), 7,23-7,08 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,19 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,09-5,95 (м, 1H), 6,04 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,44-5,34 (м, 1H), 5,26 (дкв, $J=10,4, 1,3$ Гц, 1H), 5,08 (дд, $J=11,4, 1,1$ Гц, 1H), 4,70-4,63 (м, 2H), 4,56 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,31-4,18 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,24-3,15 (м, 1H), 3,00 (дт, $J=12,2, 6,0$ Гц, 2H), 2,95 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,60 (дд, $J=15,4, 4,5$ Гц, 2H), 2,44 (дд, $J=15,6, 5,2$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,12 (с, 1H), 2,04 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 878,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B)



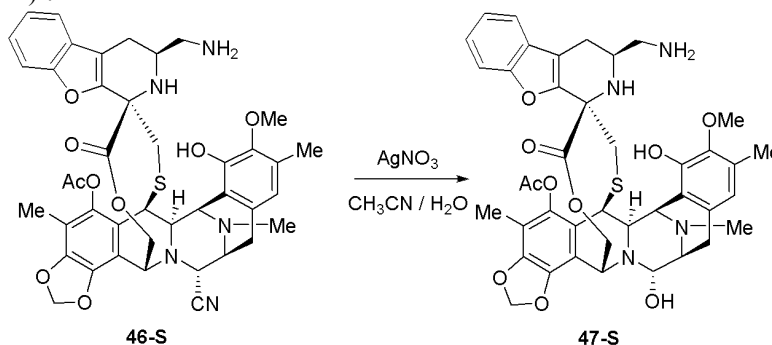
К раствору соединения 45-S (750 мг, 0,85 ммоль) в CH_2Cl_2 (15,3 мл, 18 мл/ммоль) добавляют дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (96 мг, 0,14 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл, 8,5 ммоль). Гидрид трибутилолова (1,4 мл, 5,1 ммоль) добавляют при 0°C , и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 100:1 до 1:100 и $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 100:1 до 1:100) дает соединение 46-S (430 мг, 64%).

$R_f=0,3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,37-7,29 (м, 2H), 7,22-7,11 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 6,21 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,07 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,29-4,23 (м, 2H), 4,14 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,50-3,47 (м, 2H), 3,38 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,95-2,71 (м, 4H), 2,68-2,52 (м, 2H), 2,51-2,38 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,17-2,08 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 794,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C)



К раствору соединения 46-S (550 мг, 0,7 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 49 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (2,4 г, 14 ммоль). Через 16 ч при 23°C реакцию гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением соединения 47-S (53 мг, 10%).

$R_f=0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,36 (д, 7,9 Гц, 1H), 7,33 (д, 7,4 Гц, 1H), 7,23 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,20 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 4,25 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,58 (с, 1H), 3,40-3,14 (м, 3H), 2,90 (т, $J=13,0$ Гц, 1H), 2,76 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,32-2,26 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

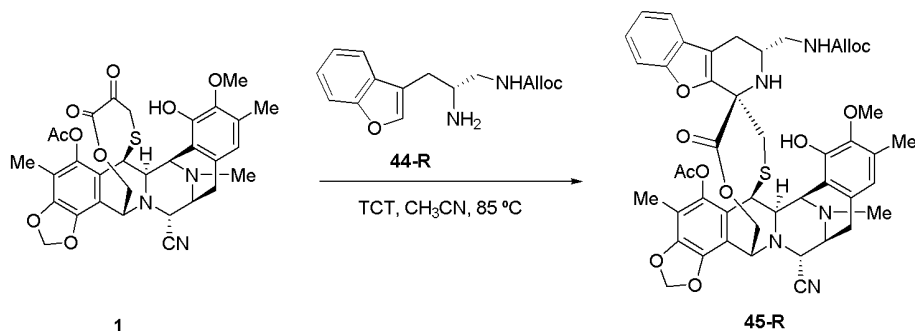
^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 170,5, 169,2, 154,6, 149,1, 148,7, 145,7, 143,5, 141,0, 140,9, 131,2, 129,6, 126,9, 124,4, 122,5, 121,4, 119,7, 118,7, 115,0, 112,7, 111,0, 110,7, 102,1, 91,2, 63,5, 61,2, 59,2, 58,5, 55,3, 54,7, 53,4, 52,7, 43,3, 42,5, 39,9, 36,9, 29,3, 24,1, 23,6, 19,1, 15,0, 8,2.

ИЭР-МС m/z : 767,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z : 767,2794 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ (Рассч. для $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ 767,2745).

Пример 26.

A)



1

45-R

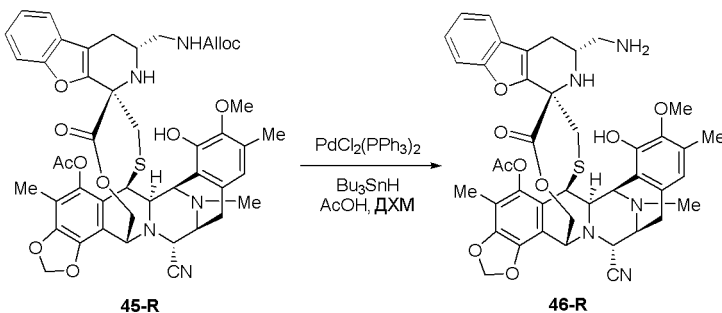
К раствору соединения 1 (621 мг, 1 ммоль) в CH_3CN (100 мл, 0,01 М) добавляют соединение 44-R (825 мг, 3 ммоль) и цианурхлорид (ТСТ) (248 мг, 40%). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 66 ч и затем добавляют водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 9:1 до 1:9) дает соединение 45-R (530 мг, 58%).

$R_f=0,4$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,42-7,28 (м, 2H), 7,23-7,08 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,20 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,01-5,92 (м, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,44-5,20 (м, 2H), 5,09 (с, 1H), 5,04-4,96 (м, 1H), 4,71-4,55 (м, 2H), 4,34 (с, 1H), 4,30-4,18 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,53 (дд, $J=10,2, 4,4$ Гц, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,03-2,87 (м, 2H), 2,67 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 2,47 (дд, $J=15,6, 3,7$ Гц, 1H), 2,40-2,32 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,19-2,12 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 878,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B)



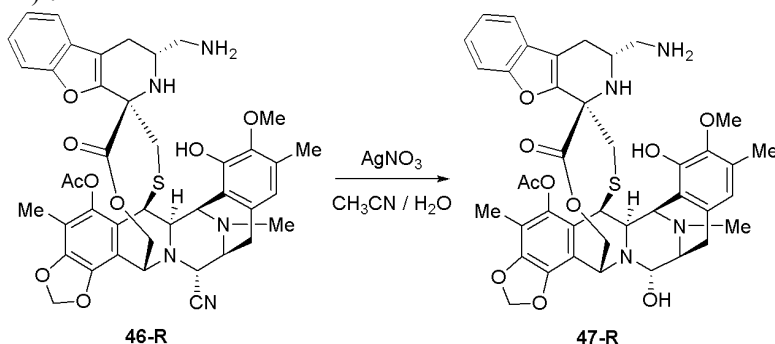
К раствору соединения 45-R (552 мг, 0,63 ммоль) в CH_2Cl_2 (11,3 мл, 18 мл/ммоль) добавляют дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (70,7 мг, 0,1 ммоль) и уксусную кислоту (0,36 мл, 6,3 ммоль). Гидрид трибутиллолова (1,02 мл, 3,8 ммоль) добавляют при 0°C , и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт разбавляют EtOAc, добавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 100:1 до 1:100 и EtOAc: CH_3OH , от 100:1 до 1:100) дает соединение 46-R (423 мг, 85%).

$R_f=0,3$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,45-7,28 (м, 2H), 7,23-7,08 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 6,19 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,27 (дд, $J=5,1, 1,7$ Гц, 1H), 4,22-4,16 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,49-3,39 (м, 2H), 3,31 (дкв, $J=9,8, 5,5, 4,5$ Гц, 2H), 2,95 (с, 1H), 2,83 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,74-2,51 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,32-2,21 (м, 2H), 2,26 (с, 3H); 2,16 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

ИЭР-МС m/z : 794,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C)



К раствору соединения 46-R (412 мг, 0,52 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 36 мл, 0,015 М) добавляют AgNO_3 (1,76 г, 10,4 ммоль). Через 22 ч при 23°C реакцию гасят смесью 1:1 насыщенных водных растворов NaCl и NaHCO_3 , перемешивают в течение 15 мин, разбавляют CH_2Cl_2 , перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 : CH_3OH , от 99:1 до 85:15) с получением соединения 47-R (175 мг, 43%).

$R_f=0,1$ (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,34 (дд, $J=11,1, 7,9$ Гц, 2H), 7,22-7,07 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 6,17 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,11 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,53-4,47 (м, 2H), 4,21-4,07 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,56 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,43 (с, 1H), 3,24 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 2,98-2,78 (м, 4H), 2,72-2,58 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 170,6, 169,1, 155,0, 148,8, 145,6, 143,7, 141,1, 140,8, 130,9, 129,7, 126,9, 124,2, 122,4, 121,1, 119,6, 118,9, 118,7, 115,0, 113,2, 112,5, 111,0, 102,1, 91,3, 63,3, 60,4, 59,0, 58,4, 55,3, 54,6, 52,6, 51,1, 44,9, 42,4, 39,8, 38,7, 29,4, 24,0, 23,2, 19,1, 15,0, 8,3.

ИЭР-МС m/z : 767,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(+)-HR-ИЭР-ВП-МС m/z: 767,2806 [M-H₂O+H]⁺ (Рассч. для C₄₁H₄₃N₄O₉S 767,2745).

Пример 27.

In vitro биоанализы для определения противоопухолевой активности.

Целью этого анализа является оценка in vitro цитостатической (способность задерживать или останавливать рост опухолевых клеток) или цитотоксической (способность убивать опухолевые клетки) активности тестируемых образцов.

Колонии клеток.

Наименование	№ ATCC	Вид	Ткань	Характеристики
A549	CCL-185	человек	легкое	карцинома легкого (НМКРЛ)
HT29	HTB-38	человек	толстая кишка	аденокарцинома прямой и ободочной кишки
MDA-MB-231	HTB-26	человек	молочная железа	аденокарцинома молочной железы
PSN1	CRM- CRL-3211	человек	поджелудочная железа	аденокарцинома поджелудочной железы
PC-3	CRL-1435	человек	простата	аденокарцинома простаты
22Rv1	CRL-2505	человек	простата	карцинома простаты

Оценка цитотоксической активности с применением колориметрических анализов SBR и МТТ.

Колориметрический анализ с применением реакции сульфородамина В (SRB) адаптируют для получения количественного измерения роста и жизнеспособности клеток (по методике, описанной у Skehan et al. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112). Другой колориметрический анализ, основанный на восстановлении бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ) до пурпурного формазана также применяют для оценки антипролиферативного действия (по методике, описанной у Mosmann et al. J. Immunol. Meth. 1983, 65, 55-63).

В этих формах анализов применяют 96-луночные микропланшеты для культивирования клеток по стандартам American National Standards Institute и Society for Laboratory Automation and Screening (ANSI SLAS 1-2004 (R₂012) 10/12/2011). Все колонии клеток, применяемые в этом исследовании, получают из American Type Culture Collection (ATCC) и получают из различных типов рака человека.

Клетки A549, HT29, MDA-MB-231 и PSN1 выдерживают в модифицированной по Дульбекко среде Игла (DMEM), а клетки PC-3 и 22Rv1 выдерживают в среде мемориального института Розуэлла Парка (RPMI). Во все колонии клеток добавляют 10% фетальную телячью сыворотку (ФТС), 2 мМ L-глутамин, 100 Ед/мл пенициллина и 100 Ед/мл стрептомицина при 37°C, 5% CO₂ и 98% влажности. Для экспериментов, клетки собирают из субконфлюэнтных культур с применением трипсинизации, и ресуспендируют в свежей среде до подсчета и помещения в планшеты.

Клетки A549, HT29, MDA-MB-231 и PSN1 высевают в 96-луночные титровальные микропланшеты в количестве 5000 клеток на лунку в аликвотах 150 мкл и оставляют присоединяться к поверхности планшета в течение 18 часов (в течение ночи) в не содержащей лекарственное средство среде. После этого фиксируют один контрольный (не обработанный) планшет для каждой колонии клеток (как описано ниже) и применяют для ссылочного значения в нулевое время. Затем культуральные планшеты обрабатывают тестируемыми соединениями (50 мкл аликвот 4× исходных растворов в полной культуральной среде плюс 4% ДМСО) с применением десяти 2/5 серийных разведений (концентрации от 10 до 0,003 мкг/мл) и трех повторов культур (1% конечная концентрация в ДМСО). Через 72 ч обработки противоопухолевое действие измеряют с применением методики SRB: кратко, клетки промывают дважды ФСБ, фиксируют в течение 15 мин в 1% растворе глутарового альдегида при комнатной температуре, промывают дважды в ФСБ и окрашивают в 0,4% растворе SRB в течение 30 мин при комнатной температуре. Клетки затем промывают несколько раз 1% раствором уксусной кислоты и сушат на воздухе при комнатной температуре. Затем SRB экстрагируют в 10 мМ основного раствора тризма и абсорбцию измеряют в автоматизированном спектрофотометрическом планшетном ридере при 490 нм.

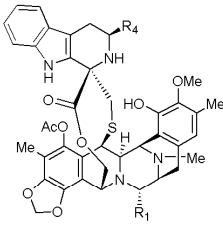
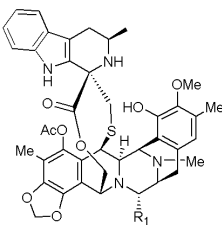
Количество клеток PC-3 и 22Rv1, подходящее для достижения конечной плотности клеток в анализе от 5000 до 15000 клеток на лунку, в зависимости от колонии клеток, высевают в 96-луночные планшеты, и оставляют выстаиваться в культуральной среде в течение 24 ч при 37°C под 5% CO₂ и 98% влажности. Затем соединения или ДМСО в культуральной среде добавляют для достижения конечного объема

200 мкл и предполагаемой концентрации соединения в интервале, покрывающем десять серийных 2/5 разведений, начиная с 0,1 мкг/мл в 1% (об./об.) ДМСО. В этот момент ряд "контрольных планшетов на начала отсчета", обработанных 1% (об./об.) ДМСО, обрабатывают МТТ как описано ниже. Оставшиеся планшеты инкубируют в течение 72 ч в указанных выше условиях окружающей среды. Затем 50 мкл 1 мг/мл раствора МТТ в культуральной среде добавляют в лунки и инкубируют в течение 6-8 часов при 37°C для образования кристаллов формазана. Затем культуральную среду удаляют, и 100 мкл чистого ДМСО добавляют в каждую лунку для растворения продукта формазана в окрашенный раствор, абсорбцию которого при 540 нм в конечном итоге измеряют в микропланшетном многоканальном ридере PolarStar Omega (BMG Labtech, Ortenberg, Germany).

Действие на рост и выживание клеток оценивают с применением алгоритма NCI (Boyd MR и Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104). Значения, полученные для культур в трех экземплярах, подбирают нелинейной регрессией на логистической кривой с четырьмя параметрами путем нелинейного регрессионного анализа. Рассчитывают три ссылочных параметра (согласно указанному выше алгоритму NCI) автоматической интерполяцией кривых, полученных таким подбором: GI₅₀=концентрация соединения, которая дает 50% ингибирование роста клеток, по сравнению с контрольными культурами; TGI=полное ингибирование роста клеток (цитостатическое действие), по сравнению с контрольными культурами, и LC₅₀=концентрация соединения, которая дает 50% чистый цитотоксический эффект уничтожения клеток).

В табл. 1-7 показаны данные биологической активности соединений в соответствии с данным изобретением вместе с биологической активностью ссылочных соединений. В табл. 8-9 представлены данные биологической активности некоторых соединений в соответствии с данным изобретением по сравнению с их аналогами с группой карбоновой кислоты. Соединения А, В, Е, F, ET-736, PM01183, 14-S, 15-S, 28-S, 28-R, 29-S и 29-R не являются частью данного изобретения.

Таблица 1

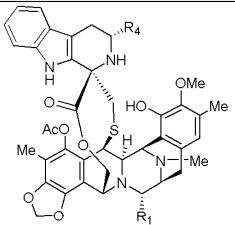
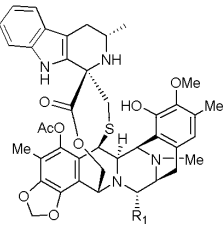
Биологическое действие (моль)													
Соединение						Ссылочное соединение							
 <p> 3-S R₁=CN, R₄=-CH₂OH 3a-S R₁=CN, R₄=-CH₂OAc 10-S R₁=CN, R₄=-CH₂NHAlloc 11-S R₁=CN, R₄=-CH₂NH₂ 4-S R₁=OH, R₄=-CH₂OH 4a-S R₁=OH, R₄=-CH₂OAc 12-S R₁=OH, R₄=-CH₂NH₂ 13-S R₁=OH, R₄=-CH₂NHAlloc </p>						 <p> A R₁=CN C R₁=OH </p>							
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	PC-3	22Rv1			A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	3-S	4,03E-10	2,77E-10	4,91E-10	9,95E-10			A	8,36E-09	7,71E-09	7,07E-09	1,29E-08	
TG		6,17E-10	>1,26E-	5,29E-	1,64E-				8,87E-	8,36E-	9,38E-	1,54E-	

I			07	10	09				09	09	09	08
LC		>1,26E-	>1,26E-	6,17E-	>1,26E-				>1,29E-	>1,29E-	1,41E-	1,93E-
50		07	07	10	-07				07	E-07	08	08
GLs		3,11E-09	2,99E-09	2,87E-	2,15E-							
0				09	09							
TG	3a-	3,23E-09	3,23E-09	3,59E-	3,59E-							
I	S			09	09							
LC		>1,20E-	>1,20E-	4,90E-	1,20E-							
50		07	07	09	08							
GLs		2,05E-08	1,14E-08	4,79E-	7,64E-							
0				09	09							
TG	10-	3,08E-08	1,25E-08	8,44E-	1,25E-							
I	S			09	-08							
LC		7,53E-08	>1,14E-	1,60E-	2,39E-							
50			06	08	08							
GLs		8,45E-09	3,41E-09	2,27E-	3,28E-							
0				09	09							
TG	11-	2,65E-08	>1,26E-	3,41E-	4,54E-							
I	S		07	09	09							
LC		>1,26E-	>1,26E-	6,43E-	8,07E-							
50		07	07	09	09							
GLs		1,27E-09	1,27E-09	1,22E-	1,78E-	8,08E-	3,58E-		2,73E-	2,08E-	2,60E-	3,64E-
0				09	09	10	10		08	08	08	08
TG	4-S	1,40E-09	1,40E-09	2,55E-	2,29E-			C	6,63E-	2,34E-	5,46E-	4,42E-
I				09	09				08	08	08	08
LC		>1,27E-	>1,27E-	6,50E-	3,44E-				>1,30E-	>1,30E-	>1,30E-	6,50E-
50		07	07	09	09				07	E-07	E-07	08
GLs		3,99E-09	3,14E-09	3,39E-	3,02E-							
0				09	09							
TG	4a-	6,17E-09	3,39E-09	5,44E-	3,27E-							
I	S			09	09							
LC		>1,21E-	>1,21E-	1,00E-	3,51E-							
50		07	07	08	09							
GLs	12-	2,04E-08	4,85E-09	5,23E-	3,44E-							
0												

0	S			09	09		
TG	I	5,61E-08	8,42E-09	8,42E-09	5,49E-09		
LC		>1,28E-07	>1,28E-07	1,53E-08	1,21E-08		
50				08	08		
GI ₅₀		1,15E-08	1,15E-08	1,15E-08	1,96E-08		
TG	13-I	1,61E-08	1,27E-08	1,27E-08	2,88E-08		
LC	50	2,42E-08	>1,15E-06	1,38E-08	4,61E-08		

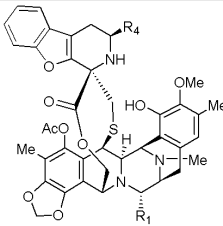
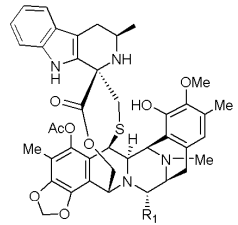
Таблица 2

Биологическое действие (моль)

Соединение					Ссылочное соединение					
 <p> 3-R R₁=CN, R₄=-CH₂OH 10-R R₁=CN, R₄=-CH₂NHAlloc 11-R R₁=CN, R₄=-CH₂NH₂ 4-R R₁=OH, R₄=-CH₂OH 12-R R₁=OH, R₄=-CH₂NH₂ 13-R R₁=OH, R₄=-CH₂NHAlloc </p>					 <p> B R₁=CN D R₁=OH </p>					
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	
GI ₅₀	4,03E-10	2,77E-10	2,77E-10	3,90E-10	B	2,06E-08	8,48E-09	9,00E-09	1,93E-08	
TG	3-R	5,79E-10	>1,26E-07	5,04E-10		6,05E-10	2,19E-08	9,13E-09	1,67E-08	2,06E-08
LC	50	>1,26E-07	>1,26E-07	1,25E-09		>1,26E-07	>1,29E-07	>1,29E-07	3,47E-08	2,31E-08
GI ₅₀	10-R	3,76E-09	3,08E-09	2,85E-09	2,62E-09					

TG I		5,93E-09	>1,14E-07	4,33E-09	3,88E-09					
LC 50		>1,14E-07	>1,14E-07	7,18E-09	6,61E-09					
GI₅₀		1,77E-09	1,39E-09	1,01E-09	1,39E-09					
TG I	11-R	4,54E-09	>1,26E-07	1,51E-09	1,89E-09					
LC 50		>1,26E-07	>1,26E-07	2,65E-09	>1,26E-07					
GI₅₀		1,27E-09	1,26E-09	1,27E-09	4,59E-10	1,25E-08	1,03E-08	9,88E-09	2,08E-08	
TG I	4-R	1,40E-09	1,40E-09	1,40E-09	8,54E-10	D	2,86E-08	2,34E-08	1,95E-08	2,21E-08
LC 50		> 1,27E-07	>1,27E-07	1,53E-09	2,55E-09		>1,30E-07	>1,30E-07	5,33E-08	2,47E-08
GI₅₀		1,40E-09	5,74E-10	3,19E-10	4,98E-10					
TG I	12-R	2,93E-09	1,10E-09	6,76E-10	1,22E-09					
LC 50		1,22E-08	2,93E-09	1,40E-09	>1,28E-07					
GI₅₀		7,26E-09	6,91E-09	4,95E-09	2,88E-09					
TG I	13-R	7,72E-09	7,60E-09	7,95E-09	3,11E-09					
LC 50		>1,15E-07	>1,15E-07	1,38E-08	3,46E-09					

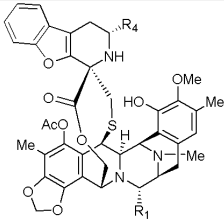
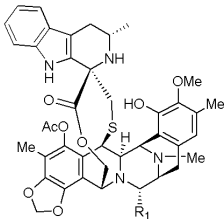
Биологическое действие (моль)

		Соединение						Ссылочное соединение			
		 <p> 38-S R₁=CN, R₄=-CH₂OH 45-S R₁=CN, R₄=-CH₂NHAlloc 46-S R₁=CN, R₄=-CH₂NH₂ 39-S R₁=OH, R₄=-CH₂OH 47-S R₁=OH, R₄=-CH₂NH₂ </p>						 <p> A R₁=CN C R₁=OH </p>			
		A549	HT29	MDA- MB- 231	PSN1	PC-3	22Rv1	A549	HT29	MDA- MB- 231	PSN1
GI₅₀		8,05E-09	4,53E-09	2,52E-09	5,03E-09			8,36E-09	7,71E-09	7,07E-09	1,29E-08
TGI	38-S	8,55E-09	7,05E-09	4,28E-09	8,18E-09			A 8,87E-09	8,36E-09	9,38E-09	1,54E-08
LC₅₀		9,44E-09	>1,26E-07	7,80E-09	1,51E-08			>1,29E-07	>1,29E-07	1,41E-08	1,93E-08
GI₅₀		1,82E-08	1,82E-08	1,71E-08	1,94E-08						
TGI	45-S	1,94E-08	1,94E-08	2,16E-08	2,62E-08						
LC₅₀		2,16E-08	>1,14E-07	2,96E-08	3,64E-08						
GI₅₀		8,19E-09	2,77E-09	3,65E-09	3,15E-09						
TGI	46-S	2,14E-08	6,17E-09	6,80E-09	4,79E-09						
LC₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	1,26E-08	9,20E-09						
GI₅₀	39-S	4,84E-09	3,94E-09	3,44E-09	8,02E-09	2,78E-09	4,81E-10	C 2,73E-08	2,08E-08	2,60E-08	3,64E-08
TGI		8,27E-09	6,74E-09	7,13E-09	1,02E-08			6,63E-09	2,34E-09	5,46E-09	4,42E-09

		09	09	09	08				08	08	08	08
LC₅₀		1,65E-08	>1,27E-07	1,78E-08	1,27E-08				>1,30E-07	>1,30E-07	>1,30E-07	6,50E-08
GI₅₀		1,40E-08	4,33E-09	6,24E-09	5,99E-09							
TGI	47-S	2,80E-08	6,75E-09	9,68E-09	8,54E-09							
LC₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	1,66E-08	1,27E-08							

Таблица 4

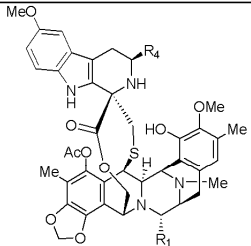
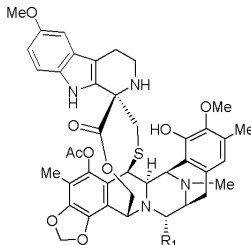
Биологическое действие (моль)

		Соединение				Ссылочное соединение			
		 <p>38-R R₁=CN, R₄=-CH₂OH 45-R R₁=CN, R₄=-CH₂NHAlloc 46-R R₁=CN, R₄=-CH₂NH₂ 39-R R₁=OH, R₄=-CH₂OH 47-R R₁=OH, R₄=-CH₂NH₂</p>				 <p>B R₁=CN D R₁=OH</p>			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀		6,54E-10	5,41E-10	4,53E-10	6,54E-10	2,06E-08	8,48E-09	9,00E-09	1,93E-08
TGI	38-R	1,04E-09	5,91E-10	8,43E-10	9,94E-10	B 2,19E-08	9,13E-09	1,67E-08	2,06E-08
LC₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	2,01E-09	1,76E-09	>1,29E-07	>1,29E-07	3,47E-08	2,31E-08
GI₅₀		1,82E-08	1,25E-08	9,57E-09	1,06E-08				
TGI	45-R	1,94E-08	2,28E-08	1,94E-08	1,94E-08				

LC ₅₀		2,39E-08	>1,14E-07	4,33E-08	3,76E-08				
GI ₅₀		1,51E-09	1,21E-09	1,23E-09	9,95E-10				
TGI	46-R	2,77E-09	1,39E-09	1,39E-09	1,51E-09				
LC ₅₀		>1,26E-07	>1,26E-07	1,51E-09	2,65E-09				
GI ₅₀		2,67E-10	2,93E-10	2,04E-10	3,65E-10		1,25E-08	1,03E-08	9,88E-09
TGI	39-R	4,33E-10	6,24E-10	5,98E-10	5,73E-10	D	2,86E-08	2,34E-08	1,95E-08
LC ₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	2,80E-09	1,06E-09		>1,30E-07	>1,30E-07	5,33E-08
GI ₅₀		2,04E-09	8,03E-10	5,99E-10	1,40E-09				2,08E-08
TGI	47-R	3,82E-09	1,40E-09	1,17E-09	2,04E-09				2,21E-08
LC ₅₀		1,40E-08	>1,27E-07	2,55E-09	3,31E-09				2,47E-08

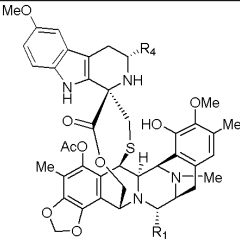
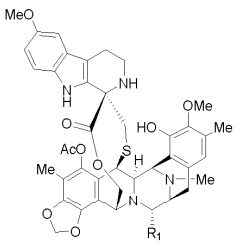
Таблица 5

Биологическое действие (моль)

Соединение					Ссылочное соединение				
 <p> 18-S R₁=CN, R₄=-CH₂OH 25-S R₁=CN, R₄=-CH₂NHAlloc 26-S R₁=CN, R₄=-CH₂NH₂ 19-S R₁=OH, R₄=-CH₂OH 27-S R₁=OH, R₄=-CH₂NH₂ </p>					 <p> E R₁=CN PM01183 R₁=OH </p>				
A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	

GI₅₀		1,70E-09	1,21E-09	1,21E-09	9,59E-10		3,28E-09	3,15E-09	2,27E-09	2,77E-09
TGI	18-S	3,03E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09	E	3,40E-09	3,40E-09	3,78E-09	4,53E-09
LC₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,58E-09	>1,21E-07		4,41E-09	>1,26E-07	7,43E-09	8,94E-09
GI₅₀		7,17E-09	7,17E-09	5,84E-09	6,84E-09					
TGI	25-S	7,61E-09	7,72E-09	9,04E-09	9,26E-09					
LC₅₀		>1,10E-07	>1,10E-07	1,54E-08	1,43E-08					
GI₅₀		1,12E-08	2,79E-09	1,34E-09	3,04E-09					
TGI	26-S	2,19E-08	3,16E-09	1,94E-09	3,28E-09					
LC₅₀		>1,22E-07	>1,22E-07	3,89E-09	3,52E-09					
GI₅₀		3,07E-09	1,35E-09	1,96E-09	2,95E-09		3,31E-09	1,91E-09	2,29E-09	3,19E-09
TGI	19-S	3,31E-09	1,60E-09	3,31E-09	3,19E-09	PM01183	3,57E-09	4,46E-09	3,95E-09	3,95E-09
LC₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	1,10E-08	>1,23E-07		>1,27E-07	>1,27E-07	1,02E-08	5,73E-09
GI₅₀		6,02E-09	1,23E-09	1,19E-09	1,97E-09					
TGI	27-S	1,12E-08	1,35E-09	1,23E-09	2,83E-09					
LC₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	1,35E-09	4,55E-09					

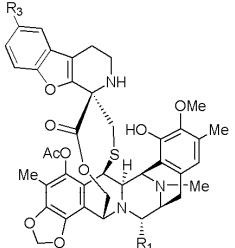
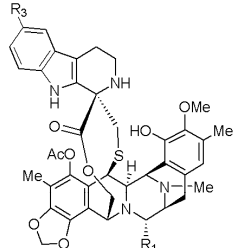
Биологическое действие (моль)

		Соединение				Ссылочное соединение			
		 <p> 18-R R₁=CN, R₄=-CH₂OH 25-R R₁=CN, R₄=-CH₂NHAlloc 26-R R₁=CN, R₄=-CH₂NH₂ 19-R R₁=OH, R₄=-CH₂OH 27-R R₁=OH, R₄=-CH₂NH₂ </p>				 <p> E R₁=CN PM01183 R₁=OH </p>			
		A549	HT29	MDA- MB-231	PSN1	A549	HT29	MDA- MB-231	PSN1
GI ₅₀	18-R	1,21E-09	1,21E-09	1,21E-09	5,70E-10	3,28E-09	3,15E-09	2,27E-09	2,77E-09
TG	18-R	1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,06E-09	3,40E-09	3,40E-09	3,78E-09	4,53E-09
LC ₅₀	18-R	>1,21E-07	>1,21E-07	1,46E-09	>1,21E-07	4,41E-09	>1,26E-07	7,43E-09	8,94E-09
GI ₅₀	25-R	1,32E-09	1,54E-09	1,21E-09	1,21E-09				
TG	25-R	2,43E-09	2,76E-09	2,54E-09	2,32E-09				
LC ₅₀	25-R	9,92E-09	>1,10E-07	8,38E-09	6,73E-09				
GI ₅₀	26-R	1,94E-09	7,29E-10	1,17E-09	9,72E-10				
TG	26-R	3,40E-09	1,58E-09	1,22E-09	1,70E-09				
LC ₅₀	26-R	>1,22E-07	>1,22E-07	1,46E-09	3,52E-09				
GI ₅₀	19-R	1,47E-09	1,72E-09	1,23E-09	1,23E-09	3,31E-09	1,91E-09	2,29E-09	3,19E-09
TG	19-R	3,56E-09	1,72E-09	1,35E-09	1,35E-09	3,57E-09	4,46E-09	3,95E-09	3,95E-09

LC ₅₀	>1,23E-07	>1,23E-07	>1,23E-07	1,47E-09	>1,27E-07	>1,27E-07	1,02E-08	5,73E-09
GI ₅₀	2,09E-09	5,04E-10	3,07E-10	6,39E-10				
TGI ₁₀	3,93E-09	5,53E-10	5,41E-10	1,17E-09				
LC ₅₀	1,01E-08	>1,23E-07	8,60E-10	2,46E-09				

Таблица 7

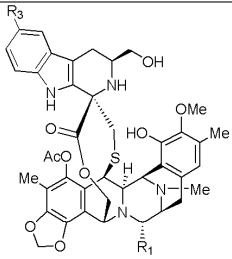
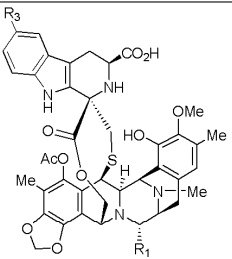
Биологическое действие (моль)

		Соединение				Ссылочное соединение			
		 31 R ₁ =CN, R ₃ =H 32 R ₁ =OH, R ₃ =H 34 R ₁ =CN, R ₃ =OMe 35 R ₁ =OH, R ₃ =OMe				 F R ₁ =CN, R ₃ =H ET-736 R ₁ =OH, R ₃ =H E R ₁ =CN, R ₃ =OMe PM01183 R ₁ =OH, R ₃ =OMe			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀		1,96E-08	1,05E-08	8,89E-09	6,80E-09	3,80E-08	2,09E-08	1,96E-08	3,27E-08
TGI ₁₀	31	2,09E-08	1,57E-08	1,70E-08	1,57E-08	F 7,20E-08	2,36E-08	3,40E-08	6,02E-08
LC ₅₀		2,35E-08	>1,31E-07	3,53E-08	4,31E-08	>1,31E-07	>1,31E-07	7,33E-08	1,07E-07
GI ₅₀		6,88E-09	6,88E-09	4,76E-09	6,09E-09	2,25E-08	2,12E-08	2,12E-08	3,97E-08
TGI ₁₀	32	>1,32E-08	>1,32E-08	1,05E-08	8,34E-09	ET-736 4,77E-08	2,25E-08	2,52E-08	5,96E-08
LC ₅₀		>1,32E-08	>1,32E-08	>1,32E-08	1,20E-08	>1,32E-07	>1,32E-07	4,77E-08	1,02E-07
GI ₅₀	34	5,91E-08	5,41E-08	4,53E-08	5,41E-08	E 3,28E-09	3,15E-09	2,27E-08	2,77E-08

0								09	09	
TG I		8,05E-08	8,55E-08	7,67E-08	5,91E-08		3,40E-09	3,40E-09	3,78E-09	4,53E-09
LC 50		>1,26E-07	1,25E-07	1,12E-07	>1,26E-07		4,41E-09	>1,26E-07	7,43E-09	8,94E-09
GI ₅₀		8,14E-09	7,89E-09	4,58E-09	6,24E-09		3,31E-09	1,91E-09	2,29E-09	3,19E-09
TG I	35	8,78E-09	8,65E-09	8,27E-09	9,03E-09	PM011 83	3,57E-09	4,46E-09	3,95E-09	3,95E-09
LC 50		>1,27E-07	>1,27E-07	1,65E-08	1,40E-08		>1,27E-07	>1,27E-07	1,02E-08	5,73E-09

Таблица 8

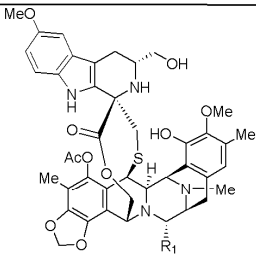
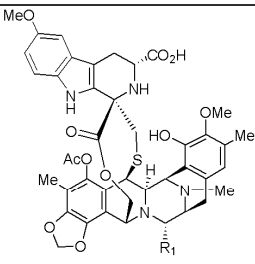
Биологическое действие (моль)

Соединение		Ссылочное соединение							
 <p>3-S R₁=CN, R₃=H 4-S R₁=OH, R₃=H 18-S R₁=CN, R₃=OMe 19-S R₁=OH, R₃=OMe</p>		 <p>14-S R₁=CN, R₃=H 15-S R₁=OH, R₃=H 28-S R₁=CN, R₃=OMe 29-S R₁=OH, R₃=OMe</p>							
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	4,03E-10	2,77E-10	4,91E-10	9,95E-10		>1,24E-07	1,21E-07	5,45E-08	>1,24E-07
TG I	3-S 6,17E-10	>1,26E-07	5,29E-10	1,64E-09	14-S S	>1,24E-07	>1,24E-07	1,13E-07	>1,24E-07
LC 50	>1,26E-07	>1,26E-07	6,17E-10	>1,26E-07		>1,24E-07	>1,24E-07	>1,24E-07	>1,24E-07
GI ₅₀	4-S 1,27E-09	1,27E-09	1,22E-09	1,78E-09	15-S S	>1,25E-06	3,00E-07	1,63E-07	2,38E-07
TG I	1,40E-09	1,40E-09	2,55E-09	2,29E-09		>1,25E-06	5,13E-07	2,13E-07	4,63E-07

LC ₅₀		>1,27E-07	>1,27E-07	6,50E-09	3,44E-09		>1,25E-06	9,14E-07	2,75E-07	8,39E-07
GI ₅₀		1,70E-09	1,21E-09	1,21E-09	9,59E-10		4,89E-07	2,51E-07	1,67E-07	2,51E-07
TGI	18-S	3,03E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09	28-S	>1,19E-06	3,46E-07	2,51E-07	3,94E-07
LC ₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,58E-09	>1,21E-07		>1,19E-06	6,33E-07	3,94E-07	6,92E-07
GI ₅₀		3,07E-09	1,35E-09	1,96E-09	2,95E-09		6,15E-07	3,62E-07	2,17E-07	3,86E-07
TGI	19-S	3,31E-09	1,60E-09	3,31E-09	3,19E-09	29-S	>1,21E-06	5,31E-07	3,74E-07	5,07E-07
LC ₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	1,10E-08	>1,23E-07		>1,21E-06	8,32E-07	6,88E-07	6,88E-07

Таблица 9

Биологическое действие (моль)

		Соединение				Ссылочное соединение			
		 18-R R ₁ =CN 19-R R ₁ =OH				 28-R R ₁ =CN 29-R R ₁ =OH			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀		1,21E-09	1,21E-09	1,21E-09	5,71E-10	1,67E-07	3,10E-08	1,91E-08	2,15E-08
TGI	18-R	1,34E-09	1,34E-09	1,34E-09	1,06E-09	3,58E-07	3,34E-08	3,22E-08	3,58E-08
LC ₅₀		>1,21E-07	>1,21E-07	1,46E-09	>1,21E-07	>1,19E-06	>1,19E-06	9,19E-08	6,68E-08
GI ₅₀	19-R	1,47E-09	1,72E-09	1,23E-09	1,23E-09	9,05E-08	3,02E-08	1,69E-08	3,02E-08
TGI		3,56E-09	1,72E-09	1,35E-09	1,35E-09	1,93E-07	3,26E-08	2,77E-08	3,14E-08
I						07			08
LC ₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	>1,23E-07	1,47E-09	>1,21E-06	>1,21E-06	1,57E-07	3,50E-08

Было показано, что соединения в соответствии с данным изобретением обладают высокой мощностью *in vitro*, по сравнению со ссылочными соединениями. Это демонстрирует, что соединения в соответствии с данным изобретением обладают высокой цитотоксичностью в отношении раковых клеток и

полезны при лечении рака.

Пример 28.

Определение МПД и МПМД.

Самок nu/nu мышей CD-1 или Athymic Nude-Fox1 (Envigo) используют во всех экспериментах. (N=10/клетку) помещают в клетки с индивидуальной вентиляцией (Sealsafe Plus®, Techniplast S.P.A.) в 12-часовой цикл дня и ночи при 21-23°C и влажности 40-60%. Мышам дают свободный доступ к облученному стандартному корму для грызунов (Tecklad 2914C) и стерилизованной воде. Животных акклиматизируют в течение пяти дней до нанесения индивидуальной идентифицирующей татуировки. Протоколы для животных были рассмотрены и утверждены в соответствии с региональными комитетами по уходу за животными и их использованию.

Мышей произвольно разделяют на экспериментальные группы и внутривенно вводят один раз для определения МПД (максимальной переносимой дозы) или делают одно введение в неделю в течение трех последовательных недель для определения МПМД (максимальной переносимой многократной дозы). Животным вводят белый состав или соединение, растворенное в экспериментальном составе в разных концентрациях. Вводимый объем всегда составлял 10 мл/кг. При введении у животных отслеживают клинические признаки системной токсичности, изменения массы тела и смертность вплоть до 14 дней после введения.

Результаты МПД суммируют в табл. 10.

Таблица 10

Соединение	Способ/схема	Дозы (мг/кг)	МПД (мг/кг)
4-S	в.в./о.р.с	0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	1,0
4-R			0,25
19-S			0,5
19-R		0,00, 0,10, 0,15, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,15
Соед. С		0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 3,00, 4,00, 5,00	3,0
Соед. D		0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 2,00, 4,00, 6,00, 8,00	0,5
32		0,00, 0,25, 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,5

Результаты МПМД суммированы в табл. 11.

Таблица 11

Соединение	Способ/схема	Дозы (мг/кг)	МПМ Д (мг/кг)
4-S	в.в./Q7dx3	0,00, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25	1,25
4-R		0,00, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30	0,30
12-S		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,25
12-R		0,00, 0,010, 0,025, 0,050, 0,075, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,05
19-S		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,75
19-R		0,00, 0,025, 0,075, 0,10, 0,15	0,15
Соед. С		0,0, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0	3,0
Соед. D		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,5
32		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,5
35		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,25
39-S		0,00, 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	1,25
47-R		0,00, 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 2,00, 2,50, 5,00	0,1
ЕТ-736		0,00, 0,10, 0,25, 0,50, 0,75	0,5
PM01183		0,00, 0,14, 0,18	0,18
в.в., внутривенно Q7dx3, три кумулятивных дозы, вводимых еженедельно.			

Примеры 29-40.

In vivo ксенотрансплантаты.

Самки безтимусных мышей nu/nu mice (Harlan Laboratories Models, S.L. Barcelona, Spain или Envigo, Spain) используют во всех экспериментах. Животных помещают в клетки с отдельной вентиляцией Seal-safe® Plus, Techniplast S.P.A.), вплоть до десяти в клетку, при 12-часовом цикле дня и ночи при 21-23°C и влажности 40-60%. Мышам дают свободный доступ к облученному стандартному корму для грызунов (Tecklad 2914C) и стерилизованной воде. Животных акклиматизируют в течение по крайней мере 5 дней до имплантации опухоли с суспензией клеток опухоли.

Колонии клеток.

Наименование	№ ATCC	№ ECCC*	Вид	Ткань	Характеристика
HT1080	CCL-121	–	человек	соединительная	фибросаркома
MDA-MB-231	HTB-26	–	человек	молочная железа	аденокарцинома молочной железы
H460	HTB-177	–	человек	легкое, плевральный выпот	НМКРЛ
A2780	–	93112519	человек	яичник	карцинома яичника
HGC27	–	94042256	человек	желудок	карцинома желудка
H526	CRL-5811	–	человек	легкое	МКРЛ
H82	HTB-175	–	человек	легкое	МКРЛ
PC3	CLR-1435	–	человек	простата; получена из места метастаз: кость	аденокарцинома простаты
DU145	HTB-81	–	человек	простата; получена из места метастаз: мозг	карцинома простаты
22Rv1	CRL-2505	–	человек	простата	карцинома простаты

*Европейская коллекция клеточных культур

Клетки HT1080 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в минимальной поддерживающей среде Игла (MEME) (Sigma-Aldrich, Co). Каждому животному ортотопически имплантируют в икроножную мышцу внутримышечной инъекцией с применением иглы 26G и шприца 1 см³ в возрасте 4-6 недель 10×10⁶ HT1080 клетки, суспендированные в бессывороточной среде, без антибиотиков.

Клетки MDA-MB-231 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в модифицированной по методу Дульбекко среде Игла (Sigma-Aldrich, Co). Культуру клеток пассируют каждые 3-5 дней при достижении конfluence. Каждому животному подкожно имплантируют (в правый бок, с применением иглы 26G и шприца 1 см³) в возрасте 4-6 недель 7,5×10⁶ MDA-MB-231 клетки, суспендированные в 0,05 мл раствора, состоящего из 50% Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) и 50% среды без сыворотки или антибиотиков.

Клетки H460 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в модифицированной по методу Дульбекко среде Игла (Sigma-Aldrich, Co). Культуру клеток пассируют каждые 3-5 дней при достижении конfluence. Каждому животному подкожно имплантируют (в правый бок, с применением иглы 26G и шприца 1 см³) в возрасте 4-6 недель 5×10⁶ H460 клетки, суспендированные в 0,05 мл раствора, состоящего из 50% Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) и 50% среды без сыворотки или антибиотиков.

Клетки A2780 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Культуру клеток пассируют каждые 3-5 дней при достижении конfluence. Каждому животному подкожно имплантируют (в правый бок, с применением иглы 26G и шприца 1 см³) в возрасте 4-6 недель 10×10⁶ A2780 клетки, суспендированные в 0,05 мл раствора, состоящего из 50% Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) и 50% среды без сыворотки или антибиотиков.

Клетки HGC27 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в среде Дульбекко в модификации Искова (Sigma-Aldrich, Co). Культуру клеток пассируют каждые 3-5 дней при достижении конfluence. Каждому животному подкожно имплантируют (в правый бок, с применением иглы 26G и шприца 1 см³) в возрасте 4-6 недель 5×10⁶ HGC-27 клетки, суспендированные в 0,05 мл раствора, состоящего из 50% Ма-

trigel® (Corning Incorporated Life Sciences) и 50% среды без сыворотки или антибиотиков.

Клетки H526 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Клетки H526 выращивают в виде суспензии и сохраняют добавлением свежей среды, при повышении плотности клеток, каждые 2-3 дня. Каждую неделю культуру восстанавливают центрифугированием суспензии с последующим ресуспендированием в свежей среде в концентрации 1×10⁵ клеток/мл. Каждому животному подкожно имплантируют (в правый бок, с применением иглы 26G и шприца 1 см³) в возрасте 4-6 недель 5×10⁶ H526 клетки, суспендированные в 0,05 мл раствора, состоящего из 50% Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) и 50% среды без сыворотки или антибиотиков.

Клетки H82 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Клетки H82 выращивают в виде суспензии и сохраняют добавлением свежей среды, при повышении плотности клеток, каждые 2-3 дня. Каждую неделю культуру восстанавливают центрифугированием суспензии с последующим ресуспендированием в свежей среде в концентрации 1×10⁵ клеток/мл. Каждому животному подкожно имплантируют (в правый бок, с применением иглы 26G и шприца 1 см³) в возрасте 4-6 недель 5×10⁶ H82 клетки, суспендированные в 0,05 мл раствора, состоящего из 50% Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) и 50% среды без сыворотки или антибиотиков.

Клетки PC3 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Культуру клеток пассируют каждые 3-5 дней при достижении конfluence. Каждой самке безтимусной мыши подкожно имплантируют (в правый бок, с применением иглы 26G и шприца 1 см³) в возрасте 4-6 недель 3×10⁶ HGC-27 PC3 клетки, суспендированные в 0,05 мл раствора, состоящего из 50% Matrigel® Matrix (Corning Incorporated Life Sciences) и 50% среды без сыворотки или антибиотиков. В этой модели, вместо самцов, используют самок, так как рост PC-3 не зависит от гормонов.

Клетки DU-145 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Культуру клеток пассируют каждые 3-5 дней при достижении конfluence. Каждому самцу безтимусной мыши подкожно имплантируют (в правый бок, с применением иглы 26G и шприца 1 см³) в возрасте 4-6 недель 5×10⁶ DU-145 клетки, суспендированные в 0,05 мл раствора, состоящего из 50% Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) и 50% среды без сыворотки или антибиотиков.

Клетки 22Rv1 выдерживают *in vitro* при 37°C с 5% CO₂ в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Co). Культуру клеток пассируют каждые 3-5 дней при достижении конfluence. Каждому самцу безтимусной мыши подкожно имплантируют (в правый бок, с применением иглы 26G и шприца 1 см³) в возрасте 4-6 недель 5×10⁶ 22Rv1 клетки, суспендированные в 0,05 мл раствора, состоящего из 50% Matrigel® (Corning Incorporated Life Sciences) и 50% среды без сыворотки или антибиотиков.

Переносимость лечения оценивали путем мониторинга изменения массы тела, клинических признаков системной токсичности, а также свидетельств локального повреждения в месте инъекции.

В исследованиях ксенотрансплантата с колонией клеток HT1080.

Измерение общего диаметра (опухоль+нога) проводят с применением цифрового штангенциркуля (Fowler Sylvac, S235PAT). Этот общий диаметр и массы тела измеряют 2-3 раза в неделю, начиная с первого дня лечения (день 0).

Когда общий диаметр достигает длины около 7,0-8,0 мм, мышцей произвольно делят на группы лечения и контрольные (N=8-10/группу) на основе массы тела и измерений опухоли с применением программы NewLab Oncology Software (версия 2.25.06.00).

Сравнение среднего общего диаметра (опухоль+нога) в группах лечения со средним общим диаметром (опухоль+нога) в контрольной группе применяют для оценки противоопухолевой эффективности.

Животных умерщвляют, когда общий диаметр ноги достигает около 18 мм.

В исследованиях трансплантата с другими колониями клеток.

Объем опухоли рассчитывают с применением уравнения $(a \cdot b^2)/2$, где a: длина (наибольший диаметр) и b: ширина (наименьший диаметр), измеренные в мм с применением цифрового штангенциркуля (Fowler Sylvac, S235PAT). Измерения опухоли и массы тела записывают 2-3 раза в неделю, начиная с первого дня лечения.

Когда опухоли достигают около 150-250 мм³, животных с опухолью (N=8-10/группу) произвольно делят на группы лечения, на основе массы тела и измерений опухоли с применением программы NewLab Oncology Software (version 2.25.06.00).

Сравнение среднего объема опухоли в группах лечения и в контрольной группе применяют для оценки противоопухолевой эффективности.

Животных умерщвляют, когда их опухоли достигают около 2000 мм³ и/или виден тяжелый некроз.

Лечение, вызывающее >20% смертность и/или 20% чистую потерю массы тела считается токсичным.

В табл. и чертежах суммированы данные, полученные из полных экспериментальных групп, т.е. групп, сохранивших исходное количество животных, n=8-10. Однако, как только первое животное умерщвляют из-за длины опухоли >18 мм или размера опухоли >2000 мм³, экспериментальная группа считается неполной. Поэтому данные, полученные после умерщвления и далее, не будут представлены (т.е. ни в таблицах, ни на чертежах).

Пример 29.

In vivo исследования для определения действия 4-S и 12-S в некоторых моделях ксенотрансплантатов.

4-S, 12-S и соединение С представлены в виде высушенных вымораживанием флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон восстанавливают водой для инъекций до концентрации 0,5 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 4-S, 12-S и соединения С составляет 1,25 мг/кг, 0,25 мг/кг и 3,0 мг/кг, соответственно.

Плацебо предоставляют в форме лиофилизированной лепешки, содержащей 100 мг сахаразы+дигидрофосфат калия 6,8 мг+фосфорная кислота д.к., рН 3,8-4,5, которую восстанавливают водой для вливаний.

В этих экспериментах, 4-S, 12-S и соединение С, а также плацебо, вводят внутривенно один раз в неделю в течение 3 последовательных недель, в дни Days 0, 7 и 14, когда бы это ни было возможно.

Пример 29а.

In vivo исследования для определения действия 4-S и 12-S в ксенотрансплантатах фибросаркомы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-S и 12-S с противоопухолевой активностью соединения С с применением модели ксенотрансплантата саркомы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток HT1080.

В табл. 12 показана оценка общего диаметра (опухоль+нога) HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S. Эти результаты также показаны на фиг. 1.

Таблица 12

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)			
	Контроль	Соединение С	4-S	12-S
0,0	7,5	7,5	7,5	7,5
2,0	9,4	8,8	7,7	8,2
5,0	11,4	9,0	8,3	8,6
7,0	12,1	9,6	8,8	9,5
9,0	13,2	10,2	8,4	10,0
12,0	14,5	10,2	8,4	11,2
14,0	15,2	11,2	9,6	11,7
16,0	15,9	12,4	10,0	12,7
19,0	18,0	13,3	10,4	13,5
21,0		15,2	12,1	14,4
23,0		18,0	12,7	16,5
27,0			13,5	15,2
30,0			15,6	16,4
33,0			18,0	

Пример 29b.

In vivo исследования для определения действия 4-S и 12-S в ксенотрансплантатах молочной железы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-S и 12-S с противоопухолевой активностью соединения С с применением модели ксенотрансплантата молочной железы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток MDA-MB-231.

В табл. 13 показана средняя оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S. Эти результаты также показаны на фиг. 2.

Таблица 13

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)			
	Контроль	Соединение С	4-S	12-S
0,0	149,4	149,4	150,6	150,2
2,0	240,0	217,1	197,3	229,9
5,0	325,1	281,3	250,9	290,5
7,0	407,8	338,6	265,0	398,2
9,0	514,8	385,1	272,5	508,9
12,0	648,1	400,4	270,6	602,5
14,0	799,0	436,9	281,3	751,0
16,0	1002,5	585,7	293,6	977,7
19,0	1233,9	774,7	322,1	1252,6
21,0	1539,1	965,9	324,4	1560,7
23,0	2006,5	1215,2	326,6	2005,9
26,0	2027,7	1503,2	398,8	2066,2
28,0		1785,3	501,8	
30,0		2037,1	654,8	
33,0			856,7	
35,0			1147,1	
37,0			1635,9	

Пример 29с.

In vivo исследования для определения действия 4-S и 12-S в ксенотрансплантатах опухоли легкого человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-S и 12-S с противоопухолевой активностью соединения С с применением трех различных моделей ксенотрансплантатов рака легкого человека. Эти модели соответствуют немемкоклеточному раку легкого (колония клеток H-460) и мелкоклеточному раку легкого (колонии клеток H526 и H82).

В табл. 14 представлена средняя оценка объема опухоли для H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S. Эти результаты также показаны на фиг. 3.

Таблица 14

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)			
	Контроль	Соединение С	4-S	12-S
0,0	187,4	186,1	185,9	186,0
2,0	577,5	395,4	310,9	460,5
5,0	1352,0	665,9	634,6	922,4
7,0	1642,9	929,5	959,1	1252,1
9,0	2025,0	1063,7	1064,9	1409,4
12,0		1436,5	1421,0	1531,7
14,0		2025,0	1845,5	2025,0
16,0		2025,0	2025,0	

В табл. 15 представлена средняя оценка объема опухоли для H526 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S. Эти результаты также показаны на фиг. 4.

Таблица 15

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)			
	Контроль	Соединение С	4-S	12-S
0,0	217,2	217,9	211,8	212,7
2,0	410,7	262,4	279,0	412,7
4,0	778,5	108,3	98,8	637,9
7,0	1083,2	129,8	56,7	968,5
9,0	1371,0	85,9	62,5	1250,3
11,0	1782,0	52,3	32,0	1568,0
14,0	2025,0	54,1	18,0	2025,0
16,0		47,3	32,0	
21,0		4,0	4,0	
28,0		4,0	4,0	
35,0		4,0	4,0	
42,0		62,5	4,0	
49,0		53,5	4,0	

В табл. 16 представлена средняя оценка объема опухоли для H82 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S. Эти результаты также показаны на фиг. 5.

Таблица 16

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)			
	Контроль	Соединение С	4-S	12-S
0,0	171,6	170,5	168,3	174,0
2,0	439,4	265,3	215,2	360,1
5,0	1024,7	488,7	253,6	899,7
7,0	1422,0	760,0	341,4	1398,6
9,0	1923,8	899,5	349,4	1847,6
12,0	2025,0	1038,5	436,4	2089,7
14,0		1213,4	516,0	
16,0		1256,4	521,8	
19,0		1741,5	560,9	
21,0		1878,8	627,7	
23,0		2057,0	690,9	
26,0			953,4	
28,0			847,1	
30,0			1067,5	
33,0			1200,6	
35,0			1257,7	
37,0			1497,7	
41,0			2014,2	

Пример 29d.

In vivo исследования для определения действия 4-S и 12-S в ксенотрансплантатах яичников человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-S и 12-S с противоопухолевой активностью соединения С с применением модели ксенотрансплантата рака яичников человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является A2780.

В табл. 17 представлена оценка опухоли A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S. Эти результаты также показаны на фиг. 6.

Таблица 17

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)			
	Контроль	Соединение С	4-S	12-S
0,0	169,5	169,6	168,3	168,5
2,0	317,5	206,3	150,6	262,1
5,0	758,9	372,7	175,9	628,6
7,0	1351,9	607,6	317,7	976,3
9,0	1675,8	696,2	281,9	1387,5
12,0	2025,0	855,6	372,1	1666,0
14,0		1293,9	709,2	2025,0
16,0		1683,5	870,9	
19,0		2137,5	1235,4	
21,0			1453,3	
23,0			1666,0	
26,0			2025,0	

Пример 29е.

In vivo исследования для определения действия 4-S и 12-S в ксенотрансплантатах желудка человека. Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-S и 12-S с противоопухолевой активностью соединения С с применением модели ксенотрансплантата рака желудка человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является HGC27.

В табл. 18 представлен рост объема опухоли HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С, 4-S и 12-S. Эти результаты также показаны на фиг. 7.

Таблица 18

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)			
	Контроль	Соединение С	4-S	12-S
0,0	200,7	195,0	194,8	196,6
2,0	429,0	391,0	358,6	411,9
5,0	835,5	578,6	515,3	834,1
7,0	1256,5	708,2	589,2	1176,6
9,0	1602,2	937,7	779,4	1531,6
12,0	2040,7	1169,5	980,8	2030,2
14,0		1496,8	1153,3	
16,0		1690,6	1346,2	
19,0		2004,0	1643,4	
21,0			2004,7	

Пример 30.

In vivo исследования для определения действия 4-R в нескольких моделях ксенотрансплантата.

4-R представлено в форме высушенных вымораживанием флаконов. Лепешку 4-R восстанавливают водой для вливания до концентрации 0,5 мг/мл. Исходный раствор 4-R далее разводят в 5% растворе декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 4-R составляет 0,30 мг/кг.

Соединение D представлено в форме флаконов с лекарственным веществом. Каждый флакон восстанавливают сначала полным растворением в ДМСО и затем добавлением Kolliphor ELP (BASF)/абсолютного этанола (1:1, об./об.) до концентрации 0,8 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят раствором лактатного буфера (pH=4,0) до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза соединения D составляет 0,5 мг/кг.

PM01183 представлено в форме флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон восстанавливают водой для вливаний до концентрации 0,2 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% раствором глюкозы или 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций до концентраций дозирующего состава.

Вводимая доза составляет 0,18 мг/кг.

Плацебо предоставляют в форме лиофилизированной лепешки, содержащей 100 мг сахарозы+дигидрофосфат калия 6,8 мг+фосфорная кислота д.к., рН 3,8-4,5, которую восстанавливают водой для вливаний.

В этих экспериментах, 4-R, Соединение D и PM01183, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель, в дни 0, 7 и 14, когда бы это ни было возможно.

Пример 30а.

In vivo исследования для определения действия 4-R в ксенотрансплантатах фибросаркомы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-R и Соединения D с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата саркомы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток HT1080.

В табл. 19 представлена оценка общего диаметра (опухоль+нога) HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 4-R. Эти результаты также показаны на фиг. 8.

Таблица 19

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)		
	Контроль	PM01183	4-R
0	8,1	8,1	8,1
2	11,2	9,7	8,6
7	13,6	11,2	8,7
9	15,2	12,3	9,0
14	16,9	14,6	9,3
18	18,1	15,6	10,3
21		15,1	11,5
23		16,3	13,3
25		18,0	15,8
28			18,0

В табл. 20 представлена оценка общего диаметра (опухоль+нога) HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и Соединением D. Эти результаты также показаны на фиг. 9.

Таблица 20

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)		
	Контроль	PM01183	Соединение D
0	7,8	7,7	7,7
2	11,0	9,2	9,5
5	14,0	9,8	8,8
7	15,0	12,2	8,7
9	18,0	12,6	9,4
12		13,1	9,4
14		14,6	10,1
16		14,5	10,9
19		15,0	11,2
21		18,0	12,1
23			13,0
26			15,0
28			18,0

Пример 30b.

In vivo исследования для определения действия 4-R в ксенотрансплантатах молочной железы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-R и соединения D

с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака молочной железы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток MDA-MB-231.

В табл. 21 представлена средняя оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 4-R. Эти результаты также показаны на фиг. 10.

Таблица 21

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	4-R
0	130,6	129,3	129,3
7	230,7	189,0	151,9
14	422,2	230,1	164,1
21	687,7	305,9	136,8
28	1114,9	535,8	195,9
35	1555,3	819,7	294,2
42	2138,5	962,7	494,4
49		1301,3	843,8
52		2199,4	1042,5

В табл. 22 представлена оценка опухоли MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и соединением D. Эти результаты также показаны на фиг. 11.

Таблица 22

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	Соединение D
0	129,2	129,6	129,5
7	284,0	185,9	147,9
14	564,3	290,8	186,4
21	686,0	337,9	136,5
28	1068,6	507,4	290,7
35	1359,4	796,1	431,7
42	1533,7	1062,5	770,1
49	1653,1	1416,3	970,0
56	2029,3	1673,3	1461,9
63	2060,8	1811,9	1526,4

Пример 30с.

In vivo исследования для определения действия 4-R в ксенотрансплантатах опухоли легкого человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-R и Соединения D с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака легкого человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток H-460.

Табл. 23 представлена оценка опухоли H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 4-R. Эти результаты также показаны на фиг. 12.

Таблица 23

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	4-R
0	156,2	156,7	155,5
2	290,9	227,3	223,3
7	1323,8	940,4	737,8
9	1816,9	1210,3	861,0
11	2120,9	1433,8	1102,9
14		1529,5	1638,0
16			2028,6

В табл. 24 представлена оценка опухоли H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и соединением D. Эти результаты также показаны на фиг. 13.

Таблица 24

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	Соединение D
0	205,2	204,5	203,4
2	508,0	418,1	367,3
7	1355,8	1004,0	792,0
9	1682,1	1211,3	854,6
12	1938,6	1515,4	1026,7
14	2275,9	1633,3	1175,8
16		1723,9	1322,1
19		2112,3	1581,1
21		2409,4	1789,3
23			1966,5
26			2080,7

Пример 30d.

In vivo исследования для определения действия 4-R в ксенотрансплантатах опухоли яичников человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-R и соединения D с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака яичников человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является A2780.

В табл. 25 представлена оценка опухоли A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 4-R. Эти результаты также показаны на фиг. 14.

Таблица 25

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	4-R
0	172,8	175,5	175,2
5	896,6	671,2	611,4
7	1415,3	1048,9	1036,5
12	2205,3	2020,3	1992,0
14			2165,3

В табл. 26 представлена оценка опухоли A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и соединением D. Эти результаты также показаны на фиг. 15.

Таблица 26

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	Соединение D
0	189,4	191,2	190,1
3	588,5	454,5	319,6
5	1086,0	772,1	514,4
7	1428,6	1161,5	897,4
10	2077,1	1615,6	1239,8
12	2163,1	1703,0	1656,2
14		2029,3	1951,7
17			2121,7
19			2068,6

Пример 30е.

In vivo исследования для определения действия 4-R в ксенотрансплантатах опухоли желудка человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-R и соединения D с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака желудка человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является HGC27.

В табл. 27 представлен рост объема опухоли HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 4-R. Эти результаты также показаны на фиг. 16.

Таблица 27

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	4-R
0	174,6	171,6	173,0
2	319,1	317,5	266,8
5	632,5	404,0	370,7
7	1046,0	485,7	418,5
9	1359,1	604,6	627,8
12	1863,8	760,8	713,5
14	2115,0	789,6	837,0
16		719,5	867,1
19		895,9	1040,2
21		1051,3	1229,8
26		1901,2	1784,5
28		2028,9	2073,6

В табл. 28 представлен рост объема опухоли HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и соединением D. Эти результаты также показаны на фиг. 17.

Таблица 28

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	Соединение D
0	142,3	169,5	157,4
2	286,5	372,4	327,6
5	527,7	474,1	439,6
7	821,4	571,8	418,7
9	1130,9	787,9	567,9
12	1547,8	951,1	537,0
14	1868,5	1064,4	654,6
16	1887,0	1346,1	672,4
19	2162,3	1691,8	843,0
21		1920,0	842,7
23		2011,4	963,7
26		2102,2	1203,3
28			1589,7
30			1777,6
33			2146,2

Пример 31.

In vivo исследования для определения действия 12-R в нескольких моделях ксенотрансплантатов.

12-R представлено в форме высушенных вымораживанием флаконов. 12-R лепешку восстанавливают водой для вливаний до концентрации 0,5 мг/мл. Исходный раствор 12-R далее разводят в 5% растворе декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 12-R составляет 0,05 мг/кг.

Соединение D представлено в форме флаконов с лекарственным веществом. Каждый флакон восстанавливают сначала полным растворением в ДМСО с последующим добавлением Kolliphor ELP (BASF)/абсолютного этанола (1:1, об./об.) до концентрации 0,8 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят раствором лактатного буфера (pH=4,0) до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза соединения D составляет 0,5 мг/кг.

Плацебо предоставляют в форме лиофилизированной лепешки, содержащей 100 мг сахаразы+дигидрофосфат калия 6,8 мг+фосфорная кислота д.к., pH 3,8-4,5, которую восстанавливают водой для вливаний.

В этих экспериментах, 12-R, Соединение D, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель, в дни 0, 7 и 14, когда бы это ни было возможно.

Пример 31а.

In vivo исследования для определения действия 12-R в ксенотрансплантатах фибросаркомы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 12-R с противоопухолевой активностью соединения D с применением модели ксенотрансплантата саркомы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток HT1080.

В табл. 29 представлено оценка общего диаметра (опухоль+нога) HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 12-R. Эти результаты также показаны на фиг. 18.

Таблица 29

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)		
	Контроль	Соединение D	12-R
0,0	7,5	7,5	7,5
2,0	9,4	8,2	8,9
5,0	11,4	7,5	8,8
7,0	12,1	7,4	9,5
9,0	13,2	8,1	9,5
12,0	14,5	7,9	11,0
14,0	15,2	7,7	11,7
16,0	15,9	8,8	12,9
19,0	18,0	10,2	13,5
21,0		11,2	15,5
23,0		12,2	18,0
27,0		13,2	
30,0		14,6	
33,0		16,3	
35,0		18,0	

Пример 31b.

In vivo исследования для определения действия 12-R в ксенотрансплантатах молочной железы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 12-R с противоопухолевой активностью соединения D с применением модели ксенотрансплантата рака молочной железы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток MDA-MB-231.

В табл. 30 представлена средняя оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 12-R. Эти результаты также показаны на фиг. 19.

Таблица 30

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	Соединение D	12-R
0,0	149,4	149,6	149,8
2,0	240,0	217,2	223,0
5,0	325,1	284,5	296,1
7,0	407,8	310,0	378,3
9,0	514,8	325,5	472,7
12,0	648,1	268,4	609,9
14,0	799,0	237,7	782,5
16,0	1002,5	261,2	972,4
19,0	1233,9	251,3	1211,0
21,0	1539,1	219,9	1463,4
23,0	2006,5	221,8	1756,5
26,0	2027,7	245,5	2028,6
28,0		320,3	
30,0		401,6	
33,0		545,8	
35,0		629,2	
37,0		670,7	
40,0		669,9	
42,0		696,3	
44,0		798,1	
47,0		857,7	

Пример 31с.

In vivo исследования для определения действия 12-R в ксенотрансплантатах опухоли легкого человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 12-R с противоопухолевой активностью соединения D с применением трех различных моделей ксенотрансплантатов рака легкого человека. Эти модели соответствуют немелкоклеточному раку легких (колония клеток H460) и мелкоклеточному раку легких (колонии клеток H526 и H82).

В табл. 31 представлена оценка опухоли H460 опухоли у мышей, леченных плацебо, соединением D и 12-R. Эти результаты также показаны на фиг. 20.

Таблица 31

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	Соединение D	12-R
0,0	187,4	187,2	187,0
2,0	577,5	329,7	410,7
5,0	1352,0	559,4	796,7
7,0	1642,9	756,5	1167,9
9,0	2025,0	971,9	1360,3
12,0		1370,9	1666,0
14,0		1626,8	2025,0
16,0		2025,0	

В табл. 32 представлена средняя оценка объема опухоли для H526 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 12-R. Результаты также показаны на фиг. 21.

Таблица 32

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	Соединение D	12-R
0,0	217,20	216,1	214,20
2,0	410,70	240,9	404,50
4,0	778,50	99,3	680,50
7,0	1083,20	56,7	995,20
9,0	1371,00	62,5	1290,50
11,0	1782,00	62,5	1568,00
14,0	2025,00	32,0	2025,00
16,0		4,0	
21,0		4,0	
28,0		4,0	
35,0		4,0	
42,0		4,0	
49,0		4,0	

В табл. 33 представлена средняя оценка объема опухоли для H82 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 12-R. Результаты также показаны на фиг. 22.

Таблица 33

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	Соединение D	12-R
0,0	171,60	169,4	170,50
2,0	439,40	340,6	381,40
5,0	1024,70	443,3	793,20
7,0	1422,00	496,2	1187,20
9,0	1923,80	614,1	1699,30
12,0	2025,00	665,5	2125,60
14,0		1041,6	
16,0		1151,2	
19,0		1516,7	
21,0		1748,0	

Пример 31d.

In vivo исследования для определения действия 12-R в ксенотрансплантатах опухоли яичников человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 12-R с противоопухолевой активностью соединения D с применением модели ксенотрансплантата рака яичников человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является A2780.

В табл. 34 представлена оценка опухоли A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 12-R. Эти результаты также показаны на фиг. 23.

Таблица 34

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	Соединение D	12-R
0,0	169,5	168,8	169,6
2,0	317,5	225,7	302,8
5,0	758,9	256,6	786,5
7,0	1351,9	473,8	1113,3
9,0	1675,8	633,6	1490,6
12,0	2025,0	822,8	2025,00
14,0		1129,3	2025,00
16,0		1198,6	
19,0		1649,6	
21,0		2025,0	

Пример 31е.

In vivo исследования для определения действия 12-R в ксенотрансплантатах опухоли желудка человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 12-R с противоопухолевой активностью соединения D с применением модели ксенотрансплантата рака желудка человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является HGC27.

В табл. 35 представлен рост объема опухоли HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 12-R. Эти результаты также показаны на фиг. 24.

Таблица 35

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	Соединение D	12-R
0,0	200,7	194,0	193,3
2,0	429,0	324,2	413,3
5,0	835,5	561,6	809,1
7,0	1256,5	504,2	1261,5
9,0	1602,2	584,2	1589,5
12,0	2040,7	767,7	2017,9
14,0		1056,8	2034,9
16,0		1440,2	
19,0		1717,9	
21,0		2043,4	

Пример 32.

In vivo исследования для определения действия 19-S в нескольких моделях ксенотрансплантатов

19-S представлено в виде высушенных вымораживанием флаконов. 19-S лепешку восстанавливают водой для вливаний до концентрации 0,5 мг/мл. Исходный раствор 19-S далее разводят в 5% растворе декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 19-S составляет 0,75 мг/кг.

PM01183 представлено в форме флаконов с лиофилизированным продуктом. Каждый флакон восстанавливают водой для вливания до концентрации 0,2 мг/мл. Исходный раствор PM01183 далее разводят в 5% растворе глюкозы для инъекций до концентраций дозирующего состава. Вводимая доза составляет 0,18 мг/кг.

Плацебо предоставляют в форме лиофилизированной лепешки, содержащей 100 мг сахарозы+дигидрофосфат калия 6,8 мг+фосфорная кислота д.к., pH 3,8-4,5, которую восстанавливают водой для вливаний.

В этих экспериментах, 19-S и PM01183/12-R, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель, в дни 0, 7 и 14, когда бы это ни было возможно.

Пример 32а.

In vivo исследования для определения действия 19-S в ксенотрансплантатах фибросаркомы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 19-S и PM01183 с применением модели ксенотрансплантата саркомы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток HT1080.

В табл. 36 представлена оценка общего диаметра (опухоль+нога) HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-S. Эти результаты также показаны на фиг. 25.

Таблица 36

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)		
	Контроль	PM01183	19-S
0	8,4	8,4	8,2
2	10,9	9,8	8,4
5	14,8	9,7	7,8
7	15,9	11,4	9,5
9	18,0	12,7	9,9
12		13,7	10,7
14		14,6	11,3
16		15,5	11,9
19		15,6	13,4
21		18,0	14,4
23			18,0

Пример 32b.

In vivo исследования для определения действия 19-S в ксенотрансплантатах аденокарциномы молочной железы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 19-S и PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака молочной железы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток MDA-MB-231.

В табл. 37 представлена средняя оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-S. Эти результаты также показаны на фиг. 26.

Таблица 37

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	19-S
0	132,6	134,3	133,6
4	194,1	177,2	157,2
7	248,2	186,3	142,6
11	377,6	250,7	133,9
14	461,3	266,1	117,3

18	679,2	327,7	79,3
21	753,2	391,0	89,2
25	909,2	493,1	120,6
28	1090,7	627,3	144,4
32	1433,4	789,0	246,1
36	1887,5	1022,0	419,3
39	1785,2	1294,2	593,7
42	2081,5	1643,3	945,9
46	2137,5	1658,9	985,3
49		1938,0	1211,5
53			1324,3
56			1703,9
60			1793,3
63			1603,0
70			2324,2

Пример 32с.

In vivo исследования для определения действия 19-S в ксенотрансплантатах рака легкого человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 19-S и PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака легкого человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток H-460.

В табл. 38 представлена средняя оценка объема опухоли для H-460 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-S. Эти результаты также показаны на фиг. 27.

Таблица 38

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	19-S
0	197,0	196,3	196,9
2	529,5	457,0	364,0
4	1057,4	861,5	624,9
7	1582,5	1280,2	966,5
9	2094,8	1424,9	1078,2
11		1969,9	1449,0
14			1761,5

Пример 32d.

In vivo исследования для определения действия 19-S в ксенотрансплантатах опухоли яичников человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 19-S и PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака яичников человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является A2780.

В табл. 39 представлена средняя оценка объема опухоли для A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-S. Эти результаты также показаны на фиг. 28.

Таблица 39

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	19-S
0	163,4	163,6	164,4
2	287,1	235,5	187,9
4	568,7	463,2	205,4
7	1211,3	986,3	513,6
9	1633,7	1451,4	650,6
11	2047,8	2062	659,8
14			1236,2
18			1575,9
23			1895,7
25			2177,0

Пример 32е.

In vivo исследования для определения действия 19-S в ксенотрансплантатах опухоли желудка человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 19-S и PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака желудка человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является HGC27.

В табл. 40 представлена средняя оценка объема опухоли для HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-S. Эти результаты также показаны на фиг. 29.

Таблица 40

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	19-S
0	178,3	177,6	181,5
2	409	395,6	404,6
5	907,4	572,4	600,3
7	1283,6	766,6	660,3
9	1664	950,7	787,5
14	2102,8	1199,4	864,4
16		1353,1	882,4
19		1294,3	925,2
21		1335,1	893,6
23		1320,3	874,4
26		1364,5	932,1
30		1671,9	1547,8
33		2009,2	2020,4

Пример 33.

In vivo исследования для определения действия 19-R в нескольких моделях ксенотрансплантатов

19-R представлено в виде высушенных вымораживанием флаконов. 19-R лепешку восстанавливают водой для вливаний до концентрации 0,5 мг/мл. Исходный раствор 19-R далее разводят в 5% растворе декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 19-R составляет 0,15 мг/кг.

PM01183 представлено в форме флаконов с лиофилизированным продуктом. Каждый флакон восстанавливают водой для вливания до концентрации 0,2 мг/мл. Исходный раствор PM01183 далее разводят в 5% растворе глюкозы для инъекций до концентраций дозирующего состава. Вводимая доза составляет 0,18 мг/кг.

Плацебо предоставляют в форме лиофилизированной лепешки, содержащей 100 мг сахаразы+дигидрофосфат калия 6,8 мг+фосфорная кислота д.к., pH 3,8-4,5, которую восстанавливают водой для

вливаний.

В этих экспериментах, 19-R и PM01183, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель, в дни 0, 7 и 14, когда бы это ни было возможно.

Пример 33а.

In vivo исследования для определения действия 19-R в ксенотрансплантатах фибросаркомы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 19-R с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата саркомы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток HT1080.

В табл. 41 представлена оценка общего диаметра (опухоль+нога) HT-1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-R. Эти результаты также показаны на фиг. 30.

Таблица 41

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)		
	Контроль	PM01183	19-R
0	8,4	8,4	8,3
2	10,9	9,8	9,4
5	14,8	9,7	8,0
7	15,9	11,4	7,2
9	18,0	12,7	7,8
12		13,7	7,8
14		14,6	8,4
16		15,5	8,2
19		15,6	11,3
21		18,0	12,2
23			13,3
26			15,2
28			18,0

Пример 33б.

In vivo исследования для определения действия 19-R в ксенотрансплантатах аденокарциномы молочной железы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 19-R с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака молочной железы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток MDA-MB-231.

В табл. 42 представлена средняя оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-R. Эти результаты также показаны на фиг. 31.

Таблица 42

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	19-R
0	132,6	134,3	132,5
4	194,1	177,2	189,3
7	248,2	186,3	151,9
11	377,6	250,7	167,5
14	461,3	266,1	152,6
18	679,2	327,7	162,2

21	753,2	391,0	201,2
25	909,2	493,1	208,5
28	1090,7	627,3	274,8
32	1433,4	789,0	355,8
36	1887,5	1022,0	513,8
39	1785,2	1294,2	793,7
42	2081,5	1643,3	1012,2
46	2137,5	1658,9	1188,5
49		1938,0	1380,7
53			1568,0
56			1862,6
60			2129,4

Пример 33с.

In vivo исследования для определения действия 19-R в ксенотрансплантатах опухоли легкого человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 19-R с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака легкого человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток H-460.

В табл. 43 представлена средняя оценка объема опухоли для H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-R. Эти результаты также показаны на фиг. 32.

Таблица 43

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	19-R
0	197,0	196,3	196,8
2	529,5	457,0	418,7
4	1057,4	861,5	697,2
7	1582,5	1280,2	911,7
9	2094,8	1424,9	1111,5
11		1969,9	1281,3
14			1478,7
16			1594,0

Пример 33d.

In vivo исследования для определения действия 19-R в ксенотрансплантатах опухоли яичников человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 19-R с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака яичников человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является A2780.

В табл. 44 представлена средняя оценка объема опухоли для A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-R. Эти результаты также показаны на фиг. 33.

Таблица 44

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	19-R
0	163,4	163,6	162,8
2	287,1	236,5	212,9
4	568,7	463,2	368,5
7	1211,3	986,3	841,3
9	1633,7	1451,4	1138,9
11	2047,8	2062,0	1519,9
14			2056,0

Пример 33е.

In vivo исследования для определения действия 19-R в ксенотрансплантатах опухоли желудка человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 19-R с противоопухолевой активностью PM01183 с применением модели ксенотрансплантата рака желудка человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является HGC27.

В табл. 45 представлена средняя оценка объема опухоли для HGC-27 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 19-R. Эти результаты также показаны на фиг. 34.

Таблица 45

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	PM01183	19-R
0	178,3	177,6	182,0
2	409,0	395,6	414,9
5	907,4	572,4	735,0
7	1283,6	766,6	901,2
9	1664,0	950,7	1048,1
14	2102,8	1199,4	1293,9
16		1353,1	1488,8
19		1294,3	1668,3
21		1335,1	1845,0
23		1320,3	2025,0
26		1364,5	
30		1671,9	
33		2009,2	

Пример 34.

In vivo исследования для определения действия 39-S в нескольких моделях ксенотрансплантатов.

Соединение 39-S и С представлены в форме высушенных вымораживанием флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон восстанавливают стерильной водой для инъекций до концентрации 0,5 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимые дозы 39-S и С составляют 1,25 и 3 мг/кг, соответственно.

Плацебо предоставляют в форме флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон (сахароза 200 мг+дигидрофосфат калия 13,6 мг+фосфорная кислота д.к., рН 3,8-4,5) восстанавливают стерильной водой для инъекций (2 мл). Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций.

В этих экспериментах, 39-S и соединение С, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в объеме 10 мл/кг.

Пример 34а.

In vivo исследования для определения действия 39-S в ксенотрансплантатах фибросаркомы человека.

Целью этого исследования является оценка противоопухолевой активности соединения 39-S сравнением с противоопухолевой активностью соединения С с применением модели ксенотрансплантата саркомы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток HT1080.

В табл. 46 представлена оценка общего диаметра (опухоль+нога) HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 35.

Таблица 46

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)		
	Контроль	39-S	Соединение С
0	7,5	7,5	7,5
2	9,4	7,9	8,8
5	11,4	6,4	9,0
7	12,1	6,8	9,6
9	13,2	6,9	10,2
12	14,5	6,6	10,2
14	15,2	6,4	11,2
16	15,9	6,8	12,4
19	18,0	7,0	13,3
21		7,0	15,2
23		8,5	18,0
27		10,8	
30		12,5	
33		14,3	
35		15,3	
37		18,0	

Пример 34b.

In vivo исследования для определения действия 39-S в ксенотрансплантатах аденокарциномы молочной железы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 39-S и соединения С с применением модели ксенотрансплантата рака молочной железы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток MDA-MB-231.

В табл. 47 представлена средняя оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 36.

Таблица 47

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	39-S	Соединение С
0	149,4	151,0	149,4
2	240,0	209,3	217,1
5	325,1	290,9	281,3
7	407,8	301,8	338,6
9	514,8	300,8	385,1
12	648,1	278,7	400,4
14	799,0	249,7	436,9

16	1002,5	243,6	585,7
19	1233,9	248,3	774,7
21	1539,1	250,0	965,9
23	2006,5	260,3	1215,2
26	2027,7	304,9	1503,2
28		337,1	1785,3
30		451,3	2037,1
33		584,1	
35		683,4	
37		784,7	
40		937,4	
42		1060,5	
44		1170,5	
47		1112,9	
49		1138,6	
51		1283,2	
54		1415,1	
56		1518,7	
58		1728,5	
61		2017,9	

Пример 34с.

In vivo исследования для определения действия 39-S в ксенотрансплантатах рака легкого человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 39-S с противоопухолевой активностью соединения С с применением трех различных моделей ксенотрансплантата рака легкого человека. Эти модели соответствуют немелкоклеточному раку легкого (колония клеток H-460) и мелкоклеточному раку легкого (колонии клеток H526 и H82).

В табл. 48 представлена средняя оценка объема опухоли для H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 37.

Таблица 48

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	39-S	Соединение С
0	187,4	187,8	186,1
2	577,5	314,4	395,4
5	1352,0	584,1	665,9
7	1642,9	831,2	929,5
9	2025,0	841,0	1063,7
12		1008,0	1436,5
14		1309,8	2025,0
16		1470,0	2025,0
19		2025,0	

В табл. 49 представлена средняя оценка объема опухоли для H526 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 38.

Таблица 49

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	39-S	Соединение С
0	217,2	214,5	217,9
2	410,7	260,3	262,4
4	778,5	80,0	108,3
7	1083,2	46,2	129,8
9	1371,0	32,0	85,9
11	1782,0	32,0	52,3
14	2025,0	4,0	54,1
16		4,0	47,3
21		4,0	4,0
28		4,0	4,0
35		4,0	4,0
42		4,0	62,5
49		4,0	53,5
56		4,0	70,0
63		4,0	132,3
70		4,0	368,5
77		4,0	465,8
84		4,0	107,4
91		4,0	130,0
98		4,0	4,0
105		4,0	4,0
112		4,0	4,0
119		4,0	4,0
126		4,0	4,0
133		4,0	4,0
140		4,0	4,0
147		4,0	4,0
165		4,0	4,0
175		4,0	4,0
191		4,0	4,0
205		4,0	4,0

В табл. 50 представлена средняя оценка объема опухоли для H82 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 39.

Таблица 50

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	39-S	Соединение С
0	171,6	170,3	170,5
2	439,4	325,2	265,3
5	1024,7	430,8	488,7
7	1422,0	466,2	760,0
9	1923,8	544,3	899,5
12	2025,0	640,3	1038,5
14		711,2	1213,4
16		802,7	1256,4
19		916,0	1741,5
21		1047,2	1878,8
23		1189,1	2057,0
26		1497,2	
28		1741,8	
30		1731,7	
33		2029,4	

Пример 34d.

In vivo исследования для определения действия 39-S в ксенотрансплантатах опухоли яичников человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 39-S с противоопухолевой активностью соединения С с применением модели ксенотрансплантата рака яичников человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является A2780.

В табл. 51 представлена оценка опухоли A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 40.

Таблица 51

День	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	39-S	Соединение С
0	169,5	170,5	169,6
2	317,5	206,5	206,3
5	758,9	163,4	372,7
7	1351,9	298,6	607,6
9	1675,8	317,4	696,2
12	2025,0	378,2	855,6
14		668,5	1293,9
16		853,5	1683,5
19		1415,5	2137,5
21		1519,2	
23		1666,0	
30		2025,0	

Пример 34е.

In vivo исследования для определения действия 39-S в ксенотрансплантатах опухоли желудка человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 39-S с противоопухолевой активностью соединения С с применением модели ксенотрансплантата рака желудка человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является HGC27.

В табл. 52 представлен рост объема опухоли HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением С и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 41.

Таблица 52

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	39-S	Соединение С
0	200,7	195,6	195,0
2	429,0	356,3	391,0
5	835,5	469,7	578,6
7	1256,5	467,8	708,2
9	1602,2	575,2	937,7
12	2040,7	611,1	1169,5
14		637,3	1496,8
16		690,4	1690,6
19		701,8	2004,0
21		697,4	1741,4
23		715,5	2056,4
26		898,1	
28		1163,4	
30		1409,3	
33		1450,5	
35		1708,5	
37		1804,4	
40		2075,2	

Пример 35.

In vivo исследования для определения действия 47-R в нескольких моделях ксенотрансплантатов.

Соединение 47-R представлено в виде высушенных вымораживанием флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон восстанавливают стерильной водой для инъекций до концентрации 0,5 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 47-R составляет 0,1 мг/кг.

Соединение D представлено в форме порошкового лекарственного вещества. Каждый флакон восстанавливают сначала полным растворением в ДМСО (Fisher) и затем добавлением Kolliphog ELP (BASF)/абсолютного этанола (Merk) (1:1, об./об.) до концентрации 0,8 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят раствором лактатного буфера (pH=4,0) до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза соединения D составляет 0,5 мг/кг.

Плацебо предоставляют в форме флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон (сахароза 200 мг+дигидрофосфат калия 13,6 мг+фосфорная кислота д.к., pH 3,8-4,5) восстанавливают стерильной водой для инъекций (2 мл). Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций.

В этих экспериментах, 47-R и соединение D, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в объеме 10 мл/кг.

Пример 35а.

In vivo исследования для определения действия 47-R в ксенотрансплантатах фибросаркомы человека.

Целью этого исследования является оценка противоопухолевой активности соединения 47-R сравнением с противоопухолевой активностью соединения D с применением модели ксенотрансплантата саркомы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток HT1080.

В табл. 53 представлена оценка общего диаметра (опухоль+нога) HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R. Эти результаты также показаны на фиг. 42.

Таблица 53

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)		
	Контроль	47-R	Соединение D
0	7,5	7,5	7,5
2	9,4	8,9	8,2
5	11,4	10,1	7,5
7	12,1	10,5	7,4
9	13,2	11,5	8,1
12	14,5	13,5	7,9
14	15,2	13,9	7,7
16	15,9	14,6	8,8
19	18,0	18,0	10,2
21			11,2
23			12,2
27			13,2
30			14,6
33			16,3
35			18,0

Пример 35b.

In vivo исследования для определения действия 47-R в ксенотрансплантатах аденокарциномы молочной железы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 47-R и соединения D с применением модели ксенотрансплантата рака молочной железы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток MDA-MB-231.

В табл. 54 представлена средняя оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R. Эти результаты также показаны на фиг. 43.

Таблица 54

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	47-R	Соединение D
0	149,4	150,5	149,6
2	240,0	225,3	217,2
5	325,1	323,2	284,5
7	407,8	405,0	310,0
9	514,8	495,9	325,5
12	648,1	594,1	268,4
14	799,0	769,5	237,7
16	1002,5	1009,5	261,2
19	1233,9	1298,0	251,3
21	1539,1	1580,7	219,9
23	2006,5	2006,5	221,8
26	2027,7	2032,1	245,5
28			320,3
30			401,6
33			545,8
35			629,2
37			670,7
40			669,9
42			696,3
44			798,1
47			857,7
49			870,7
51			925,8
54			1005,4
56			1064,2
58			1235,6
61			1367,8
63			1553,7
65			2017,9

Пример 35с.

In vivo исследования для определения действия 47-R в ксенотрансплантатах рака легкого человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 47-R с противоопухолевой активностью соединения D с применением трех различных моделей ксенотрансплантата рака легкого человека. Эти модели соответствуют немелкоклеточному раку легкого (колония клеток H-460) и мелкоклеточному раку легкого (колонии клеток H526 и H82).

В табл. 55 представлена средняя оценка объема опухоли для H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R. Эти результаты также показаны на фиг. 44.

Таблица 55

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	47-R	Соединение D
0	187,4	185,8	187,2
2	577,5	508,1	329,7
5	1352,0	979,3	559,4
7	1642,9	1280,0	756,5
9	2025,0	1543,1	971,9
12		1764,0	1370,9
14		1845,5	1626,8
16			2025,0

В табл. 56 представлена средняя оценка объема опухоли для H526 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R. Эти результаты также показаны на фиг. 45.

Таблица 56

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	47-R	Соединение D
0	217,2	211,5	216,1
2	410,7	367,9	240,9
4	778,5	583,7	99,3
7	1083,2	941,7	56,7
9	1371,0	1305,2	62,5
11	1782,0	1484,7	62,5

14	2025,0	2025,0	32,0
16			4,0
21			4,0
28			4,0
35			4,0
42			4,0
49			4,0
56			4,0
63			4,0
70			4,0
77			4,0
84			4,0
91			4,0
98			4,0
105			4,0
112			4,0
119			4,0
126			4,0
133			4,0
140			4,0
147			4,0
165			4,0
175			4,0
191			4,0
205			4,0

В табл. 57 представлена средняя оценка объема опухоли для H82 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R. Эти результаты также показаны на фиг. 46.

Таблица 57

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	47-R	Соединение D
0	171,6	169,0	169,4
2	439,4	371,6	340,6
5	1024,7	888,8	443,3
7	1422,0	1314,2	496,2
9	1923,8	1811,0	614,1
12	2025,0	2055,4	665,5
14			1041,6
16			1151,2
19			1516,7
21			1748,0

Пример 35d.

In vivo исследования для определения действия 47-R в ксенотрансплантатах опухоли яичников человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 47-R с противоопу-

холевой активностью соединения D с применением модели ксенотрансплантата рака яичников человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является A2780.

В табл. 58 представлена оценка опухоли A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R. Эти результаты также показаны на фиг. 47.

Таблица 58

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	47-R	Соединение D
0	169,5	170,6	168,8
2	317,5	280,6	225,7
5	758,9	653,9	256,6
7	1351,9	848,7	473,8
9	1675,8	1569,1	633,6
12	2025,0	1764,0	822,8
14		1666,0	1129,3
16		2025,0	1198,6
19			1649,6
21			2025,0

Пример 35е.

In vivo исследования для определения действия 47-R в ксенотрансплантатах опухоли желудка человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 47-R с противоопухолевой активностью соединения D с применением модели ксенотрансплантата рака желудка человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является HGC27.

В табл. 59 представлен рост объема опухоли HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, соединением D и 47-R. Эти результаты также показаны на фиг. 48.

Таблица 59

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	47-R	Соединение D
0	200,7	194,0	194,0
2	429,0	359,4	324,2
5	835,5	774,8	561,6
7	1256,5	1155,4	504,2
9	1602,2	1474,7	584,2
12	2040,7	1870,2	767,7
14		2031,3	1056,8
16		2075,2	1440,2
19			1717,9
21			2043,4

Пример 36.

In vivo исследования для определения действия 32 в нескольких моделях ксенотрансплантатов.

Соединения 32 и ET-736 представлены в форме высушенных вымораживанием флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон восстанавливают стерильной водой для инъекций до концентрации 0,5 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 32 и ET-736 составляет 0,5 мг/кг.

Плацебо предоставляют в форме флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон (сахароза 200 мг+дигидрофосфат калия 13,6 мг+фосфорная кислота д.к., рН 3,8-4,5) восстанавливают стерильной водой для инъекций (2 мл). Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций.

В этих экспериментах, 32 и ET-736, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в объеме 10 мл/кг.

Пример 36а.

In vivo исследования для определения действия 32 в ксенотрансплантатах фибросаркомы человека.

Целью этого исследования является оценка противоопухолевой активности соединения 32 сравне-

нием с противоопухолевой активностью ET-736 с применением модели ксенотрансплантата саркомы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток HT-1080.

В табл. 60 представлена оценка общего диаметра (опухоль+нога) HT1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, ET-736 и 32. Эти результаты также показаны на фиг. 49.

Таблица 60

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)		
	Контроль	32	ET-736
0	7,5	7,5	7,4
2	9,4	8,9	8,3
5	11,4	8,2	7,1
7	12,1	8,8	7,6
9	13,2	10,0	7,4
12	14,5	8,8	7,0
14	15,2	10,8	7,1
16	15,9	11,8	7,4
19	18,0	12,0	8,4
21		14,0	8,6
23		13,8	10,0
27		13,6	10,9
30		15,5	13,2
33		18,0	14,3
35			15,2
37			15,8
40			16,6
42			18,0

Пример 36b.

In vivo исследования для определения действия 32 в ксенотрансплантатах аденокарциномы молочной железы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 32 и ET-736 с применением модели ксенотрансплантата рака молочной железы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток MDA-MB-231.

В табл. 61 представлена средняя оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, ET-736 и 32. Эти результаты также показаны на фиг. 50.

Таблица 61

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	32	ЕТ-736
0	149,4	150,2	150,0
2	240,0	233,6	237,7
5	325,1	310,6	302,1
7	407,8	386,1	364,9
9	514,8	437,5	404,6
12	648,1	493,4	395,4
14	799,0	560,3	398,3
16	1002,5	649,5	447,2
19	1233,9	853,0	485,0
21	1539,1	1017,5	536,3
23	2006,5	1263,2	669,8
26	2027,7	1487,7	778,9
28		1726,6	1046,1
30		1892,6	1315,9
33		2082,8	1664,9
35			2007,7

Пример 36с.

In vivo исследования для определения действия 32 в ксенотрансплантатах рака легкого человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 32 и ЕТ-736 с применением трех различных моделей ксенотрансплантата рака легкого человека. Эти модели соответствуют немелкоклеточному раку легкого (колония клеток Н-460) и мелкоклеточному раку легкого (колонии клеток Н526 и Н82).

В табл. 62 представлена средняя оценка объема опухоли для Н460 опухолей у мышей, леченных плацебо, ЕТ-736 и 32. Эти результаты также показаны на фиг. 51.

Таблица 62

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	32	ЕТ-736
0	187,4	183,9	185,8
2	577,5	455,2	457,8
5	1352,0	784,8	732,8
7	1642,9	837,4	930,1
9	2025,0	1044,3	1207,2
12	2025,0	1452,4	1568,0
14		1845,5	1845,5
16		2025,0	2025,0

В табл. 63 представлена средняя оценка объема опухоли для Н526 опухолей у мышей, леченных плацебо, ЕТ-736 и 32. Эти результаты также показаны на фиг. 52.

Таблица 63

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	32	ЕТ-736
0	217,2	212,1	213,5
2	410,7	277,3	240,5
4	778,5	127,0	97,2
7	1083,2	95,0	48,8
9	1371,0	63,1	62,5
11	1782,0	62,5	62,5
14	2025,0	62,5	47,3
16		62,5	32,0
21		4,0	4,0
28		4,0	4,0
35		55,3	4,0
42		85,3	4,0
49		185,6	4,0
56		169,1	4,0
63		62,5	4,0
70		88,9	4,0
77		280,6	4,0
84		694,2	199,8
91		1150,9	786,5

В табл. 64 представлена средняя оценка объема опухоли для H82 опухолей у мышей, леченных плацебо, ЕТ-736 и 32. Эти результаты также показаны на фиг. 53.

Таблица 64

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	32	ЕТ-736
0	171,6	171,6	170,0
2	439,4	309,4	334,4
5	1024,7	485,0	539,4
7	1422,0	708,4	836,4
9	1923,8	972,6	1013,1
12	2025,0	1101,6	1290,9
14		1339,6	1648,0
16		1430,3	
19		1885,7	

Пример 36d.

In vivo исследования для определения действия 32 в ксенотрансплантатах опухоли яичников человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 32 и ЕТ-736 с применением модели ксенотрансплантата рака яичников человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является А2780.

В табл. 65 представлена оценка опухоли А2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, ЕТ-736 и 32. Эти результаты также показаны на фиг. 54.

Таблица 65

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	32	ЕТ-736
0	169,5	168,6	168,8
2	317,5	262,9	251,2
5	758,9	572,7	382,6
7	1351,9	997,5	676,1
9	1675,8	1359,9	959,4
12	2025,0	1715,0	1241,5
14		2025,0	1582,7
16		2025,0	1646,4
19			1845,5
21			2025,0

Пример 36е.

In vivo исследования для определения действия 32 в ксенотрансплантатах опухоли желудка человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 32 и ЕТ-736 с применением модели ксенотрансплантата рака желудка человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является HGC27.

В табл. 66 представлен рост объема опухоли HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, ЕТ-736 и 32. Эти результаты также показаны на фиг. 55.

Таблица 66

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	32	ЕТ-736
0	200,7	194,8	195,9
2	429,0	386,3	359,2
5	835,5	551,3	537,6
7	1256,5	579,2	553,5
9	1602,2	665,8	604,7
12	2040,7	701,1	627,4
14		814,5	648,0
16		959,9	687,6
19		1312,4	760,0
21		1626,8	792,4
23		1737,3	818,9
26			1026,1
28			1354,9

Пример 37.

In vivo исследования для определения действия 35 в нескольких моделях ксенотрансплантатов.

Соединение 35 представлено в форме высушенных вымораживанием флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон восстанавливают стерильной водой для инъекций до концентрации 0,5 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 35 составляет 0,25 мг/кг.

PM01183 представлено в форме флаконов с лиофилизированным продуктом. Каждый флакон восстанавливают стерильной водой для инъекций до концентрации 0,5 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% глюкозой или 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза PM01183 составляет 0,18 мг/кг.

Плацебо предоставляют в форме флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон (сахара 200 мг+дигидрофосфат калия 13,6 мг+фосфорная кислота д.к., рН 3,8-4,5) восстанавливают стерильной водой для инъекций (2 мл). Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций.

В этих экспериментах, 35 и РМ01183, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в объеме 10 мл/кг.

Пример 37а.

In vivo исследования для определения действия 35 в ксенотрансплантатах фибросаркомы человека.

Целью этого исследования является оценка противоопухолевых действий соединения 35 и РМ01183 с применением модели ксенотрансплантата саркомы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток НТ-1080.

В табл. 67 представлена оценка общего диаметра (опухоль+нога) НТ1080 опухолей у мышей, леченных плацебо, РМ01183 и 35. Эти результаты также показаны на фиг. 56.

Таблица 67

Дни	Общий диаметр (опухоль+нога) (мм)		
	Контроль	РМ01183	35
0	8,4	8,4	8,3
2	10,9	9,8	9,4
5	14,8	9,7	8,7
7	15,9	11,4	8,0
9	18,0	12,7	9,9
12		13,7	11,4
14		14,6	12,5
16		15,5	13,2
19		15,6	14,6
21		18,0	15,7
23			18,0

Пример 37б.

In vivo исследования для определения действия 35 в ксенотрансплантатах аденокарциномы молочной железы человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 35 и РМ01183 с применением модели ксенотрансплантата рака молочной железы человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток MDA-MB-231.

В табл. 68 представлена средняя оценка объема опухоли для MDA-MB-231 опухолей у мышей, леченных плацебо, РМ01183 и 35. Эти результаты также показаны на фиг. 57.

Таблица 68

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	35	РМ01183
0	132,6	132,7	134,3
4	194,1	193,6	177,2
7	248,2	179,1	186,3
11	377,6	276,7	250,7
14	461,3	286,0	266,1
18	679,2	384,5	327,7

21	753,2	436,8	391,0
25	909,2	554,3	493,1
28	1090,7	647,0	627,3
32	1433,4	817,5	789,0
36	1887,5	1156,7	1022,0
39	1785,2	1387,6	1294,2
42	2081,5	1595,3	1643,3
46	2137,5	1689,9	1658,9
49		2044,2	1938,0

Пример 37с.

In vivo исследования для определения действия 35 в ксенотрансплантатах рака легкого человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 35 и РМ01183 с применением модели ксенотрансплантата рака легкого человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток H460.

В табл. 69 представлена средняя оценка объема опухоли для H460 опухолей у мышей, леченных плацебо, РМ01183 и 35. Эти результаты также показаны на фиг. 58.

Таблица 69

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	РМ01183	35
0	197,0	196,3	197,2
2	529,5	457,0	415,3
4	1057,4	861,5	750,8
7	1582,5	1280,2	1242,3
9	2094,8	1424,9	1536,3
11		1969,9	1728,7
14			2080,9

Пример 37d.

In vivo исследования для определения действия 35 в ксенотрансплантатах опухоли яичников человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 35 и РМ01183 с применением модели ксенотрансплантата рака яичников человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является A2780.

В табл. 70 представлена оценка опухоли A2780 опухолей у мышей, леченных плацебо, РМ01183 и 35. Эти результаты также показаны на фиг. 59.

Таблица 70

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	РМ01183	35
0	163,4	163,6	163,6
2	287,1	236,5	189,9
4	568,7	463,2	284,3
7	1211,3	986,3	606,4
9	1633,7	1451,4	946,9
11	2047,8	2062,0	1394,2
14			2067,7

Пример 37е.

In vivo исследования для определения действия 35 в ксенотрансплантатах опухоли желудка человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевых действий 35 и РМ01183 с применением модели ксенотрансплантата рака желудка человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является HGC27.

В табл. 71 представлен рост объема HGC27 опухолей у мышей, леченных плацебо, PM01183 и 35. Эти результаты также показаны на фиг. 60.

Таблица 71

Дни	Средний объем опухоли (мм ³)		
	Контроль	35	PM01183
0	178,3	182,3	177,6
2	409,0	382,2	395,6
5	907,4	610,8	572,4
7	1283,6	775,5	766,6
9	1664,0	988,0	950,7
12	1692,4	1005,6	972,0
14	2102,8	1531,7	1199,4
16		1866,3	1353,1

Пример 38.

In vivo исследования для определения действия 12-S и 12-R в ксенотрансплантатах простаты человека.

12-S и 12-R представлены в форме высушенных вымораживанием флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон восстанавливают водой для вливания до концентрации 0,5 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Введенные дозы 12-S и 12-R составляют 0,25 мг/кг и 0,05 мг/кг, соответственно.

Плацебо предоставляют в форме лиофилизированной лепешки, содержащей 100 мг сахарозы+дигидрофосфат калия 6,8 мг+фосфорная кислота д.к., рН 3,8-4,5, которую восстанавливают водой для вливания.

В этих экспериментах, 12-S и 12-R, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель, в дни 0, 7 и 14, когда бы это ни было возможно.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 12-S и 12-R с применением модели ксенотрансплантата рака простаты человека.

Моделью опухоли, применяемой в этом исследовании, является колония клеток PC-3.

В табл. 72 представлена средняя оценка объема опухоли для PC-3 опухолей у мышей, леченных плацебо, 12-S и 12-R. Эти результаты также показаны на фиг. 61.

Таблица 72

Средний объем опухоли (мм ³)			
Дни	Контроль	12-R	12-S
0	128,0	129,0	128,0
2	149,6	136,2	141,5
4	197,0	144,2	143,7
7	250,9	172,2	183,9
11	291,6	183,6	208,1
14	326,5	205,2	270,7
16	361,9	256,0	286,3
18	397,0	325,7	336,1
21	476,9	322,2	357,1
23	506,1	407,8	400,8
25	526,7	419,9	443,6
29	593,6	459,1	523,4
32	769,5	512,1	652,6
35	875,3	579,2	689,7
37	900,0	613,8	692,2
39	977,8	764,1	726,9
42	1061,5	785,0	823,7
44	1463,4	845,5	864,2
46	1612,8	748,0	1182,8
49	1809,2	808,7	1219,2
51	2030,9	855,8	1331,9
56		1125,2	1335,2

Пример 39.

In vivo исследования для определения действия 4-S в ксенотрансплантатах простаты человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 4-S с применением трех разных моделей ксенотрансплантатов рака простаты человека. Эти модели соответствуют колониям клеток PC-3, DU-145 и 22Rv1.

Соединение 4-S представлено в форме высушенных вымораживанием флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон восстанавливают стерильной водой для инъекций до концентрации 0,5 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 4-S варьируется в зависимости от исследования, и составляет 1,25 мг/кг для модели опухоли PC-3, 1,00 мг/кг для модели опухоли DU-145 и 0,75 мг/кг для модели опухоли 22Rv1, соответственно.

Плацебо предоставляют в форме лиофилизированной лепешки, содержащей 100 мг сахаразы+дигидрофосфат калия 6,8 мг+фосфорная кислота д.к., рН 3,8-4,5, которую восстанавливают водой для вливаний.

В этих экспериментах, 4-S, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель, в дни 0, 7 и 14, когда бы это ни было возможно.

В табл. 73 представлена средняя оценка объема опухоли для PC-3 опухолей у мышей, леченных плацебо и 4-S. Эти результаты также показаны на фиг. 62.

Таблица 73

Средний объем опухоли (мм ³)		
Дни	Контроль	4-S
0	140,5	141,3
2	178,6	130,7
4	233,1	147,6
7	284,6	157,7
9	331,7	200,9
11	433,7	192,8
14	500,4	210,8
16	570,8	255,5
18	680,3	261,1
21	850,1	282,4
23	928,5	382,2
25	915,7	451,6
28	1187,5	611,1
30	1270,1	762,3
32	1327,1	821,6
35	1373,6	1045,6

В табл. 74 представлена средняя оценка объема опухоли для DU-145 опухолей у мышей, леченных плацебо и 4-S. Эти результаты также показаны на фиг. 63.

Таблица 74

Средний объем опухоли (мм ³)		
Дни	Контроль	4-S
0	127,4	126,2
3	180,9	102,4
5	248,8	119,5
7	320,4	149,5
10	384,6	216,8
12	441,0	181,4
14	519,6	237,7
17	601,0	204,4
19	660,8	210,9
24	740,7	300,0
26	798,6	378,4
28		587,0
31		650,3

В табл. 75 представлена средняя оценка объема опухоли для 22Rv1 опухолей у мышей, леченных плацебо и 4-S. Эти результаты также показаны на фиг. 64.

Таблица 75

Средний объем опухоли (мм ³)		
Дни	Контроль	4-S
0	174,6	173,6
3	307,2	70,3
5	511,5	63,1
7	739,1	76,7
10	955,2	49,1
12	1286,1	59,8
14	1385,8	74,9
17	1791,1	55,1
19	2025,0	64,9
24		138,4
26		186,9
28		242,0
31		392,5
33		561,8
35		799,3
38		1107,0
40		1426,4
42		1685,5
45		2025,0

Пример 40.

In vivo исследования для определения действия 39-S в ксенотрансплантатах простаты человека.

Целью этого исследования является сравнение противоопухолевой активности 39-S с применением трех разных моделей ксенотрансплантатов рака простаты человека. Эти модели соответствуют колониям клеток PC-3, DU-145 и 22Rv1.

Соединение 39-S представлено в форме высушенных вымораживанием флаконов лиофилизированного продукта. Каждый флакон восстанавливают стерильной водой для инъекций до концентрации 0,5 мг/мл. Дальнейшие разведения проводят 5% раствором декстрозы для инъекций до концентрации дозирующего состава. Вводимая доза 39-S варьируется в зависимости от исследования, и составляет 1,25 мг/кг для модели опухоли PC-3, 1,00 мг/кг для модели опухоли DU-145 и 0,75 мг/кг для модели опухоли 22Rv1, соответственно.

Плацебо предоставляют в форме лиофилизированной лепешки, содержащей 100 мг сахаразы+дигидрофосфат калия 6,8 мг+фосфорная кислота д.к., рН 3,8-4,5, которую восстанавливают водой для вливаний.

В этих экспериментах, 39-S, а также плацебо, внутривенно вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель, в дни 0, 7 и 14, когда бы это ни было возможно.

В табл. 76 представлена средняя оценка объема опухоли для PC-3 опухолей у мышей, леченных плацебо и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 65.

Таблица 76

Средний объем опухоли (мм ³)		
Дни	Контроль	39-S
0	181,9	182,3
2	254,8	222,6
4	308,7	244,0
7	344,5	269,3
9	396,8	295,8
11	439,2	315,0
14	542,7	356,9
16	619,0	388,0
18	721,3	400,1
21	908,1	503,3
23	1039,1	556,0
25	1117,0	579,6
28	1232,3	694,9
30	1778,6	811,1
32	2018,1	1027,1
35		1194,3
37		1495,0
39		1710,7
42		2066,2

В табл. 77 представлена средняя оценка объема опухоли для DU-145 опухолей у мышей, леченных плацебо и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 66.

Таблица 77

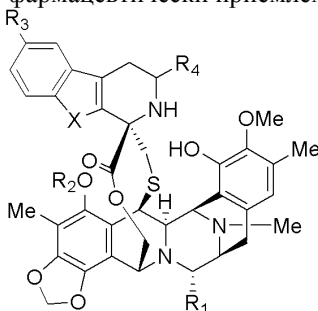
Средний объем опухоли (мм ³)		
Дни	Контроль	39-S
0	156,8	179,9
2	198,3	199,9
4	253,9	222,2
7	325,8	340,5
9	385,1	354,1
11	462,2	349,7
14	483,8	429,1
16	599,0	454,8
18	664,0	449,7
21	816,9	517,5
23	861,3	568,5
25	977,9	629,4
28	973,6	775,7

В табл. 78 представлена средняя оценка объема опухоли для 22Rv1 опухолей у мышей, леченных плацебо и 39-S. Эти результаты также показаны на фиг. 67.

Средний объем опухоли (мм ³)		
Дни	Контроль	39-S
0	174,6	173,5
3	307,2	93,0
5	511,5	96,8
7	739,1	115,2
10	955,2	108,2
12	1286,1	128,4
14	1385,8	155,6
17	1791,1	173,4
19	2025,0	210,2
24		358,8
26		456,5
28		645,2
31		1049,5
33		1439,4
35		2025,0

Части формулы изобретения.

1. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



I

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

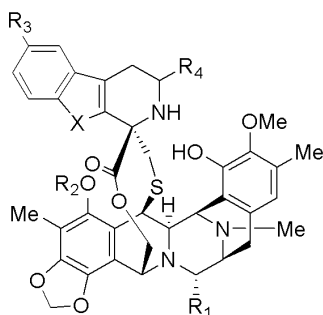
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

2. Соединение из п.1 формулы IA, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир

**IA**

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

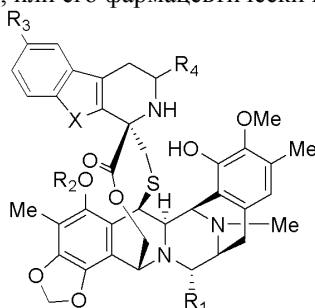
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

3. Соединение из п.1 формулы IB, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир

**IB**

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

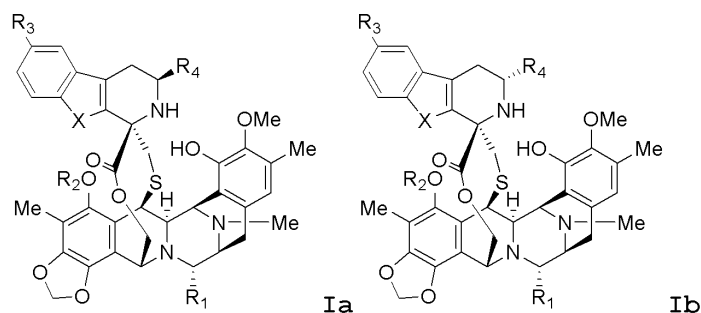
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

4. Соединение из п.1, выбранное из формулы Ia или Ib, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

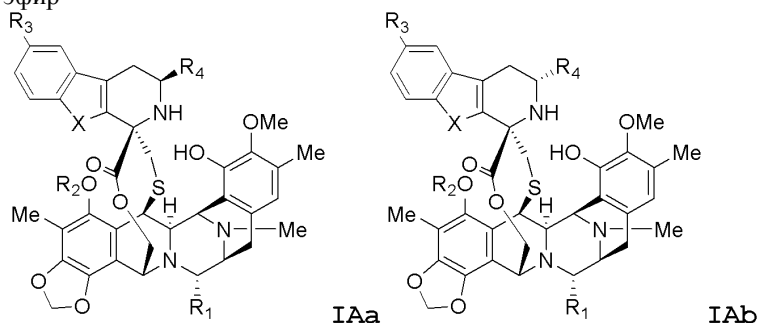
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

5. Соединение по п.2, выбранное из формулы IAa или IAb, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом;

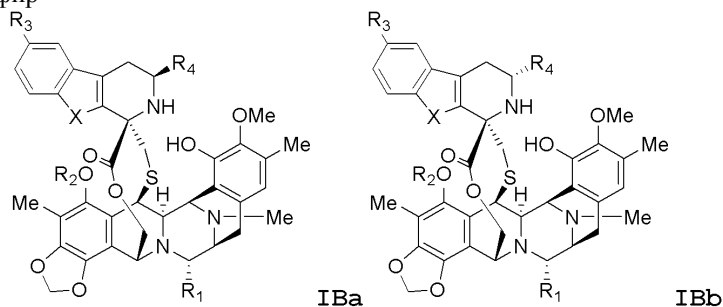
R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

6. Соединение по п.3 выбранное из формулы IBA или IBb, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир

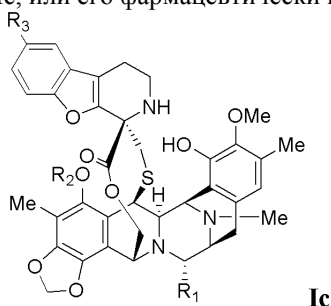


где

X является -NH- или -O-;

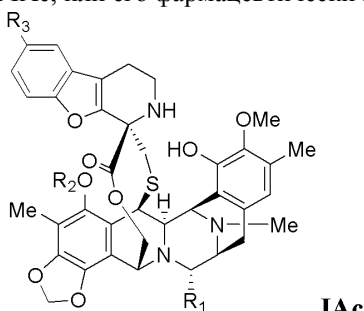
R₁ является -OH или -CN;

- R_2 является $-C(=O)R^a$ группой;
 R_3 является $-OR^b$ группой;
 R_4 выбирают из $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R^c$, $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$;
 R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{12} - алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила;
 R^b выбирают из замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила;
 R^c выбирают из замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила; и
 $Prot^{NH}$ является защитной группой для амина.
7. Соединение по любому из представленных выше пунктов, где X является $-NH-$.
8. Соединение по любому из представленных выше пунктов, где X является $-O-$.
9. Соединение по любому из представленных выше пунктов, где R_4 выбирают из $-CH_2OH$, $-CH_2O(C=O)R^c$, $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$, где R^c является замещенным или незамещенным C_1-C_6 -алкилом.
10. Соединение по п.9, где R^c является метилом.
11. Соединение по п.9, где R_4 является $-CH_2OH$.
12. Соединение по п.9, где R_4 является $-CH_2NH_2$.
13. Соединение из п.1 формулы Ic, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



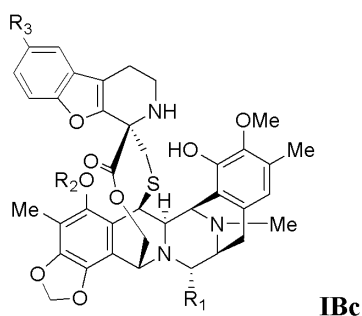
Ic

- где
 R_1 является $-OH$ или $-CN$;
 R_2 является $-C(=O)R^a$ группой;
 R_3 является водородом или $-OR^b$ группой;
 R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила; и
 R^b выбирают из замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила.
14. Соединение по п.2 формулы IAc, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IAc

- где
 R_1 является $-OH$ или $-CN$;
 R_2 является $-C(=O)R^a$ группой;
 R_3 является водородом;
 R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_1-C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2-C_{12} -алкинила.
15. Соединение по п.3 формулы IBc, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

R_1 является -ОН или -СN;

R_2 является -C(=O) R^a группой;

R_3 является -OR^b группой;

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила.

16. Соединение по любому из представленных выше пунктов, где R_1 является -ОН.

17. Соединение по любому из представленных выше пунктов, где R_2 является -C(=O) R^a группой, где R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом.

18. Соединение из п.17, где R_2 является ацетилом.

19. Соединение из п.1, где R_3 является водородом или -OR^b, где R^b является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом.

20. Соединение из п.19, где R_3 выбирают из водорода и метокси.

21. Соединение по п.20, где R_3 является водородом.

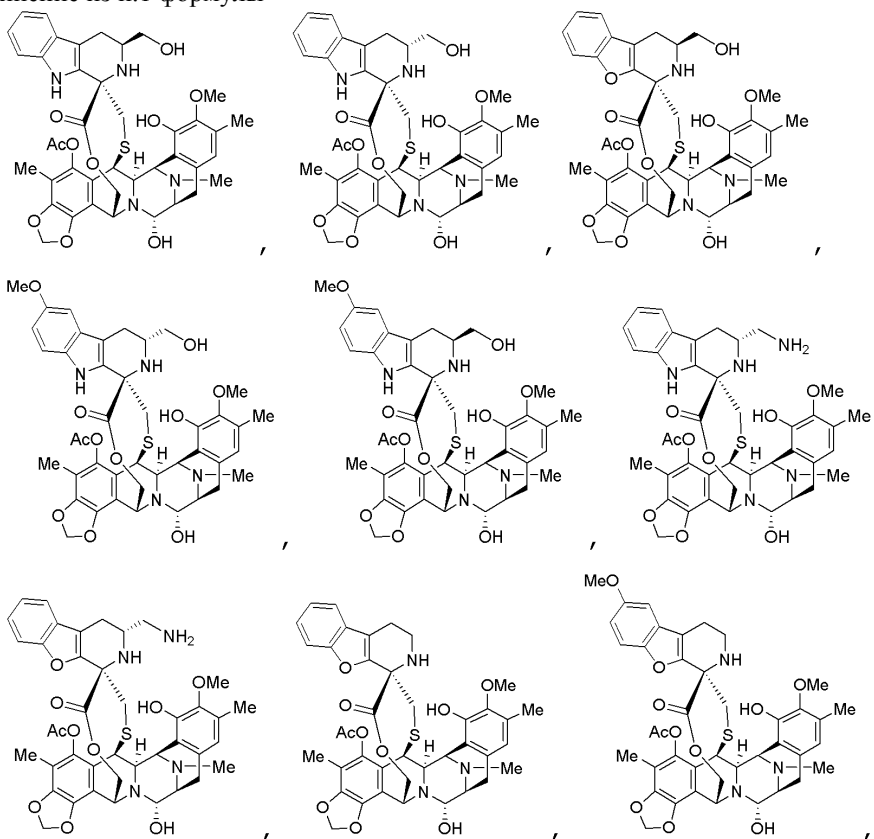
22. Соединение по п.20, где R_3 является метокси.

23. Соединение по любому из пп.1, 2, 4, 5, 13 или 14, где R_3 является водородом.

24. Соединение по любому из пп.1, 3, 4, 6, 13 или 15, где R_3 является -OR^b, где R^b является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом.

25. Соединение по п.24, где R_3 является метокси.

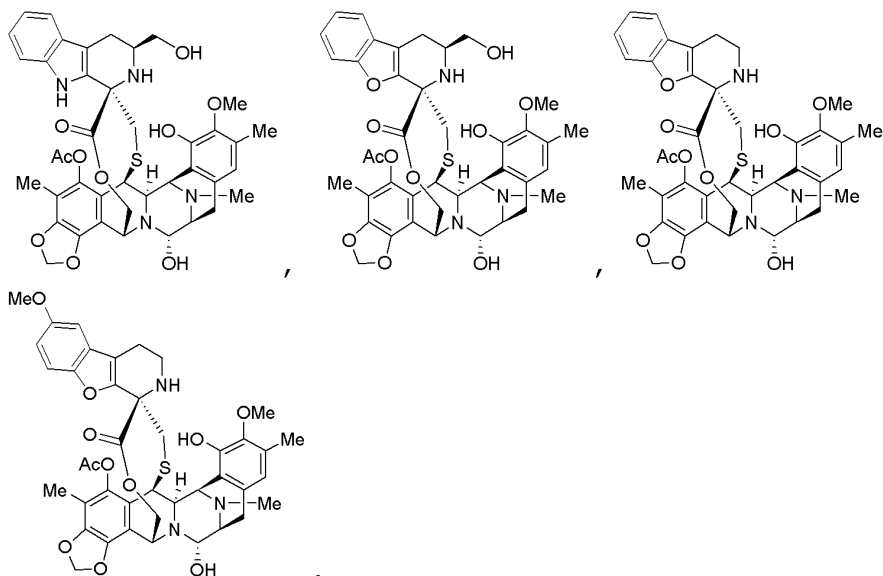
26. Соединение из п.1 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

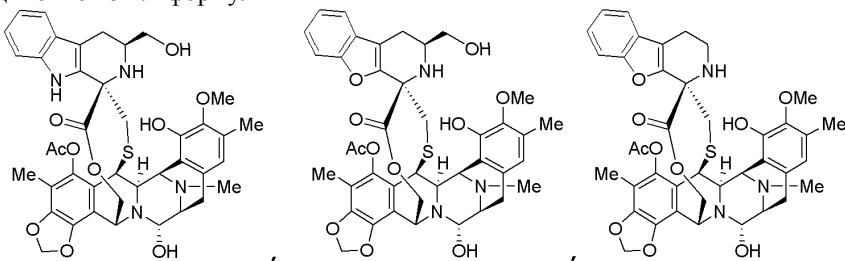
27. Соединение из п.1 формулы

048007



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

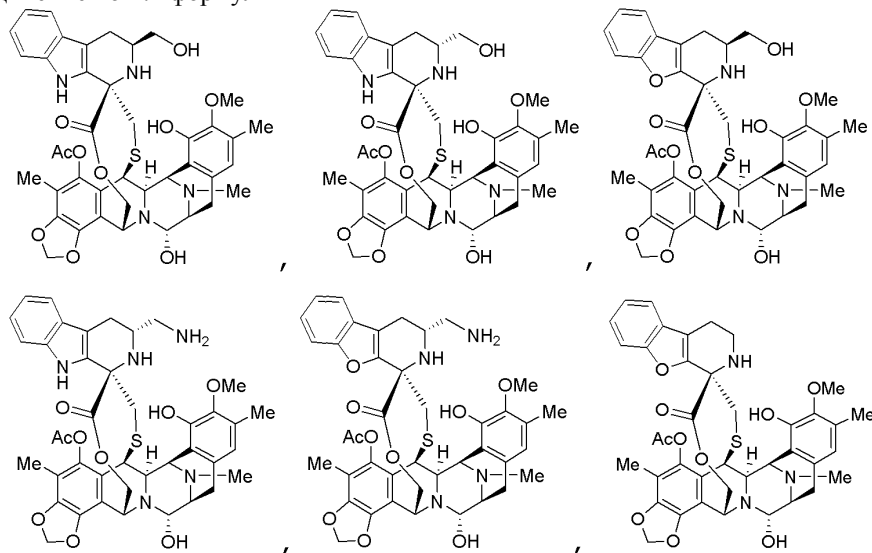
28. Соединение из п.1 формулы



ИЛИ

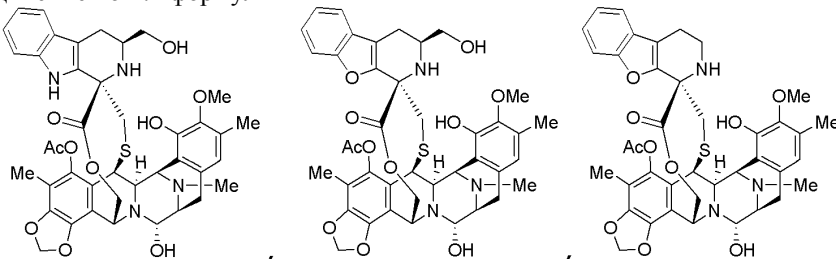
его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

29. Соединение по п.2 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

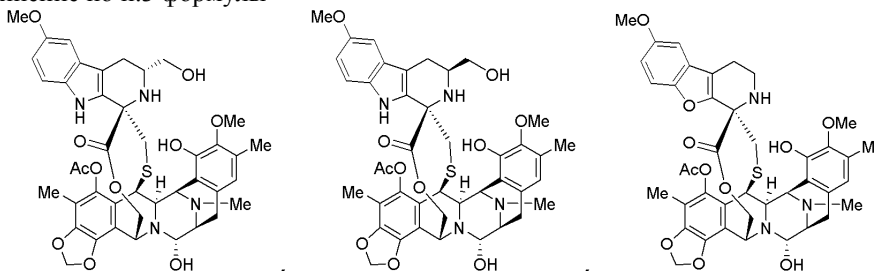
30. Соединение по п.2 формулы



ИЛИ

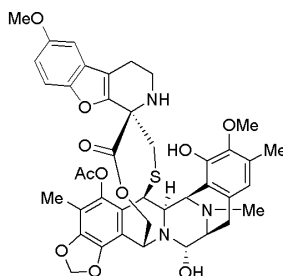
его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

31. Соединение по п.3 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

32. Соединение по п.3 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Соединение по любому из пп.1-32, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир или композиция по п.33 для применения в качестве лекарственного средства.

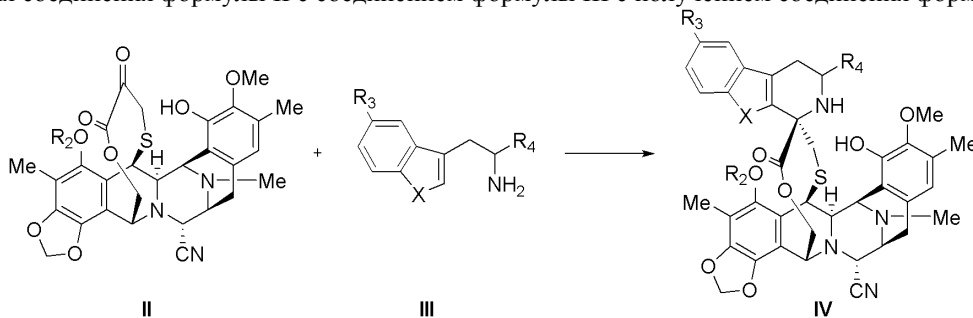
35. Соединение по любому из пп.1-32, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир или композиция по п.33 для применения в лечении рака.

36. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таковом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции по п.33.

37. Соединение по п.35 или способ по п.36, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников и рака желудка.

38. Соединение или способ по п.37, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака молочной железы, карциномы поджелудочной железы и рака прямой и ободочной кишки.

39. Способ получения соединения формулы I, определенного в пункте 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, соединения формулы IA, определенного в пункте 2, или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, или соединения формулы IB, определенного в пункте 3, или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, включающий стадию взаимодействия соединения формулы II с соединением формулы III с получением соединения формулы IV



где

X является -NH- или -O-;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила; и
 $Prot^{NH}$ является защитной группой для амина;

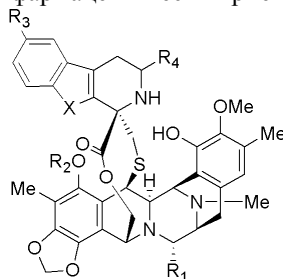
при условии, что если R_4 является водородом, то X является -O-.

40. Способ по п.39, включающий стадию замещения цианогруппы в соединении формулы IV гидроксигруппой с получением соединения формулы I или IA или IB, где R_1 является OH.

41. Набор, содержащий терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-32 и фармацевтически приемлемый носитель.

42. Набор по п.41, дополнительно содержащий инструкции по применению соединения в лечении рака и, более предпочтительно, рака, выбранного из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников и рака желудка.

43. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



I

где

X является -NH- или -O-;

R_1 является -OH или -CN;

R_2 является -C(=O) R^a группой;

R_3 является водородом или -OR^b группой;

R_4 выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O) R^c , -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила;

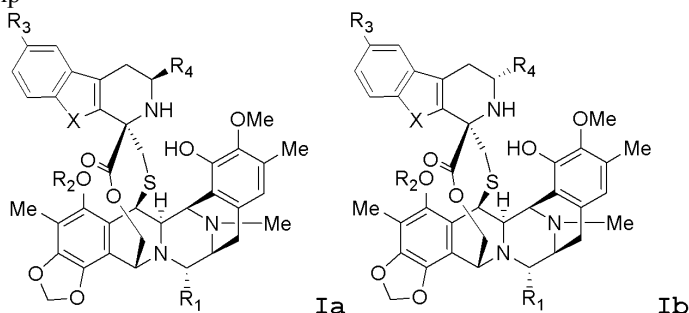
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R_4 является водородом, то X является -O-.

44. Соединение по п.43, выбранное из формулы Ia или Ib, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

X является -NH- или -O-;

R_1 является -OH или -CN;

R_2 является -C(=O) R^a группой;

R_3 является водородом или -OR^b группой;

R_4 выбирают из -CH₂OH, -CH₂OC(=O) R^c , -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила; и

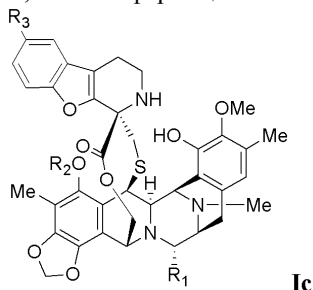
Prot^{NH} является защитной группой для амина.

45. Соединение по п.43 или пункту 44, где X является -NH-.

46. Соединение по п.43 или пункту 44, где X является -O-.

47. Соединение по любому из пп.43-46, где R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂O(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH}, где R^c является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом, предпочтительно, метилом; особенно предпочтительно, где R₄ является -CH₂OH или -CH₂NH₂.

48. Соединение по п.43 формулы Ic, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



Ic

где

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

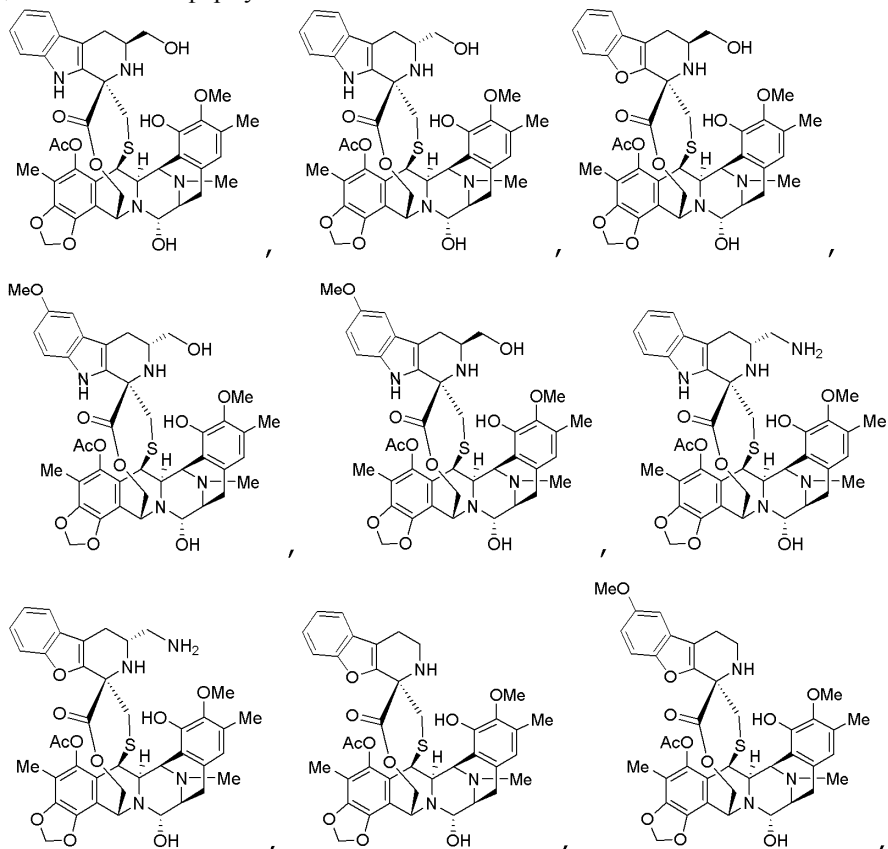
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила.

49. Соединение по любому из пп.43-48, где R₁ является -OH; и/или где R₂ является -C(=O)R^a группой, где R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом, предпочтительно, ацетиллом.

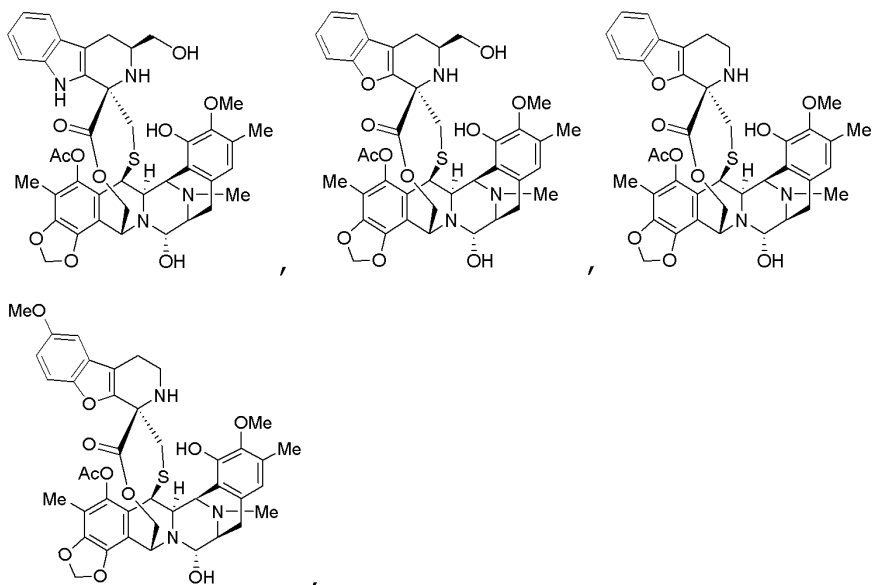
50. Соединение по любому из пп.43-49, где R₃ является водородом.

51. Соединение по любому из пп.43-49, где R₃ является -OR^b; предпочтительно, где R^b является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом, более предпочтительно, где R^b является метокси.

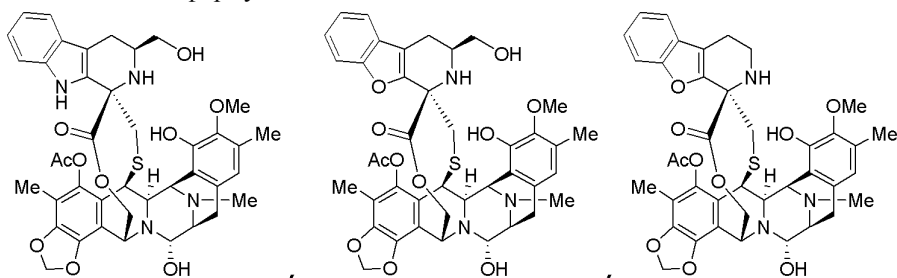
52. Соединение по п.43 формулы



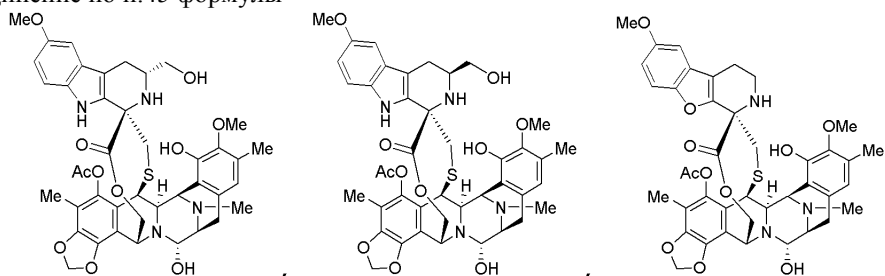
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир; предпочтительно, формулы



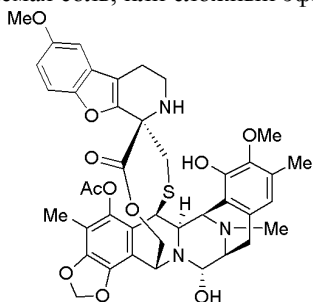
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.
53. Соединение по п.43 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.
54. Соединение по п.45 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир; предпочтительно, формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

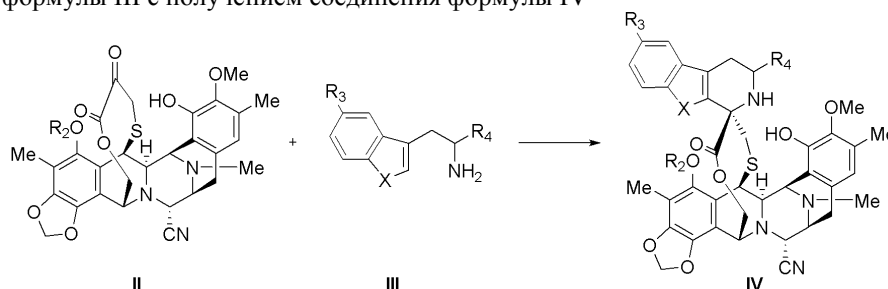
55. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.43-53 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир и фармацевтически приемлемый носитель.

56. Соединение по любому из пп.43-54, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир, или композиция по п.55 для применения в качестве лекарственного средства; или

соединение по любому из пп.43-54, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир или композиция по п.55 для применения в лечении рака; предпочтительно, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников и рака желудка; даже более

предпочтительно, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака молочной железы, карциномы поджелудочной железы и рака прямой и ободочной кишки.

57. Способ получения соединения формулы I, определенного в пункте 43, или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, включающий стадию взаимодействия соединения формулы II с соединением формулы III с получением соединения формулы IV



где

X является -NH- или -O-;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

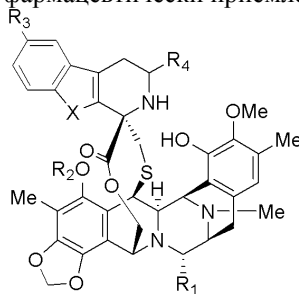
R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-;

где способ необязательно включает дополнительную стадию замещения цианогруппы в соединении формулы IV гидроксигруппой с получением соединения формулы I или IA или IB, где R₁ является OH.

1. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



I

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-C(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

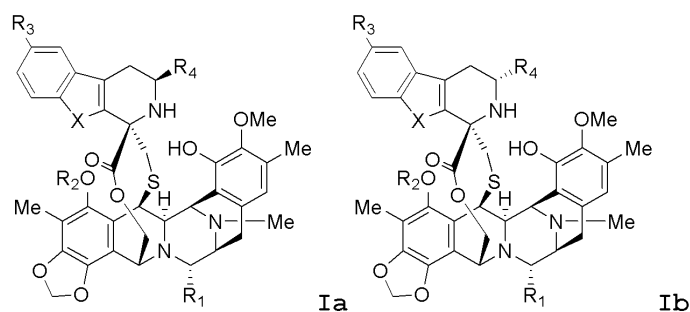
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

2. Соединение из п.1, выбранное из формулы Ia или Ib, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

3. Соединение по любому из пп.1-2, где X является -NH-.

4. Соединение по любому из пп.1-2, где X является -O-.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂O(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH}, где R^c является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом.

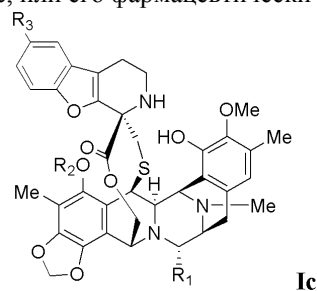
6. Соединение по п.5, где R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила; предпочтительно, где R^c является метилом.

7. Соединение по любому из пп.1 или 3, если зависит от п.1, или 4, если зависит от п.1, где R₄ является H, -CH₂OH или -CH₂NH₂.

8. Соединение по п.5, где R₄ является -CH₂OH.

9. Соединение по п.5, где R₄ является -CH₂NH₂.

10. Соединение из п.1 формулы Ic, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R₁ является -OH.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R₂ является -C(=O)R^a группой, где R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно, где R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

13. Соединение из п.12, где R_2 является ацетиллом.

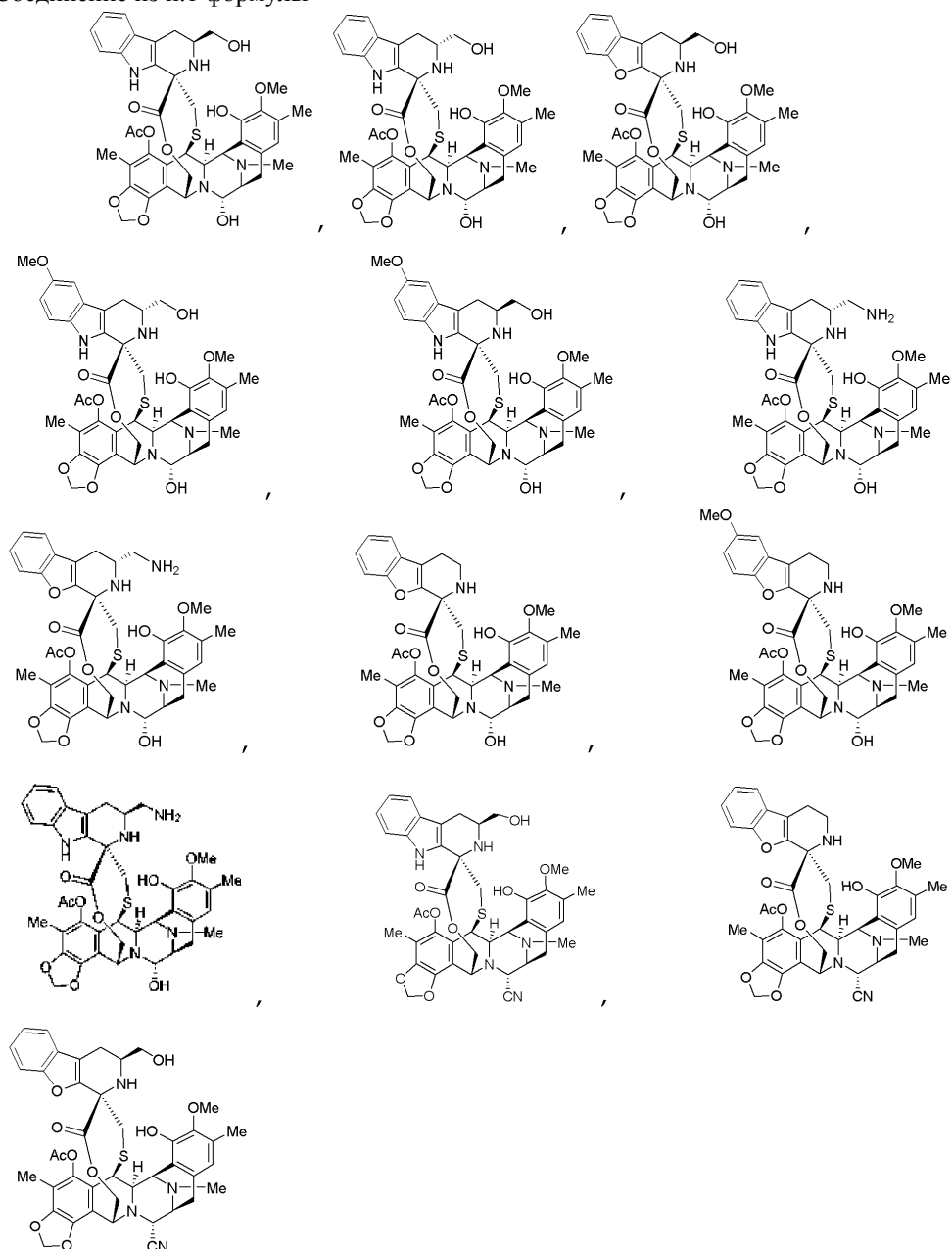
14. Соединение по любому из пп.1-13, где R_3 является водородом или $-OR^b$, где R^b является замещенным или незамещенным C_1-C_6 -алкилом; предпочтительно, где R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

15. Соединение из п.14, где R_3 является водородом.

16. Соединение из п.14, где R_3 является $-OR^b$, где R^b является замещенным или незамещенным C_1-C_6 -алкилом; предпочтительно, где R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

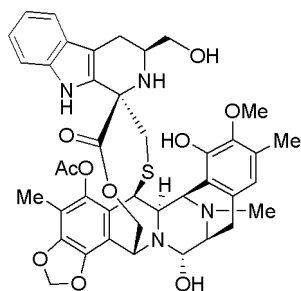
17. Соединение из п.16, где R_3 является метокси.

18. Соединение из п.1 формулы



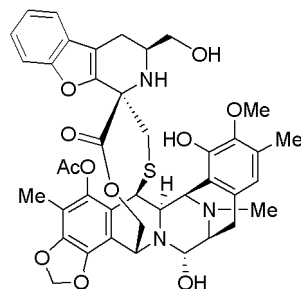
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

19. Соединение из п.1 формулы



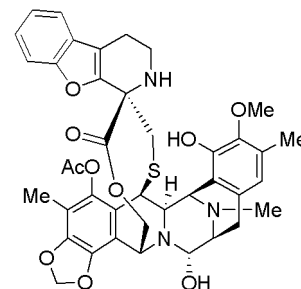
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

20. Соединение из п.1 формулы



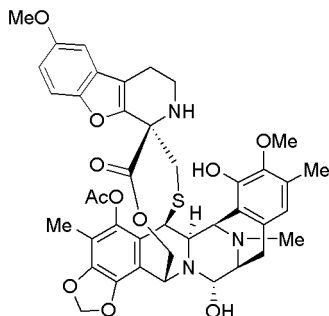
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

21. Соединение из п.1 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

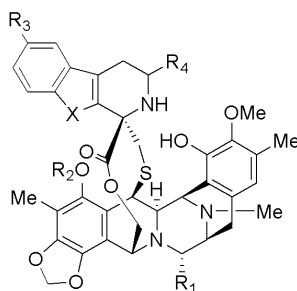
22. Соединение из п.1 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

23. Соединение по любому из пп.1-22, где соль выбирают из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, сульфата, нитрата, фосфата, ацетата, трифторацетата, малеата, fumarата, цитрата, оксалата, сукцината, тартрата, малата, миндалята, метансульфоната, п-толуолсульфоната, натрия, калия, кальция, аммония, этилендиамина, этаноламина, N, N-диалкиленэтанолamina, триэтанолamina и основных аминокислот.

24. Соединение из п.1 формулы IC, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IC

где

X является -NH-; R₁ является -OH или -CN; R₂ является -C(=O)R^a группой; R₃ является водородом или -OR^b группой;

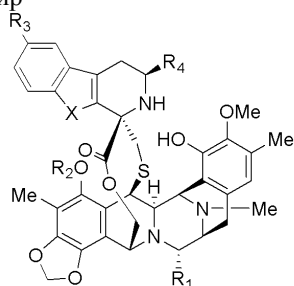
R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH}; R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

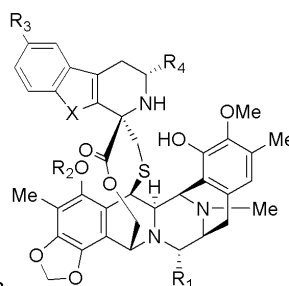
R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

25. Соединение по п.24, выбранное из формулы ICa или ICb, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



ICa



ICb

где

X является -NH-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

26. Соединение по любому из пп.24-25, где R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂O(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH}, где R^c является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом.

27. Соединение по п.26, где R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного n-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного n-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила; предпочтительно, где R^c является метилом.

28. Соединение по п.26, где R₄ является -CH₂OH или -CH₂NH₂.

29. Соединение по пункту 26, где R₄ является -CH₂OH.

30. Соединение по п.26, где R₄ является -CH₂NH₂.

31. Соединение по любому из пп.24-30, где R₁ является -OH.

32. Соединение по любому из пп.24-31, где R₂ является -C(=O)R^a группой, где R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно, где R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного n-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного n-бутила, замещенного

или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

33. Соединение по п.32, где R_2 является ацетиллом.

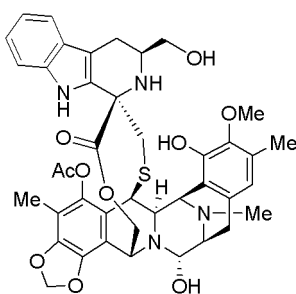
34. Соединение по любому из пп.24-33, где R_3 является водородом или $-OR^b$, где R^b является замещенным или незамещенным C_1-C_6 -алкилом; предпочтительно, где R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

35. Соединение по п.34, где R_3 является водородом.

36. Соединение по п.34, где R_3 является $-OR^b$, где R^b является замещенным или незамещенным C_1-C_6 -алкилом; предпочтительно, где R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

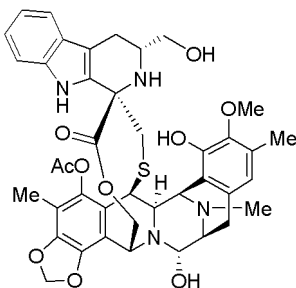
37. Соединение по п.36, где R_3 является метокси.

38. Соединение по п.24 формулы



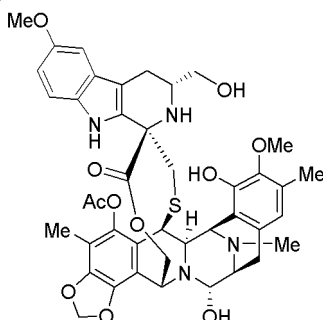
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

39. Соединение по п.24 формулы



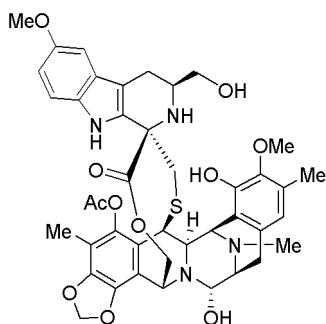
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

40. Соединение по п.24 формулы



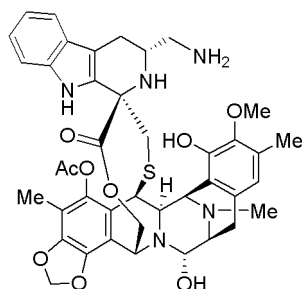
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

41. Соединение по п.24 формулы



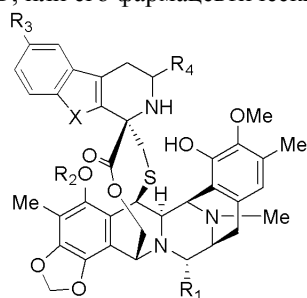
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

42. Соединение по п.24 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

43. Соединение из п.1 формулы ID, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



ID

где

X является -O-;

R₁ является -ОН или -СN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

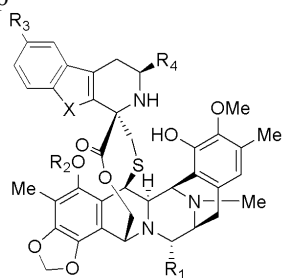
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

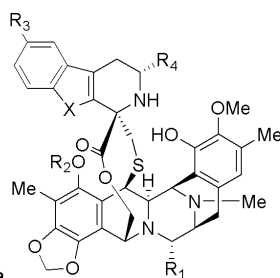
R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

44. Соединение по п.43, выбранное из формулы IDa или IDb, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IDa

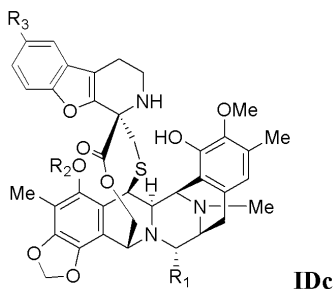


IDb

где

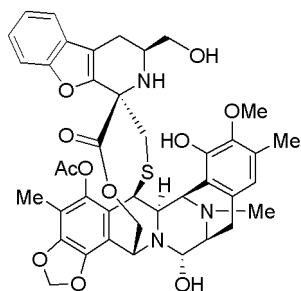
X является -O-;

- R_1 является -ОН или -СN;
 R_2 является -C(=O) R^a группой;
 R_3 является водородом или -OR^b группой;
 R_4 выбирают из -CH₂ОН, -CH₂OC(=O) R^c , -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};
 R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;
 R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;
 R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и
 Prot^{NH} является защитной группой для амина.
45. Соединение по любому из пп.43-44, где R_4 выбирают из -CH₂ОН, -CH₂O(C=O) R^c , -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH}, где R^c является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом.
46. Соединение по п.45, где R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила; предпочтительно, где R^c является метилом.
47. Соединение по п.43, где R_4 является H, -CH₂ОН или -CH₂NH₂.
48. Соединение по п.45, где R_4 является -CH₂ОН.
49. Соединение по п.45, где R_4 является -CH₂NH₂.
50. Соединение по п.43 формулы IDc, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



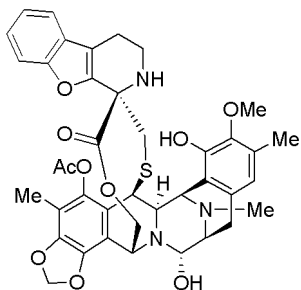
- где
- R_1 является -ОН или -СN;
 R_2 является -C(=O) R^a группой;
 R_3 является водородом или -OR^b группой;
 R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и
 R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила.
51. Соединение по любому из пп.43-50, где R_1 является -ОН.
52. Соединение по любому из пп.43-51, где R_2 является -C(=O) R^a группой, где R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно, где R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.
53. Соединение по п.52, где R_2 является ацетилом.
54. Соединение по любому из пп.43-53, где R_3 является водородом или -OR^b, где R^b является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно, где R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.
55. Соединение по п.54, где R_3 является водородом.
56. Соединение по п.54, где R_3 является -OR^b, где R^b является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно, где R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.
57. Соединение по п.56, где R_3 является метокси.

58. Соединение по п.43 формулы



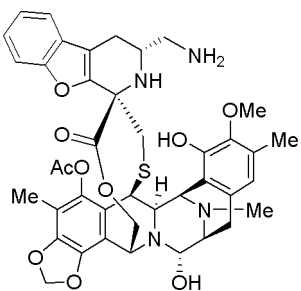
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

59. Соединение по п.43 формулы



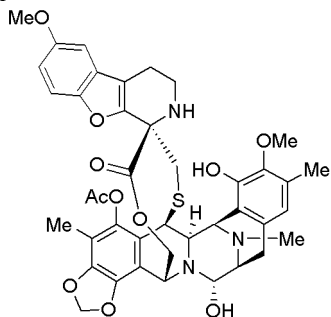
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

60. Соединение по п.43 формулы



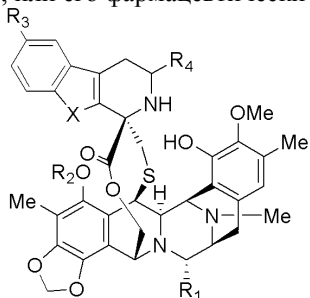
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

61. Соединение по п.43 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

62. Соединение из п.1 формулы IЕ, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IЕ

где

X является -NH- или -O-;

R_1 является -ОН или -СN;

R_2 является -C(=O) R^a группой;

R_3 является водородом или а -OR^b группой;

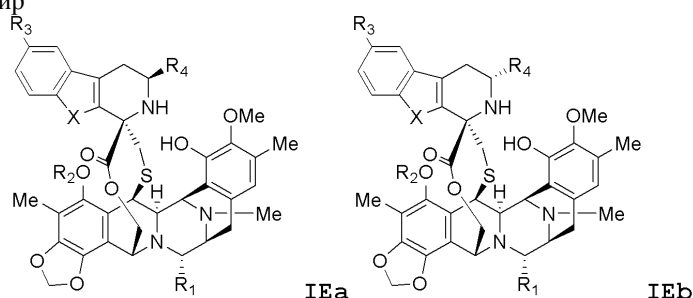
R_4 выбирают из -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

63. Соединение по п.62, выбранное из формулы IEa или IEb, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

X является -NH- или -O-;

R_1 является -ОН или -СN;

R_2 является -C(=O) R^a группой;

R_3 является водородом или -OR^b группой;

R_4 выбирают из -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

64. Соединение по любому из пп.62 или 63, где X является -NH-.

65. Соединение по любому из пп.62 или 63, где X является -O-.

66. Соединение по любому из пп.62-65, где R_4 является -CH₂NH₂.

67. Соединение по любому из пп.62-66, где R_1 является -ОН.

68. Соединение по любому из пп.62-67, где R_2 является -C(=O) R^a группой, где R^a является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно, где R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

69. Соединение по п.68, где R_2 является ацетиллом.

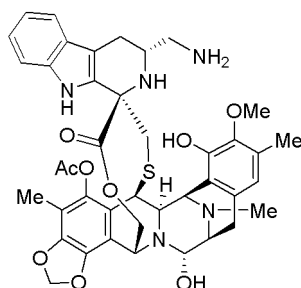
70. Соединение по любому из пп.62-69, где R_3 является водородом или -OR^b, где R^b является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно, где R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

71. Соединение по п.70, где R_3 является водородом.

72. Соединение по п.70, где R_3 является -OR^b, где R^b является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно, где R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

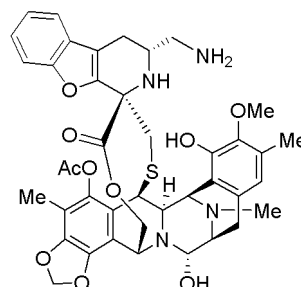
73. Соединение по п.72, где R_3 является метокси.

74. Соединение по п.62 формулы



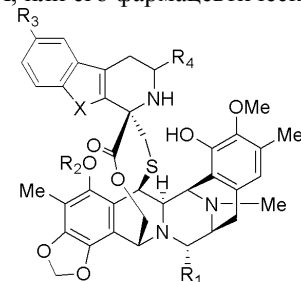
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

75. Соединение по п.62 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

76. Соединение из п.1 формулы IA, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IA

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

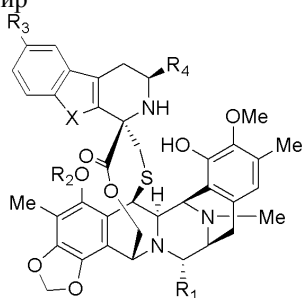
R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

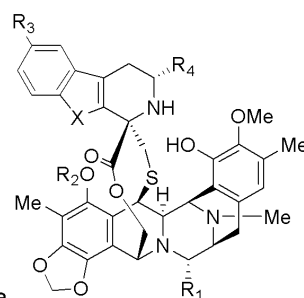
Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

77. Соединение по п.76, выбранное из формулы IAa или IAb, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IAa



IAb

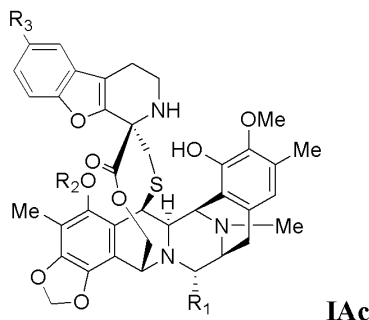
где

X является -NH- или -O-;

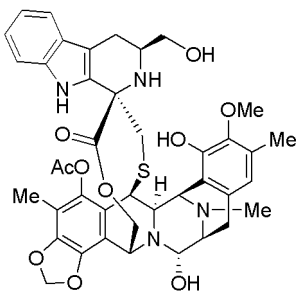
R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

- R_3 является водородом;
 R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$,
 R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкила, замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенила и замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкинила;
 R^c выбирают из замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкила, замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенила и замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкинила; и
 Prot^{NH} является защитной группой для амина.
 78. Соединение по любому из пп.76-77, где X является $-\text{NH}-$.
 79. Соединение по любому из пп.76-77, где X является $-\text{O}-$.
 80. Соединение по любому из пп.76-79, где R_4 выбирают из $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$, где R^c является замещенным или незамещенным $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом.
 81. Соединение по п.80, где R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила; предпочтительно, где R^c является метилом.
 82. Соединение по п.76 или 78, если зависит от пункта 76, или 79, если зависит от пункта 76, где R_4 является H, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.
 83. Соединение по п.80, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$.
 84. Соединение по п.80, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.
 85. Соединение по п.76 формулы IAa, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир

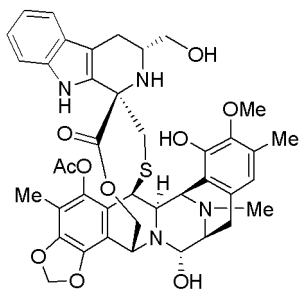


- где
 R_1 является $-\text{OH}$ или $-\text{CN}$;
 R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой;
 R_3 является водородом;
 R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкила, замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенила и замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкинила.
 86. Соединение по любому из пп.76-85, где R_1 является $-\text{OH}$.
 87. Соединение по любому из пп.76-86, где R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой, где R^a является замещенным или незамещенным $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом; предпочтительно, где R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.
 88. Соединение по п.87, где R_2 является ацетилом.
 89. Соединение по п.76 формулы



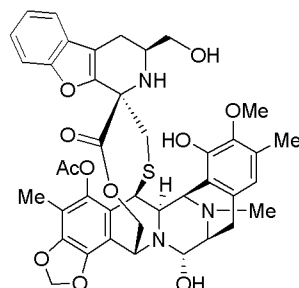
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

90. Соединение по п.76 формулы



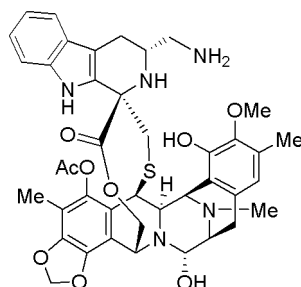
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

91. Соединение по п.76 формулы



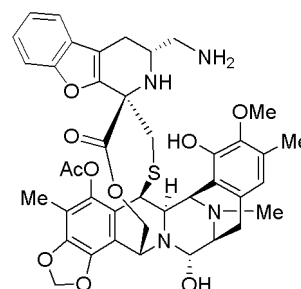
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

92. Соединение по п.76 формулы



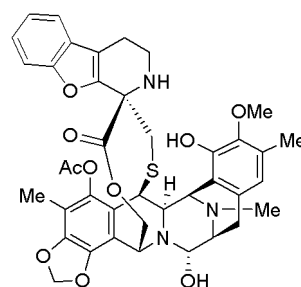
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

93. Соединение по п.76 формулы



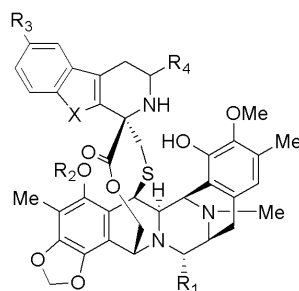
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

94. Соединение по п.76 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

95. Соединение из п.1 формулы IV, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IB

где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂O-(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

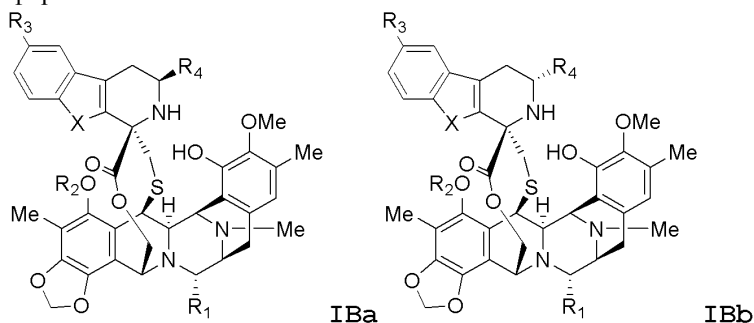
R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

96. Соединение по п.95, выбранное из формулы IBa или IBb, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

X является -NH- или -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является -OR^b группой;

R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина.

97. Соединение по любому из пп.95-96, где X является -NH-.

98. Соединение по любому из пп.95-96, где X является -O-.

99. Соединение по любому из пп.95-98, где R₄ выбирают из -CH₂OH, -CH₂O(C=O)R^c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH} где R^c является замещенным или незамещенным C₁-C₆-алкилом.

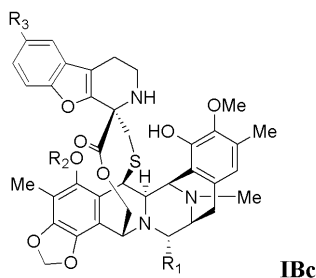
100. Соединение по п.99, где R^c выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного n-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного n-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила; предпочтительно, где R^c является метилом.

101. Соединение по п.95 или 97, если зависит от п.95, или 98, если зависит от п.95, где R₄ является H, -CH₂OH или -CH₂NH₂.

102. Соединение по п.99, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{OH}$.

103. Соединение по п.99, где R_4 является $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

104. Соединение по п.95, формулы IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



IVc

где

R_1 является $-\text{OH}$ или $-\text{CN}$;

R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой;

R_3 является $-\text{OR}^b$ группой;

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила; и

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} -алкинила.

105. Соединение по любому из пп.95-104, где R_1 является $-\text{OH}$.

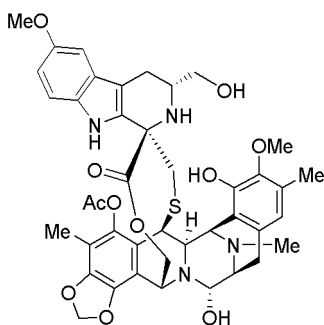
106. Соединение по любому из пп.95-105, где R_2 является $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ группой, где R^a является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; предпочтительно, где R^a выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

107. Соединение из п.106, где R_2 является ацетилом.

108. Соединение по любому из пп.95-107, где R_3 является $-\text{OR}^b$, где R^b является замещенным или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; предпочтительно, где R^b выбирают из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного н-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного н-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного втор-бутила и замещенного или незамещенного трет-бутила.

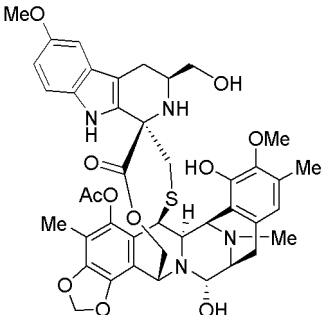
109. Соединение из п.108, где R_3 является метокси.

110. Соединение по п.95 формулы



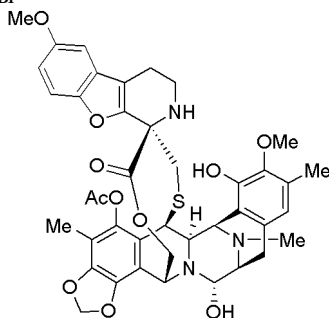
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

111. Соединение по п.95 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

112. Соединение по п.95 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

113. Соединение по любому из пп.24-112, где соль выбирают из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, сульфата, нитрата, фосфата, ацетата, трифторацетата, малеата, fumarата, цитрата, оксалата, сукцината, тартрата, малата, миндалята, метансульфоната, п-толуолсульфоната, натрия, калия, кальция, аммония, этилендиамина, этаноламина, N, N-диалкиленэтанолamina, триэтанолamina и основных аминокислот.

114. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-113 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир и фармацевтически приемлемый носитель.

115. Дозированная форма, содержащая фармацевтическую композицию из п.114.

116. Соединение по любому из пп.1-113, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир, или композиция из п.114, или дозированная форма из п.115 для применения в качестве лекарственного средства.

117. Соединение по любому из пп.1-113, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир, или композиция из п.114, или дозированная форма из п.115 для применения в лечении рака.

118. Соединение, композиция или дозированная форма из п.117, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников, рака простаты и рака желудка.

119. Соединение, композиция или дозированная форма из п.118, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и рака прямой и ободочной кишки.

120. Применение соединения по любому из пп.1-113 или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции из п.114 или дозированной формы из п.115 в производстве лекарственного средства для лечения рака.

121. Применение из п.120, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников, рака простаты и рака желудка.

122. Применение из п.121, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и рака прямой и ободочной кишки.

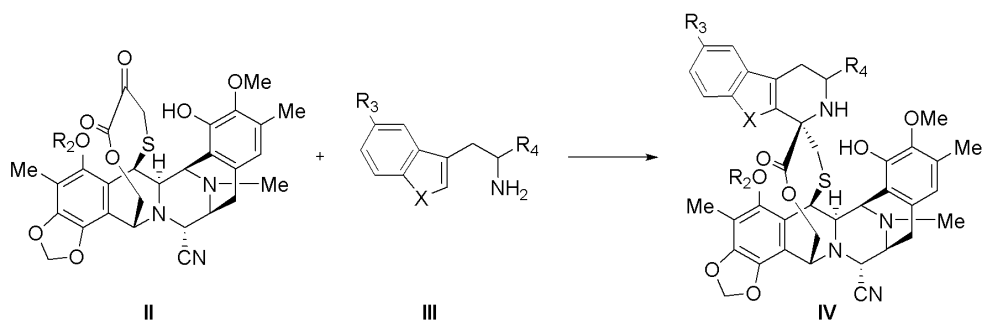
123. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таковом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-113 или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции из п.114 или дозированной формы из п.115.

124. Способ из п.123, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников, рака простаты и рака желудка.

125. Способ из п.124, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и рака прямой и ободочной кишки.

126. Способ получения соединения, определенного в любом из пп.1-113, или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира,

включающий стадию взаимодействия соединения формулы II с соединением формулы III с получением соединения формулы IV



где (где позволено возможными группами заместителей):

X является -NH- или -O-;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R^c и -CH₂NHProt^{NH};

R^a выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^b выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила;

R^c выбирают из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂-алкинила; и

Prot^{NH} является защитной группой для амина;

при условии, что если R₄ является водородом, то X является -O-.

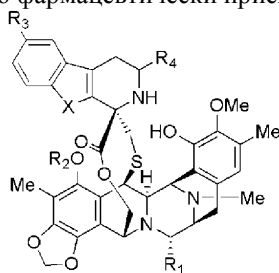
127. Способ из п.126, включающий дополнительную стадию замещения цианогруппы в соединении формулы IV гидроксигруппой с получением соединения формулы I, где R₁ является OH.

128. Набор, содержащий терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-113 и фармацевтически приемлемый носитель.

129. Набор из п.128 дополнительно содержащий инструкции по применению соединения в лечении рака, и более предпочтительно, рака, выбранного из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников, рака простаты и рака желудка.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы ID, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



ID

где

X является -O-;

R₁ является -OH или -CN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

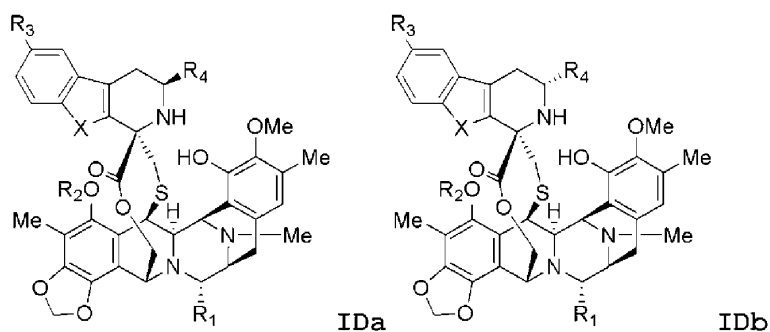
R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода и -CH₂OH;

R^a является незамещенным C₁-C₁₂-алкилом; и

R^b является незамещенным C₁-C₁₂-алкилом.

2. Соединение по п.1, выбранное из формулы IDa или IDb, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

X является -O-;

R₁ является -ОН или -СN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ является -CH₂ОН;

R^a является незамещенным C₁-C₁₂-алкилом; и

R^b является незамещенным C₁-C₁₂-алкилом.

3. Соединение по п.1, где R₄ является -CH₂ОН.

4. Соединение по п.1 формулы IDc, или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир



где

R₁ является -ОН или -СN;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R^a является незамещенным C₁-C₁₂-алкилом; и

R^b является незамещенным C₁-C₁₂-алкилом.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R₁ является -ОН.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R₂ является -C(=O)R^a группой, где R^a является незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно где R^a выбирают из незамещенного метила, незамещенного этила, незамещенного н-пропила, незамещенного изопропила, незамещенного н-бутила, незамещенного изобутила, незамещенного втор-бутила и незамещенного трет-бутила.

7. Соединение по п.6, где R₂ является ацетилом.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R₃ является водородом или -OR^b, где R^b является незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно где R^b выбирают из незамещенного метила, незамещенного этила, незамещенного н-пропила, незамещенного изопропила, незамещенного н-бутила, незамещенного изобутила, незамещенного втор-бутила и незамещенного трет-бутила.

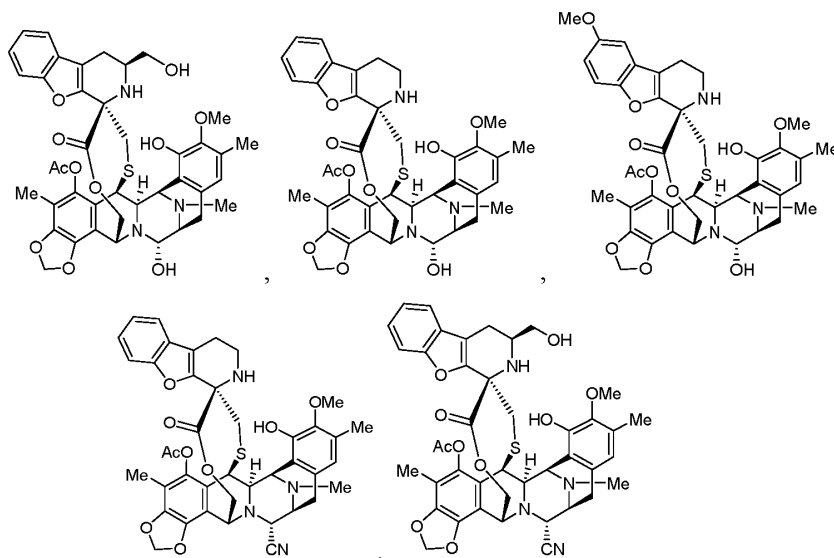
9. Соединение по п.8, где R₃ является водородом.

10. Соединение по п.8, где R₃ является -OR^b, где R^b является незамещенным C₁-C₆-алкилом; предпочтительно где R^b выбирают из незамещенного метила, незамещенного этила, незамещенного н-пропила, незамещенного изопропила, незамещенного н-бутила, незамещенного изобутила, незамещенного втор-бутила и незамещенного трет-бутила.

11. Соединение по п.10, где R₃ является метокси.

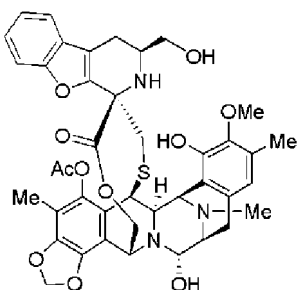
12. Соединение по п.1 формулы

048007



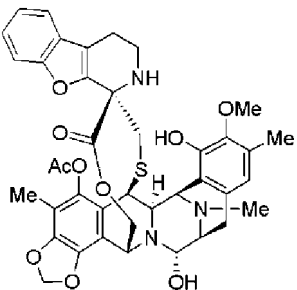
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

13. Соединение по п.1 формулы



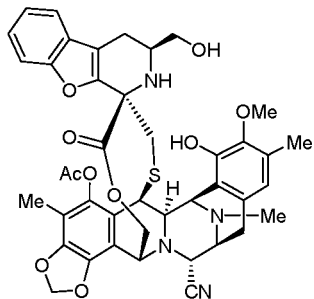
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

14. Соединение по п.1 формулы



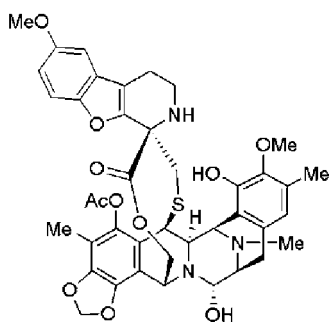
или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

15. Соединение по п.1 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

16. Соединение по п.1 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, или сложный эфир.

17. Соединение по любому из пп.1-16, где соль выбирают из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, сульфата, нитрата, фосфата, ацетата, трифторацетата, малеата, fumarата, цитрата, оксалата, сукцината, тартрата, малата, миндалеата, метансульфоната, *p*-толуолсульфоната, натрия, калия, кальция, аммония, этилендиамина, этаноламина, *N,N*-диалкиленэтанолamina, триэтанолamina и основных аминокислот.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17, или его фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Дозированная форма, содержащая фармацевтическую композицию по п.18.

20. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп.1-17, или его фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир.

21. Применение соединения по любому из пп.1-17, или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, или композиции по п.18, или дозированной формы по п.19 в лечении рака.

22. Применение соединения по любому из пп.1-17, или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, или композиции по п.18, или дозированной формы по п.19 в производстве лекарственного средства для лечения рака.

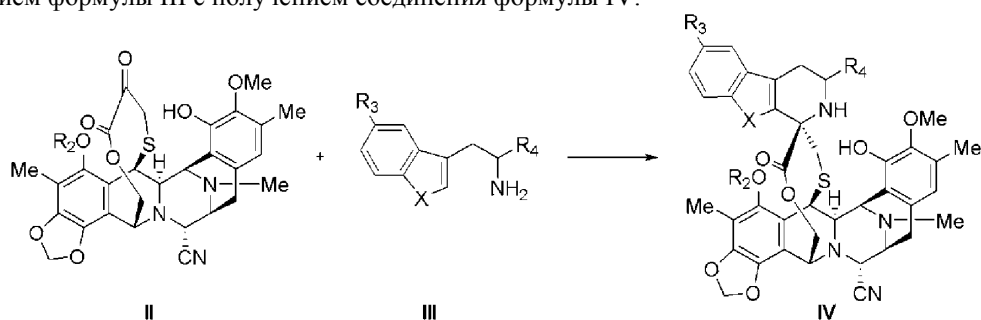
23. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таковом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17, или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, или композиции по п.18, или дозированной формы по п.19.

24. Способ по п.23, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака прямой и ободочной кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников и рака желудка.

25. Способ по п.24, где рак выбирают из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и рака прямой и ободочной кишки.

26. Способ по п.23, где рак представляет собой рак простаты.

27. Способ получения соединения, определенного в любом из пп.1-17, или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира, включающий стадию взаимодействия соединения формулы II с соединением формулы III с получением соединения формулы IV:



где

X является -O-;

R₂ является -C(=O)R^a группой;

R₃ является водородом или -OR^b группой;

R₄ выбирают из водорода и -CH₂OH;

R^a является незамещенным C₁-C₁₂-алкилом; и

R^b является незамещенным C₁-C₁₂-алкилом.

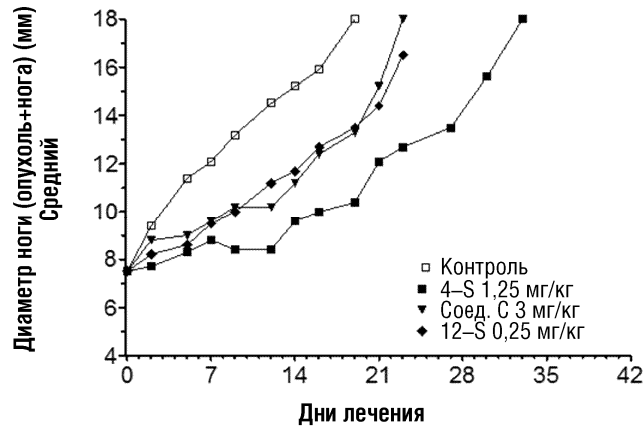
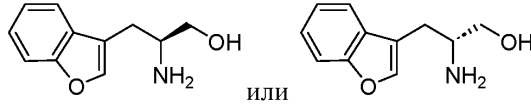
28. Способ по п.27, включающий дополнительную стадию замещения цианогруппы в соединении формулы IV гидроксигруппой с получением соединения формулы ID, где R₁ является OH.

29. Набор для лечения рака, содержащий терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

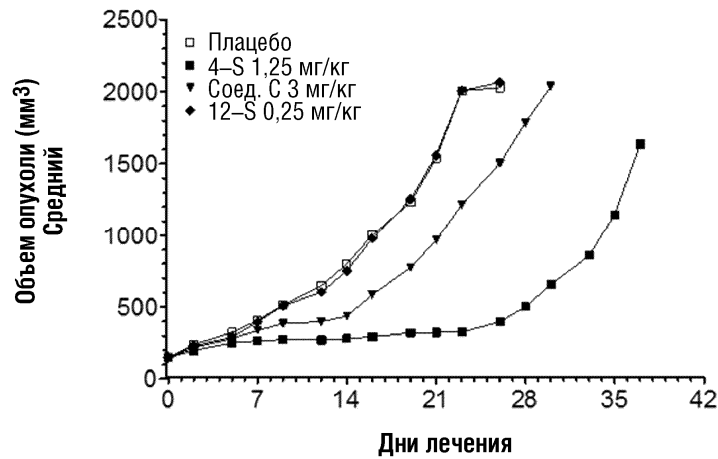
30. Набор по п.29, дополнительно содержащий инструкции по применению соединения в лечении

рака, выбранного из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичников, рака простаты, рака прямой и ободочной кишки и рака желудка.

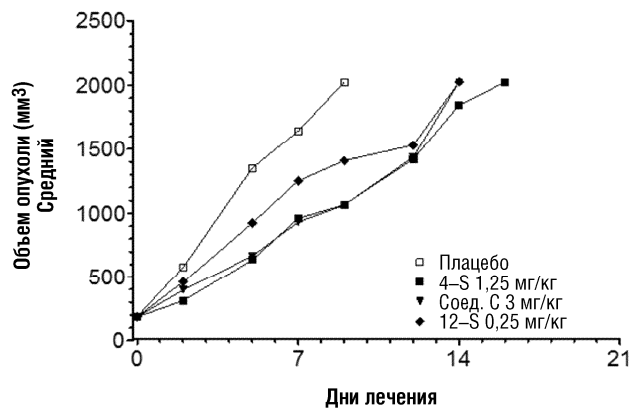
31. Соединение формулы



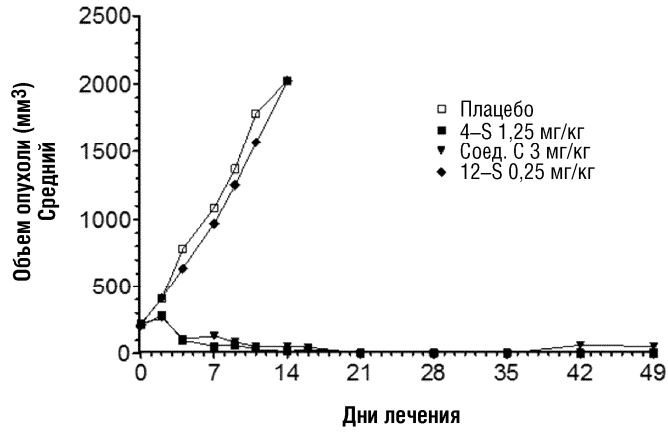
Фиг. 1



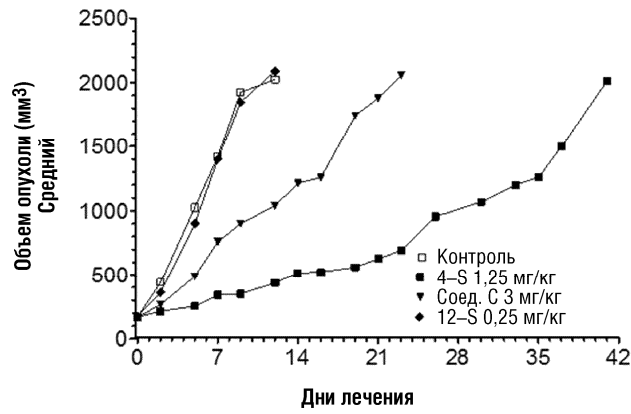
Фиг. 2



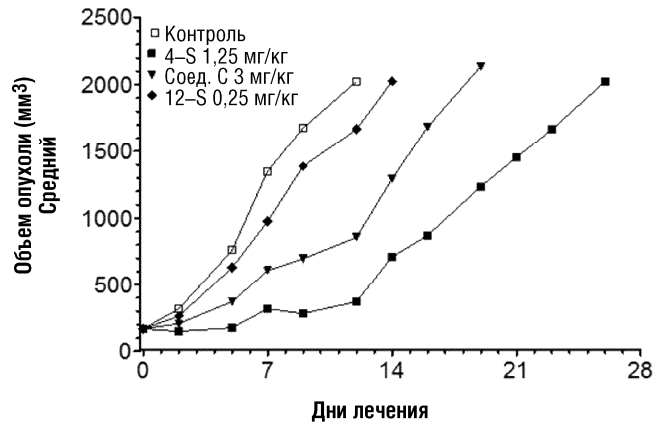
Фиг. 3



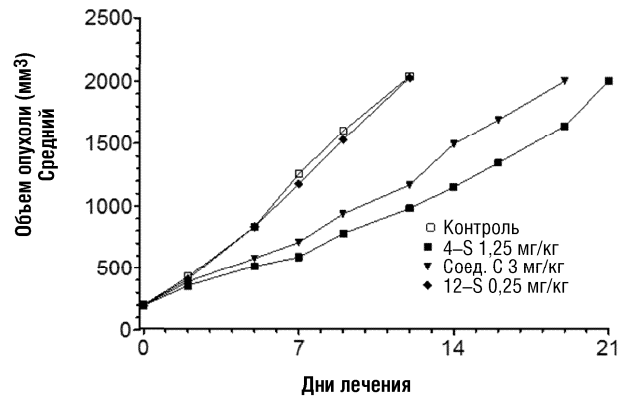
Фиг. 4



Фиг. 5

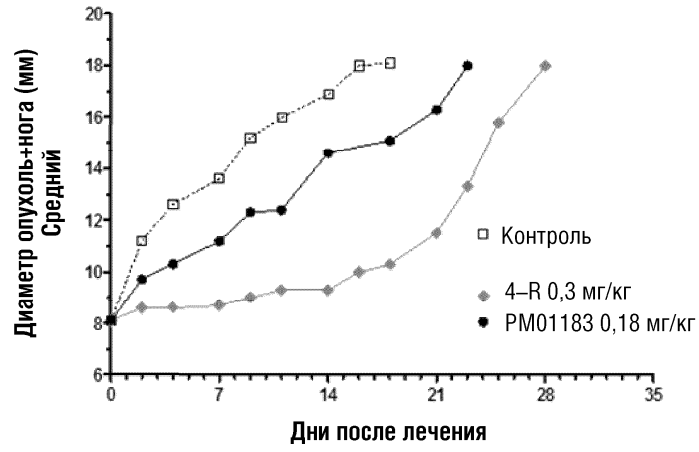


Фиг. 6

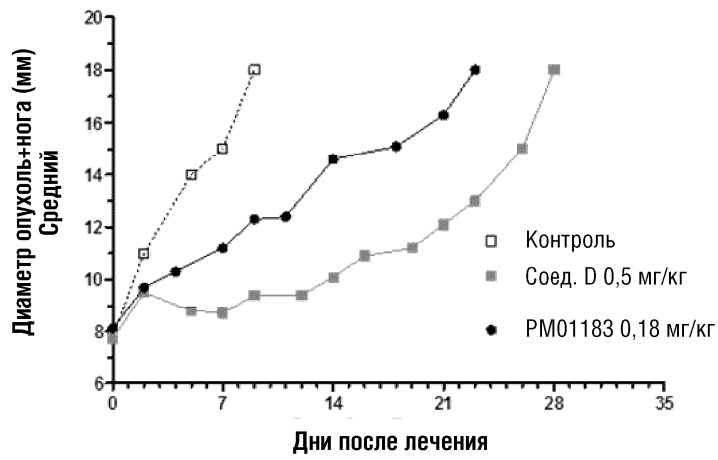


Фиг. 7

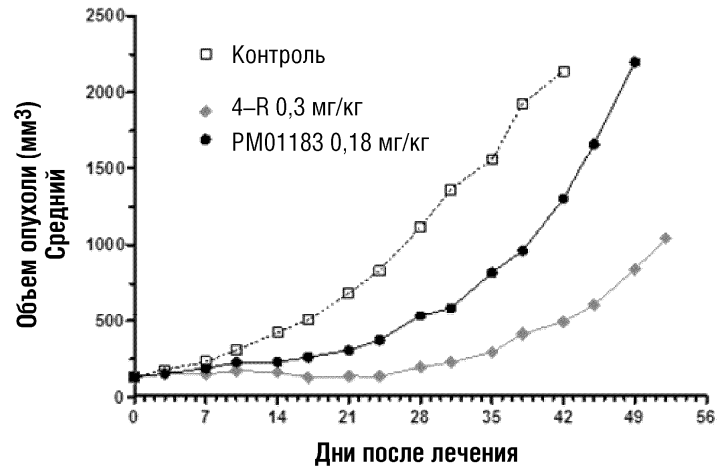
048007



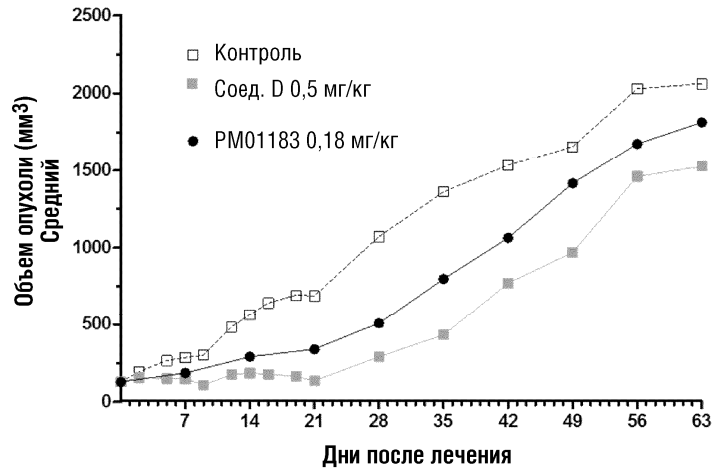
Фиг. 8



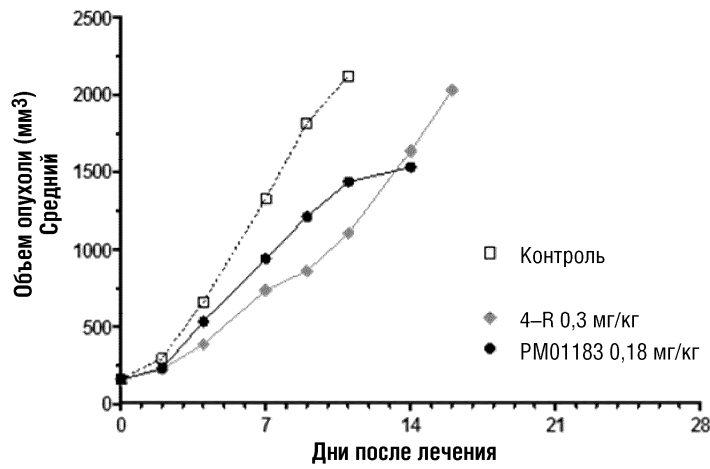
Фиг. 9



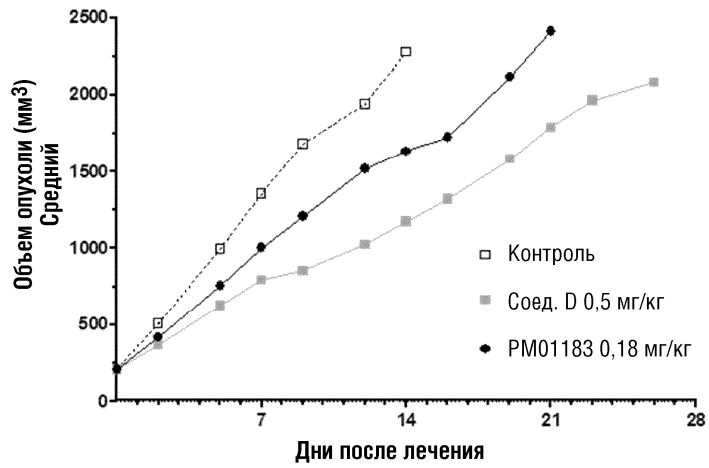
Фиг. 10



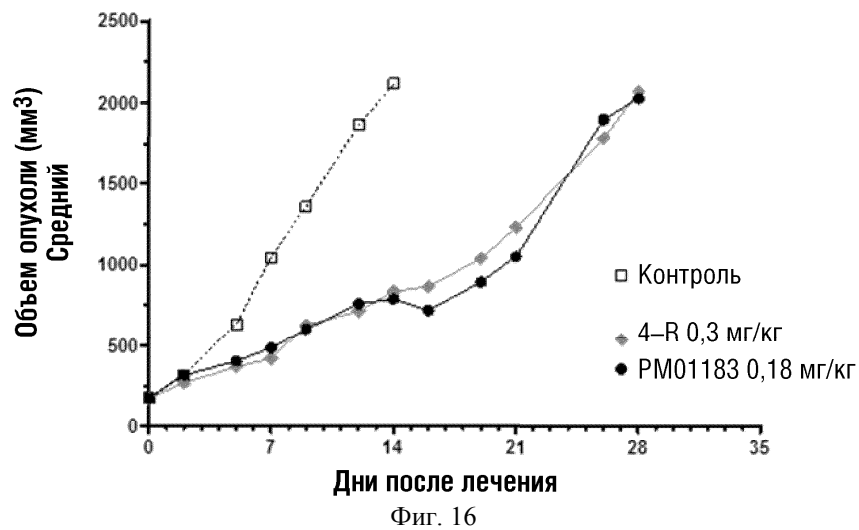
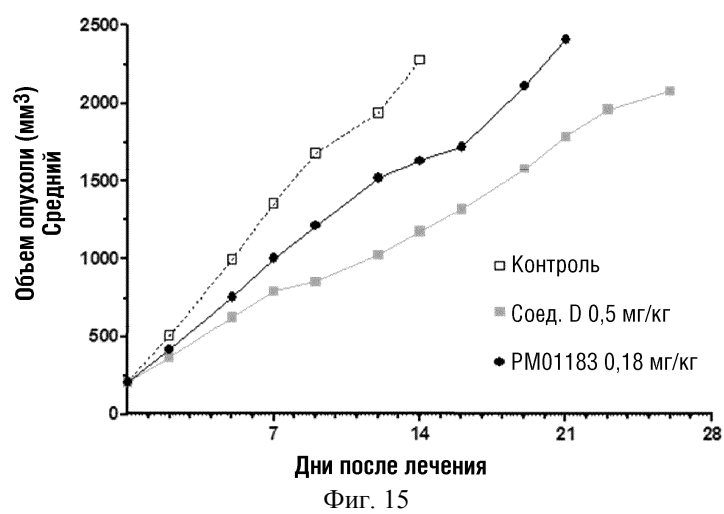
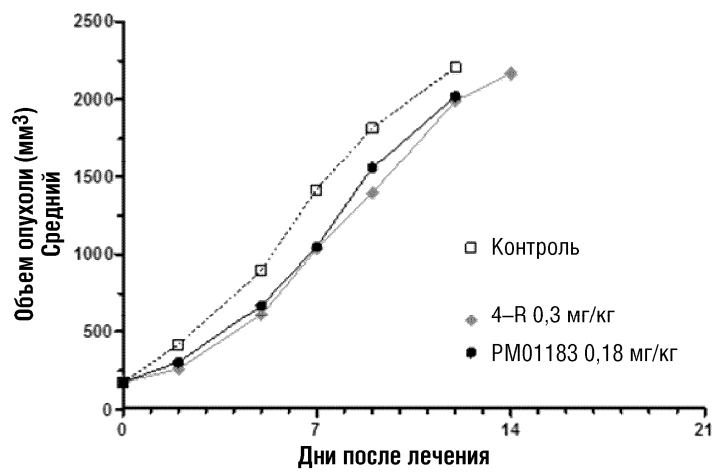
Фиг. 11

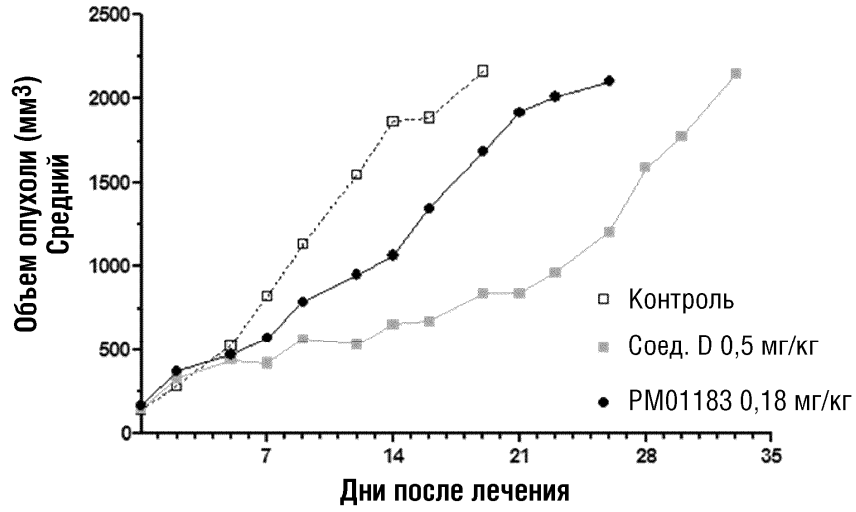


Фиг. 12

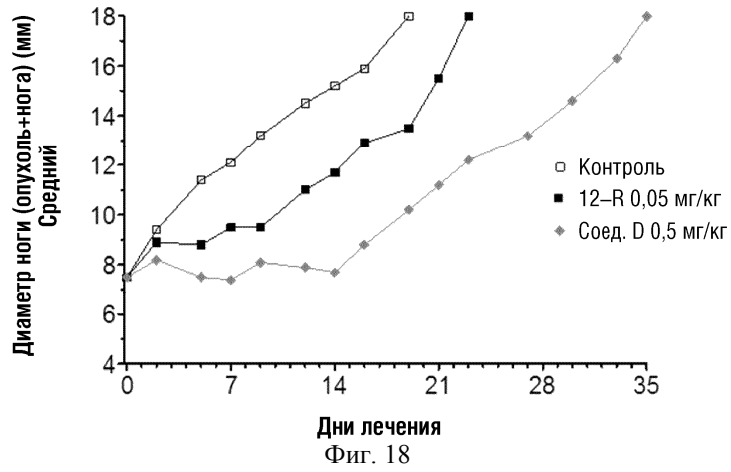


Фиг. 13

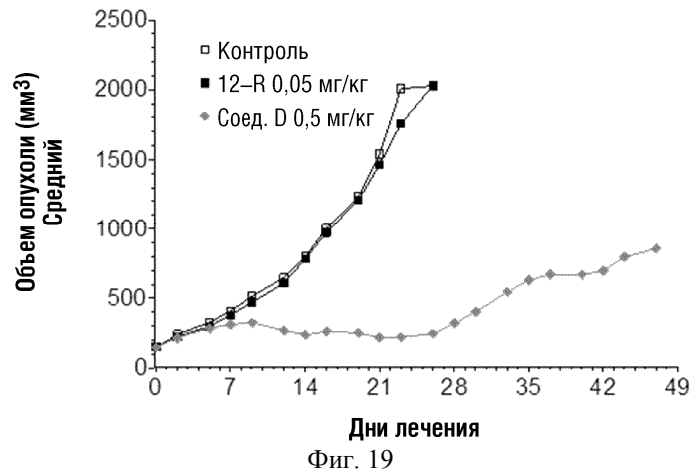




Фиг. 17

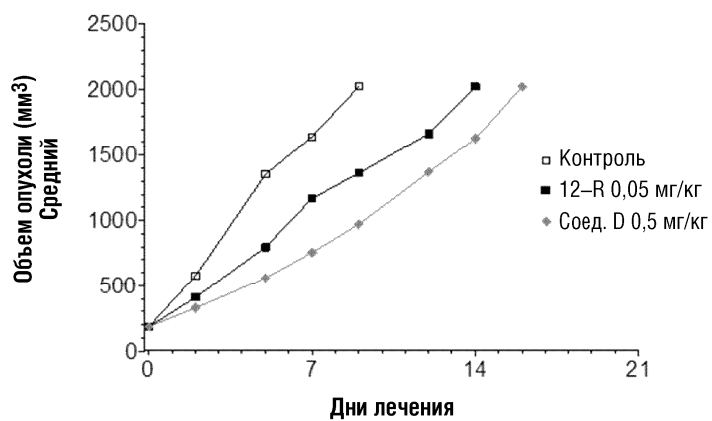


Фиг. 18

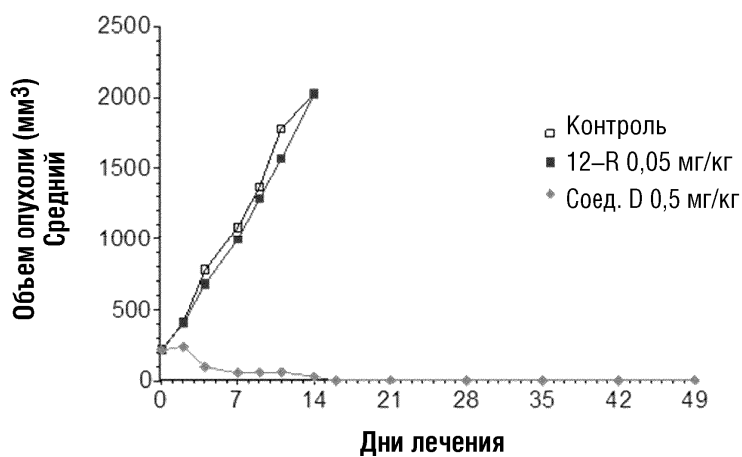


Фиг. 19

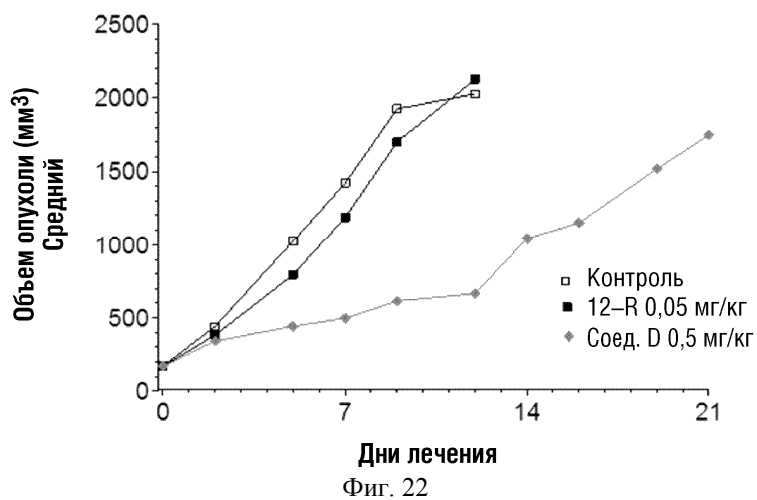
048007



Фиг. 20

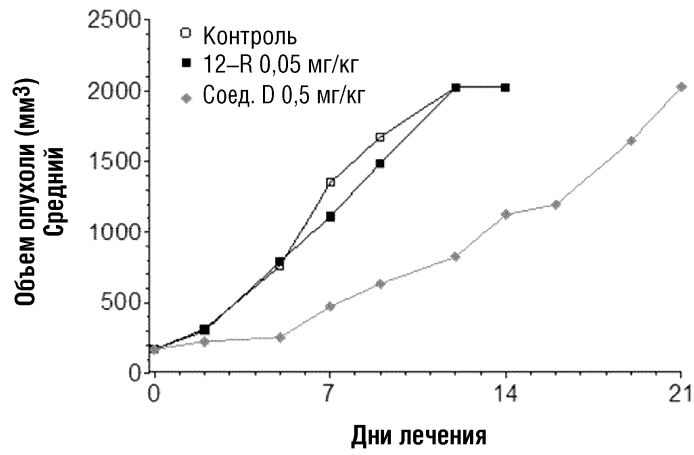


Фиг. 21

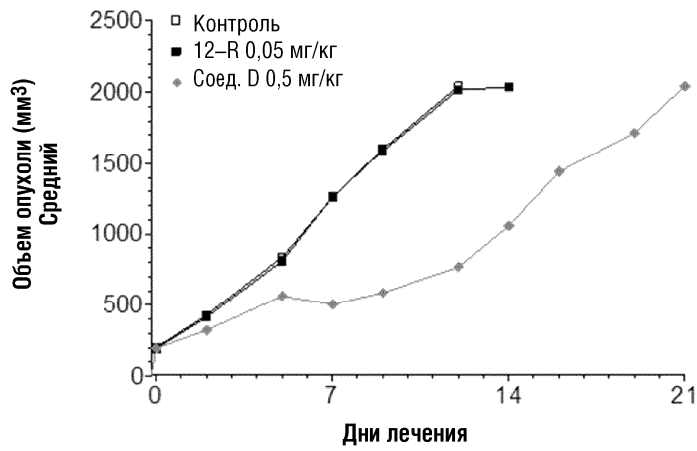


Фиг. 22

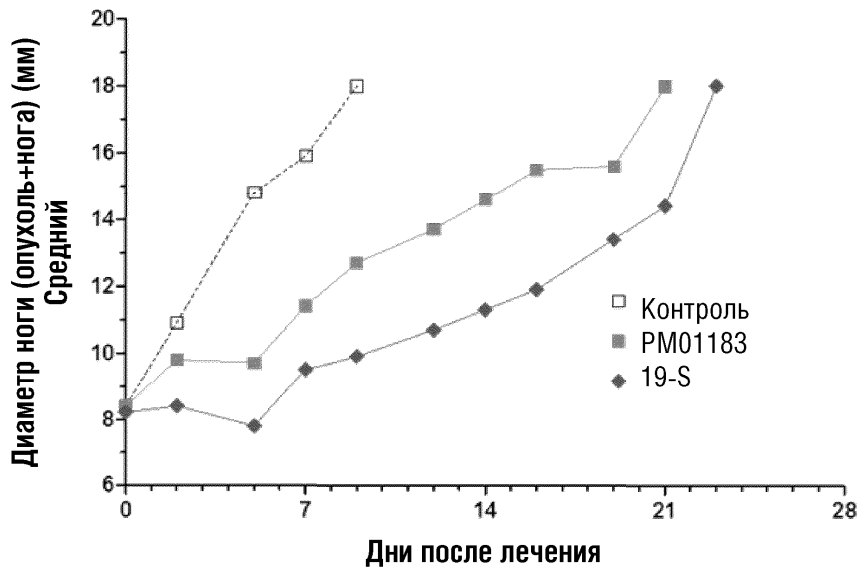
048007



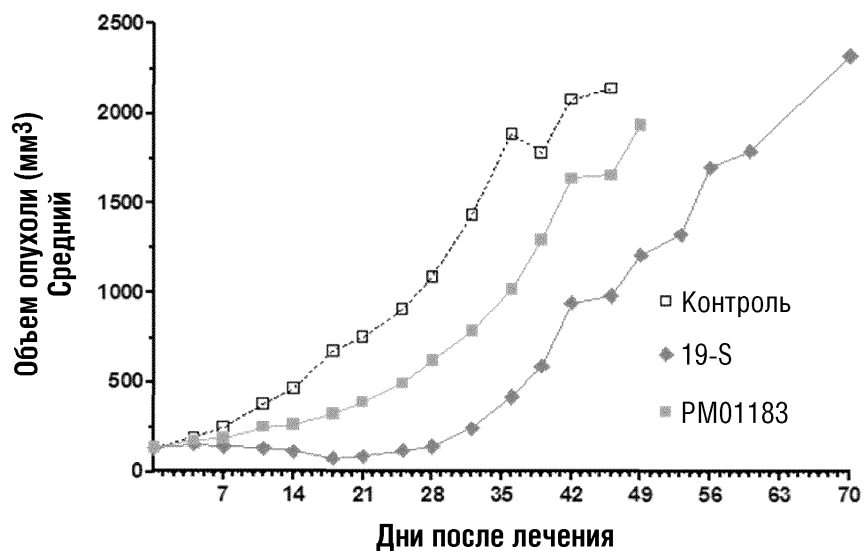
Фиг. 23



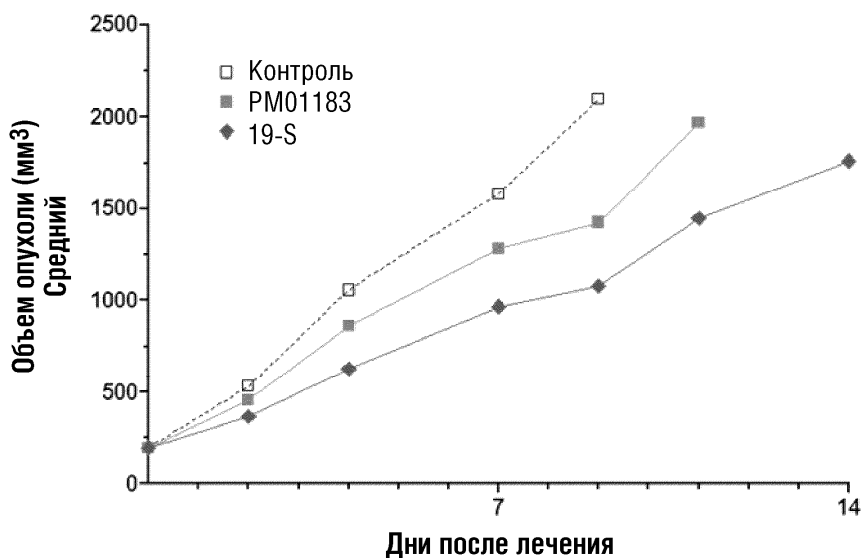
Фиг. 24



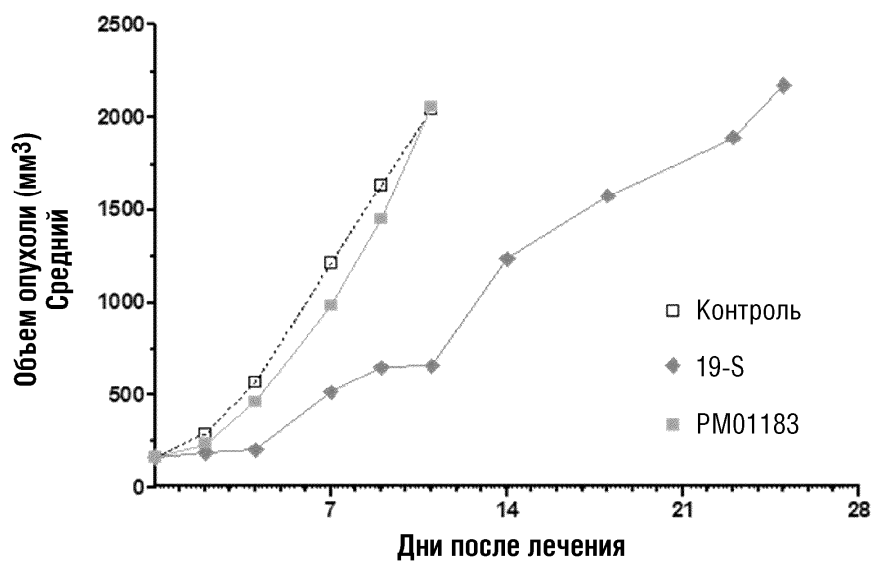
Фиг. 25



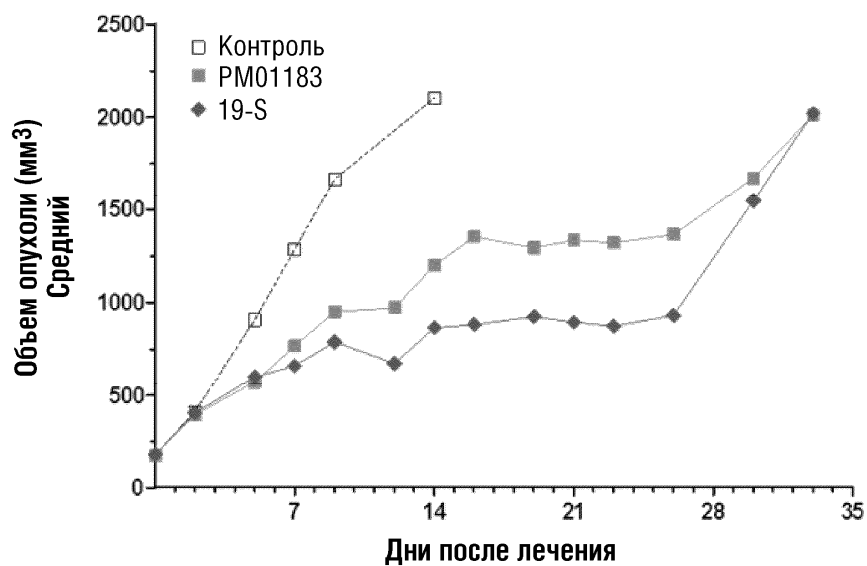
Фиг. 26



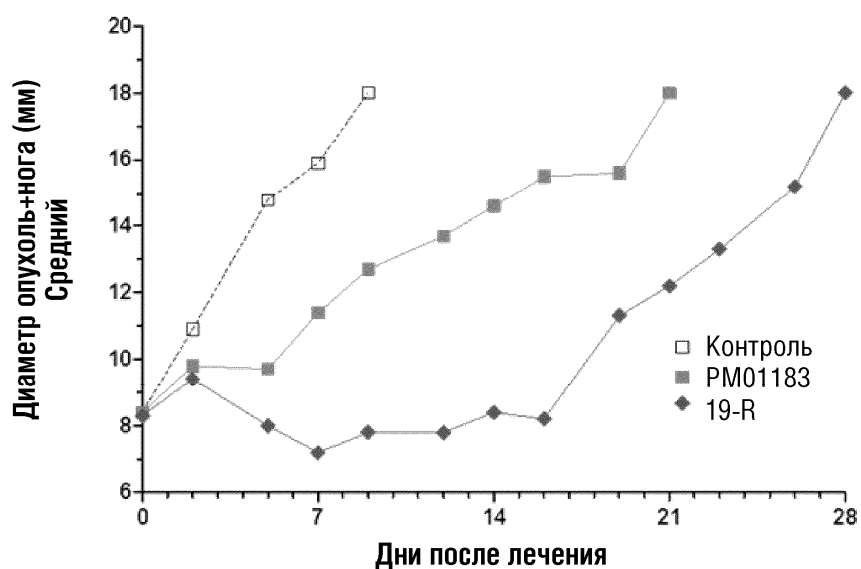
Фиг. 27



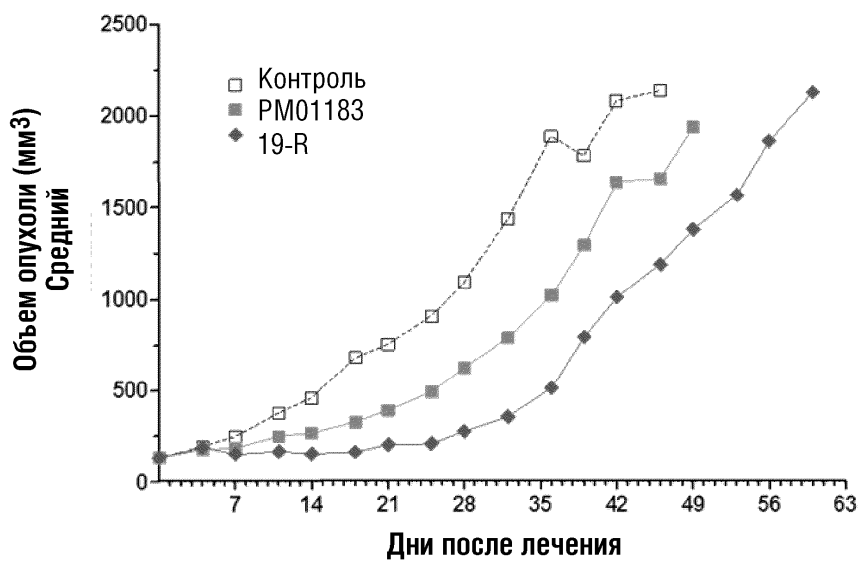
Фиг. 28



Фиг. 29

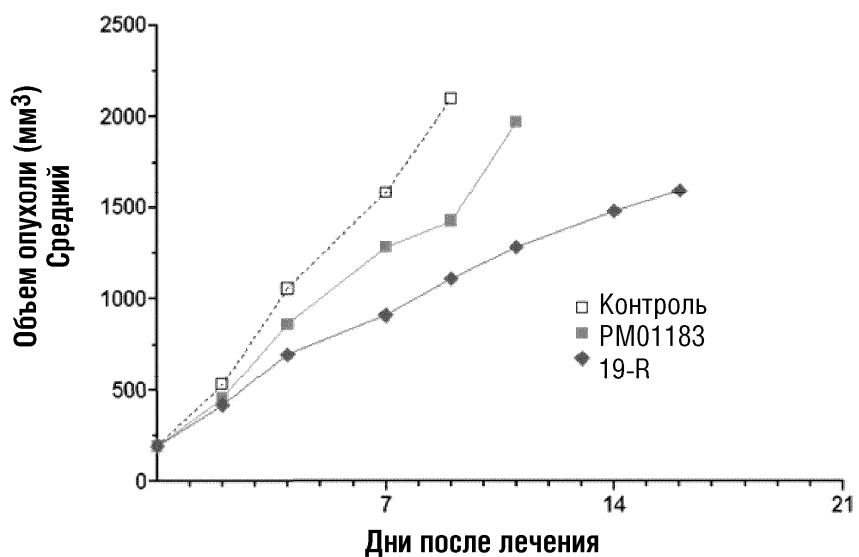


Фиг. 30

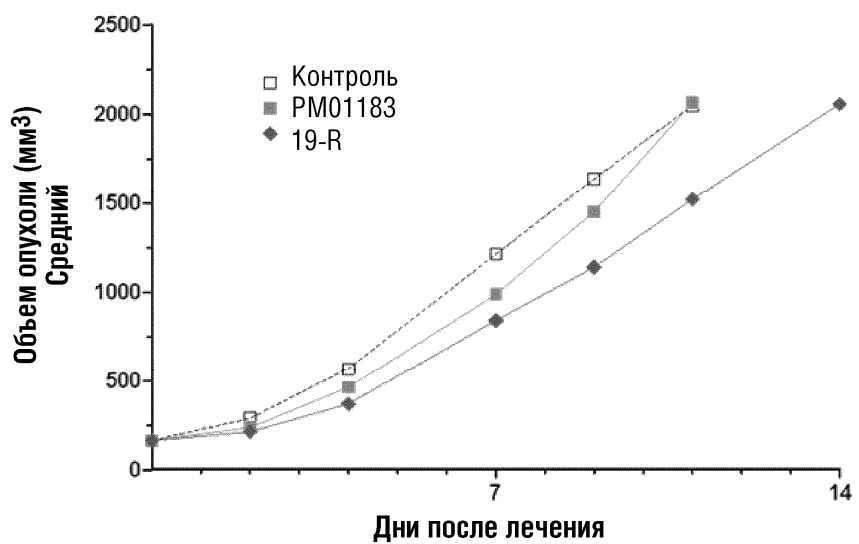


Фиг. 31

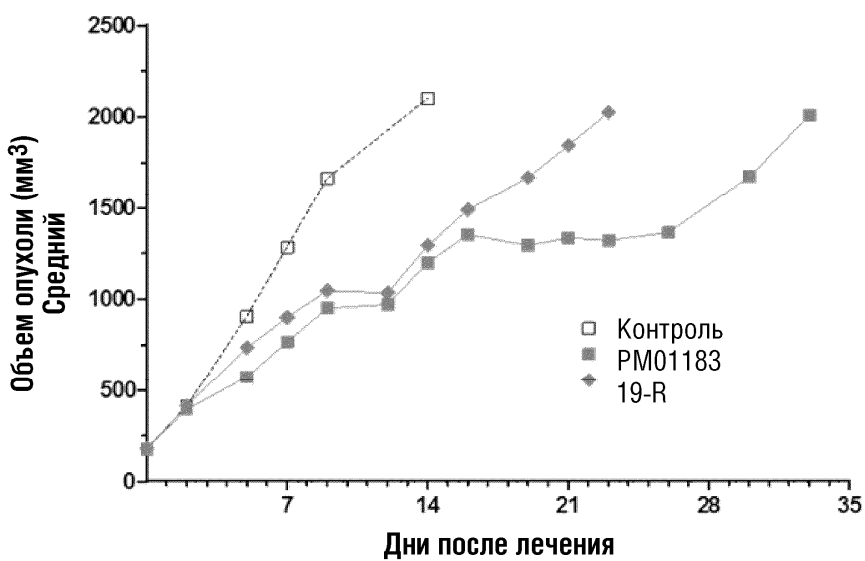
048007



Фиг. 32

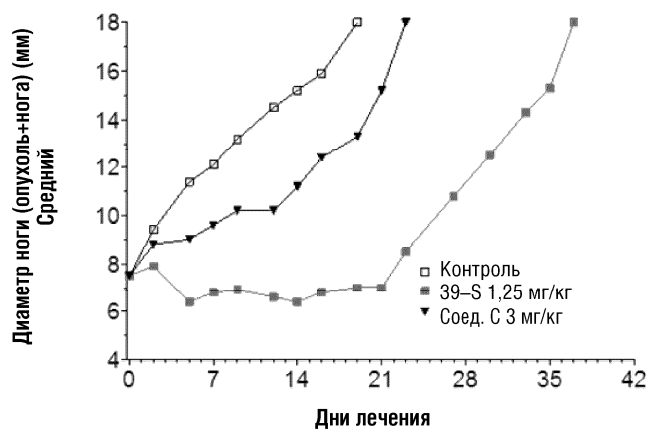


Фиг. 33

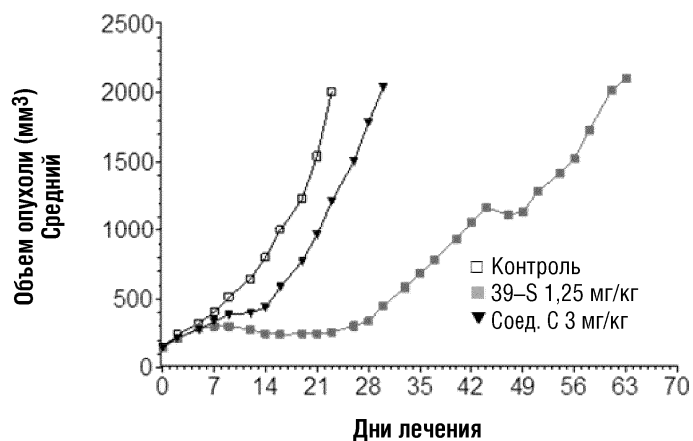


Фиг. 34

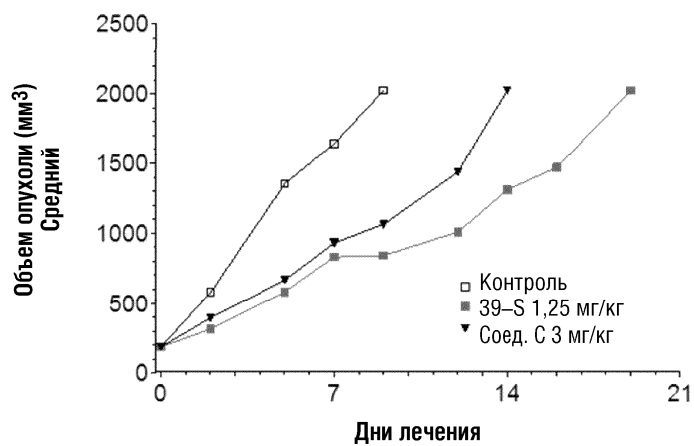
048007



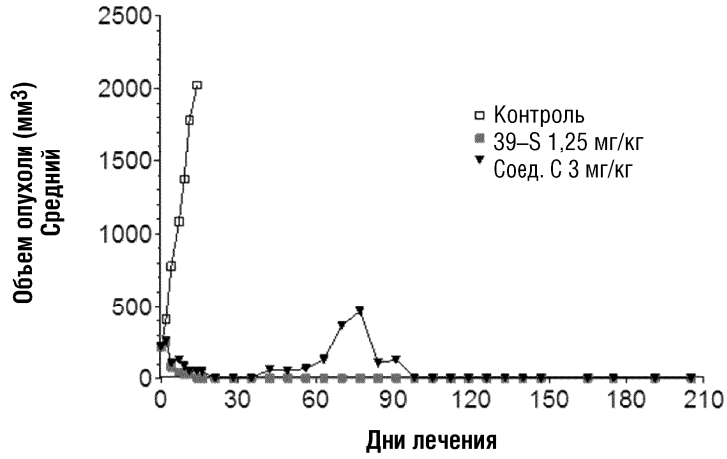
Фиг. 35



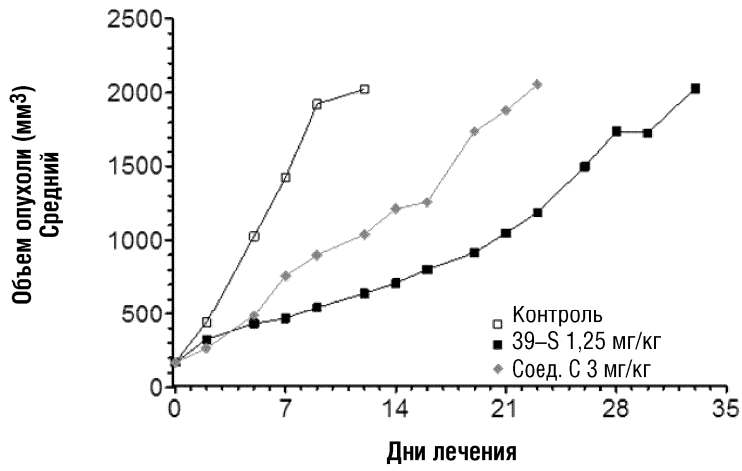
Фиг. 36



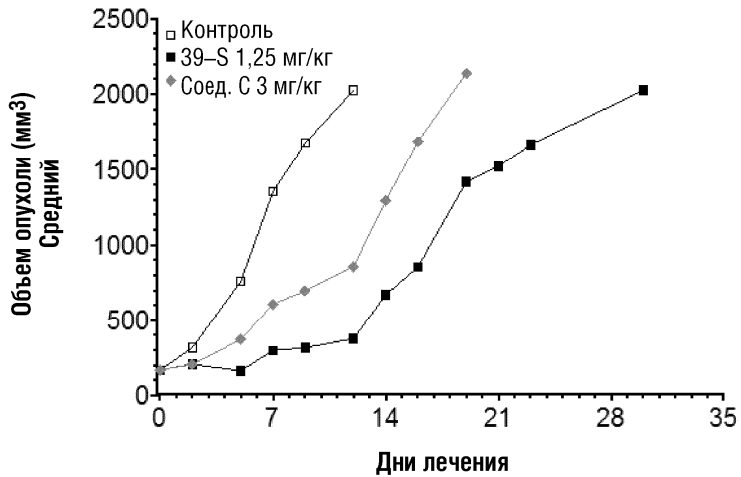
Фиг. 37



Фиг. 38

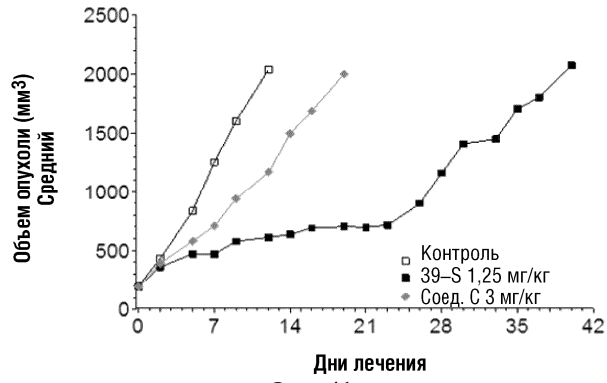


Фиг. 39

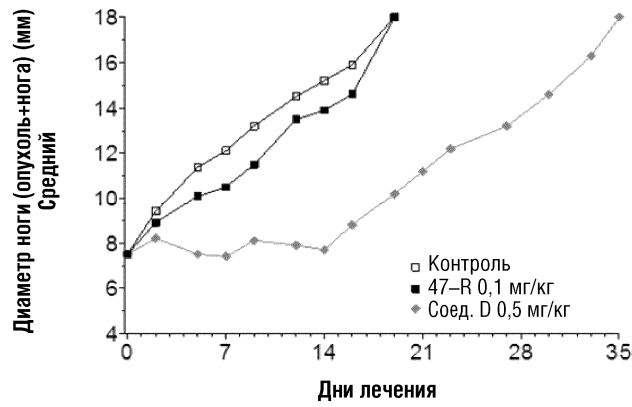


Фиг. 40

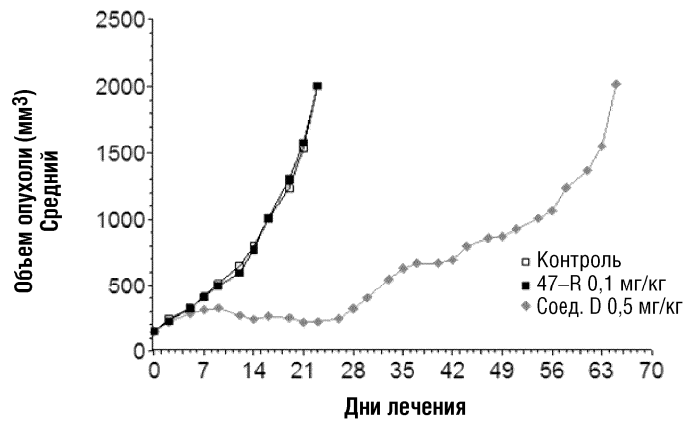
048007



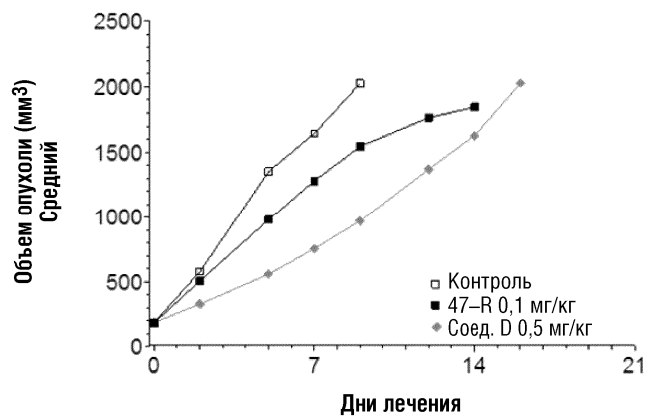
Фиг. 41



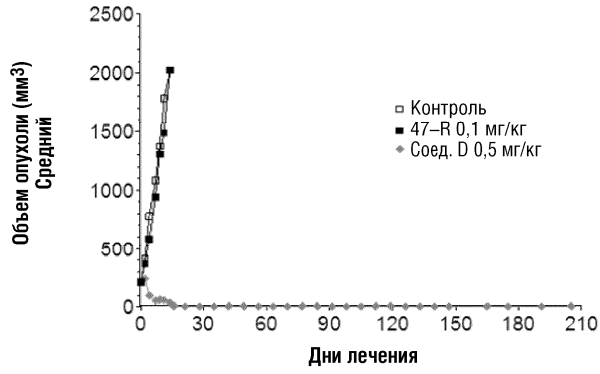
Фиг. 42



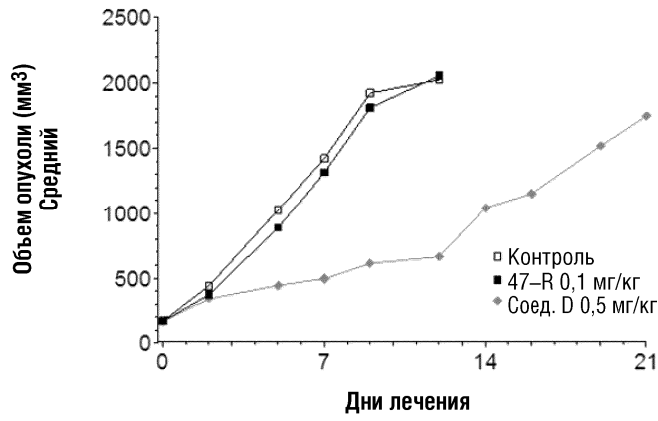
Фиг. 43



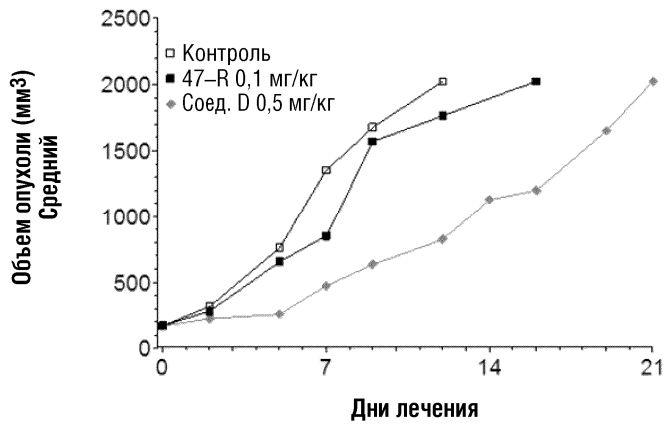
Фиг. 44



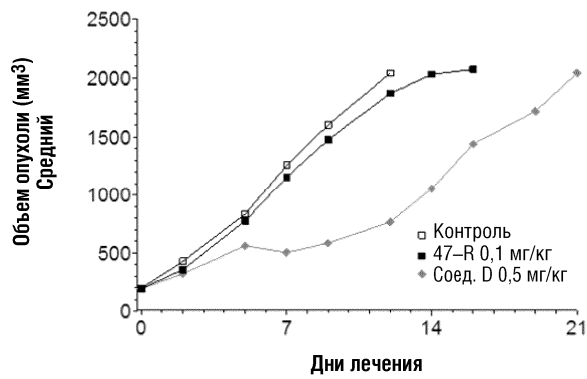
Фиг. 45



Фиг. 46

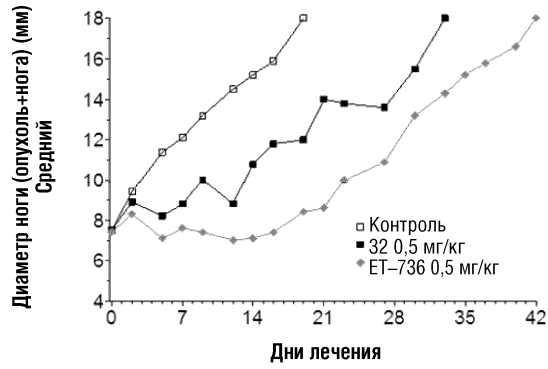


Фиг. 47

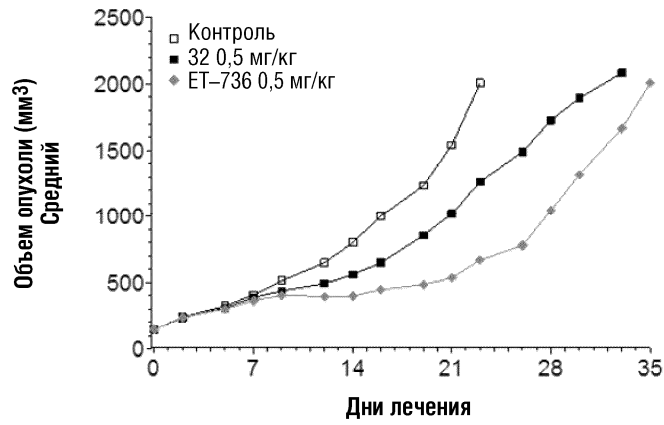


Фиг. 48

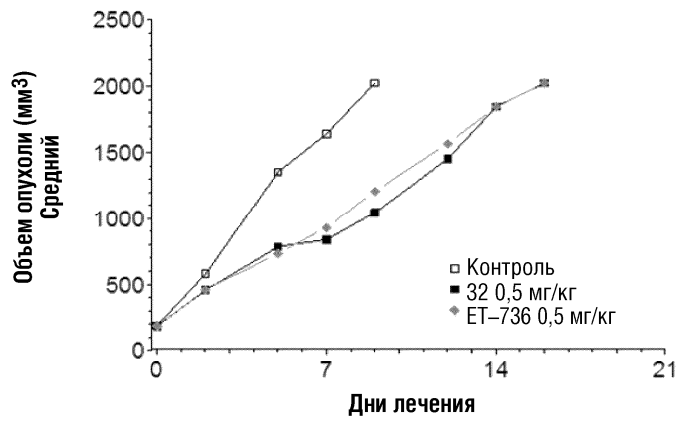
048007



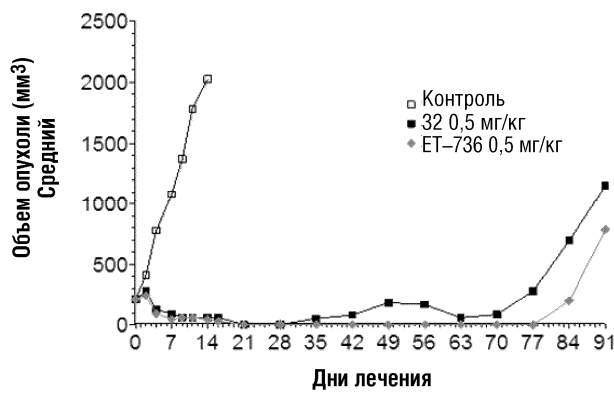
Фиг. 49



Фиг. 50

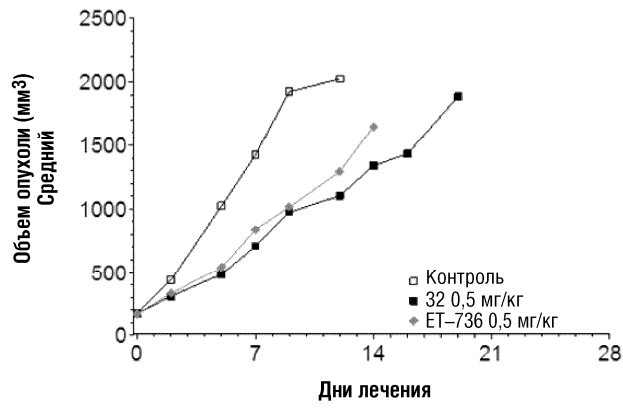


Фиг. 51

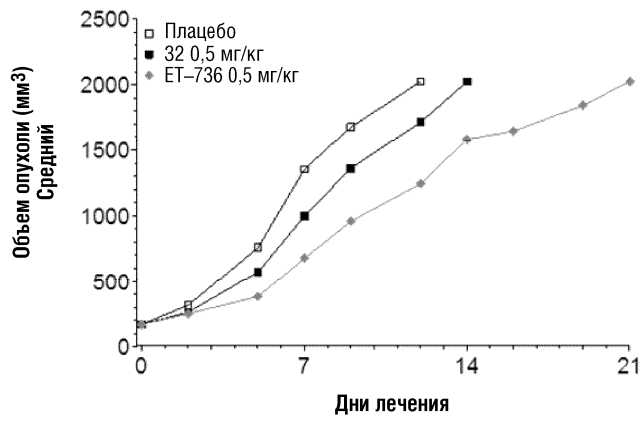


Фиг. 52

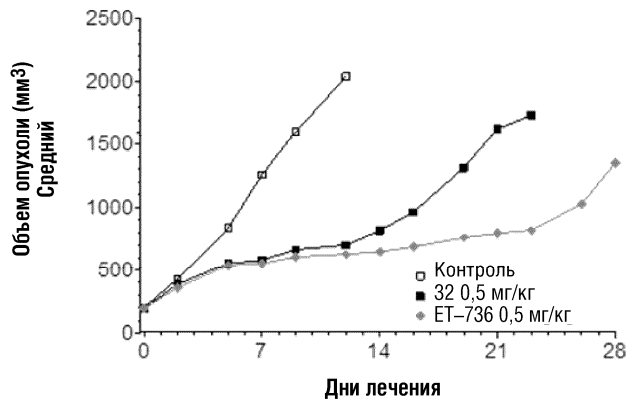
048007



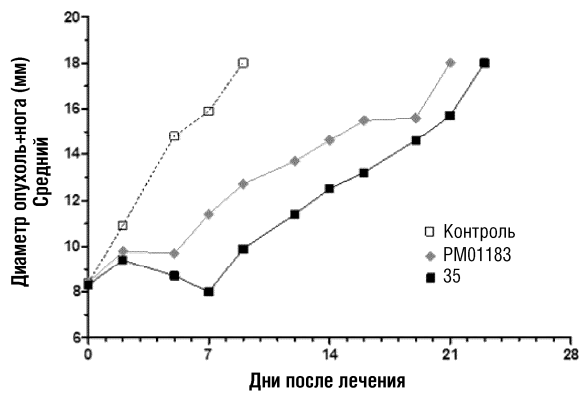
Фиг. 53



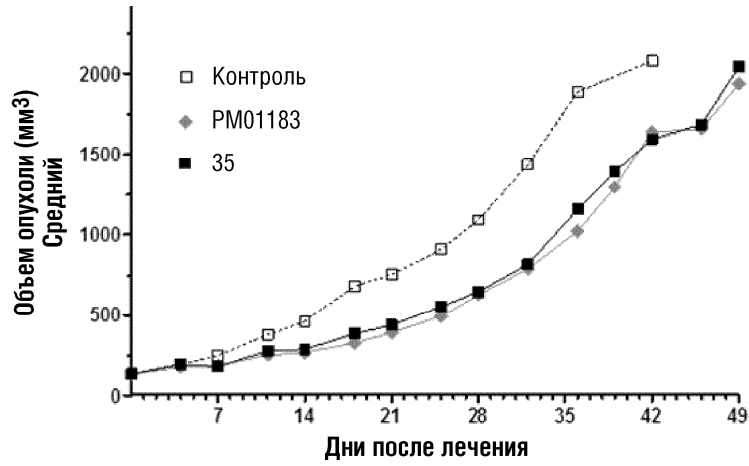
Фиг. 54



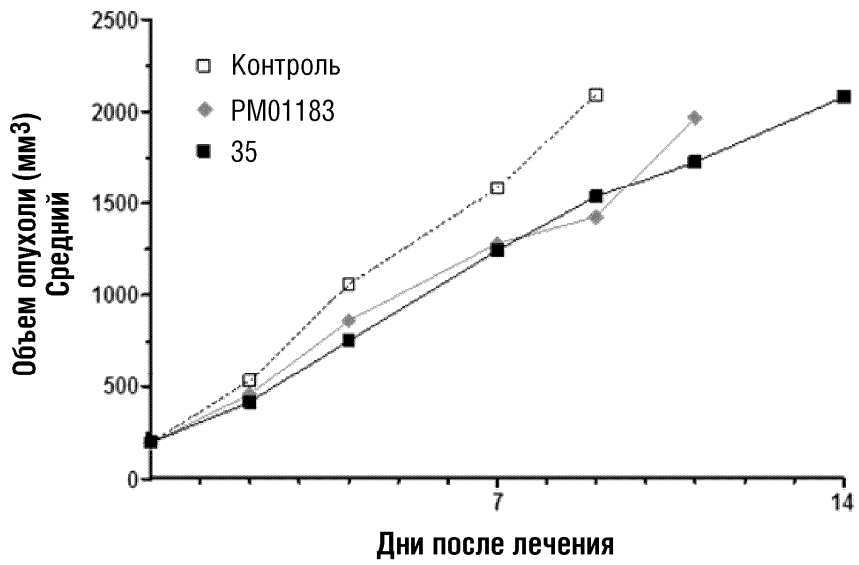
Фиг. 55



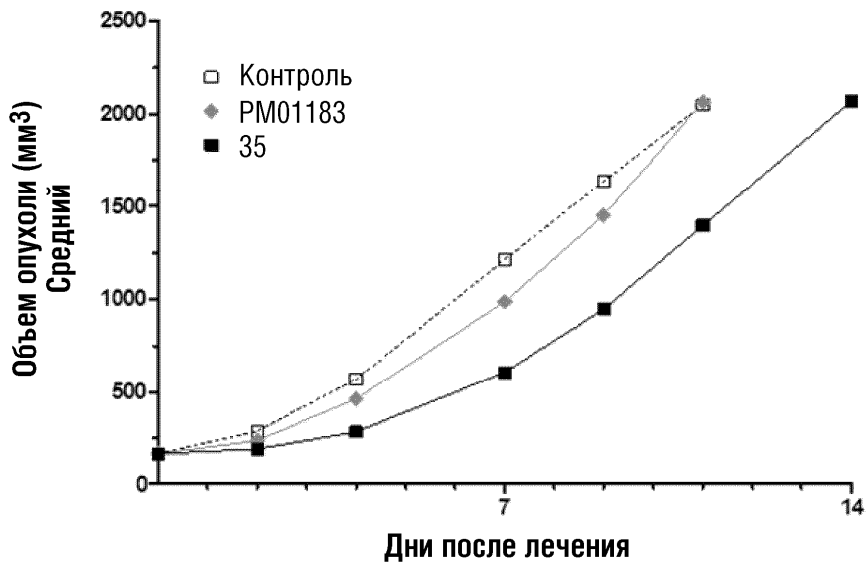
Фиг. 56



Фиг. 57

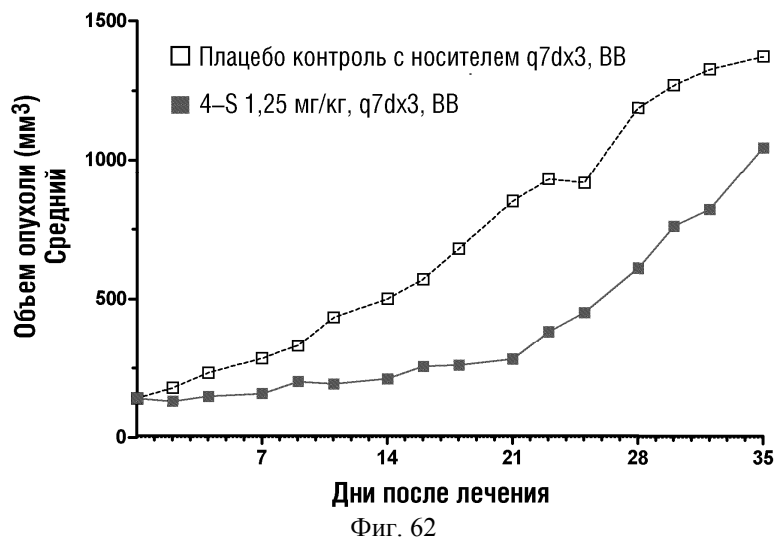
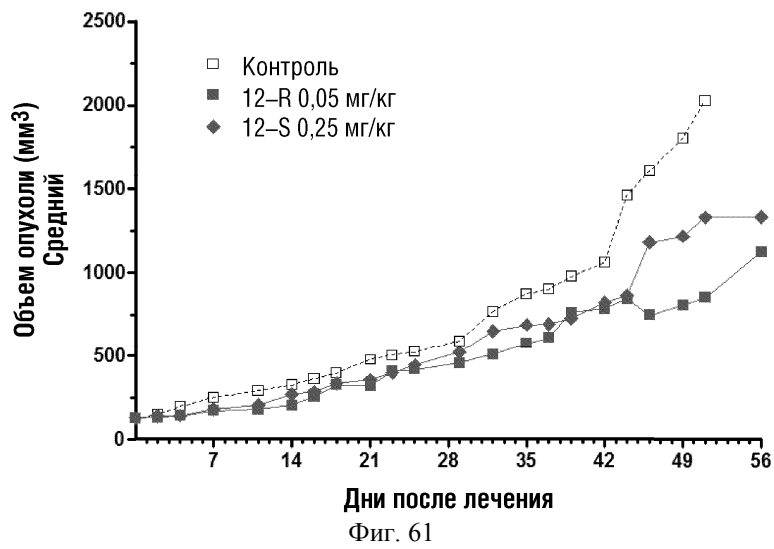
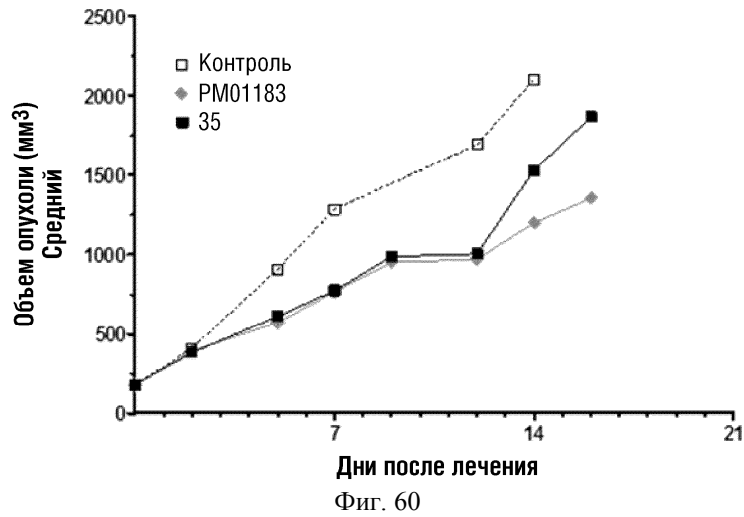


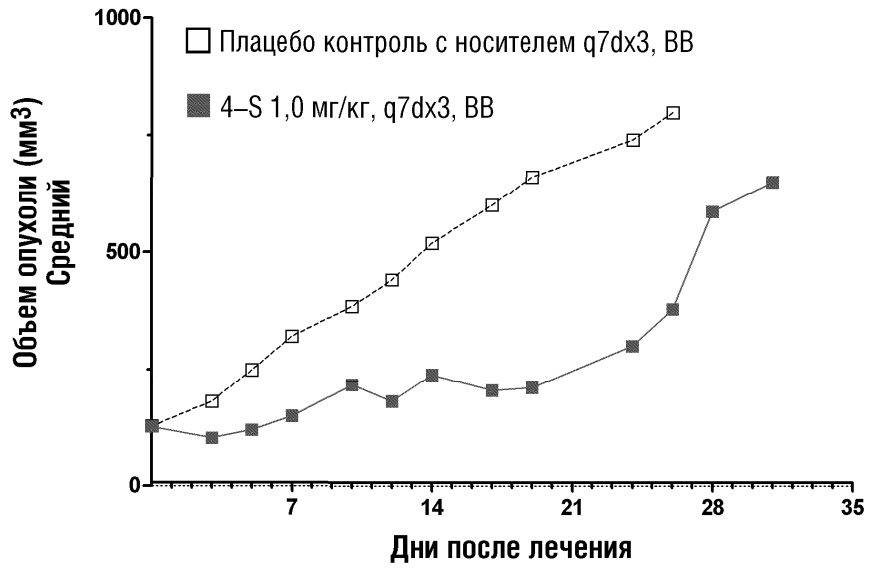
Фиг. 58



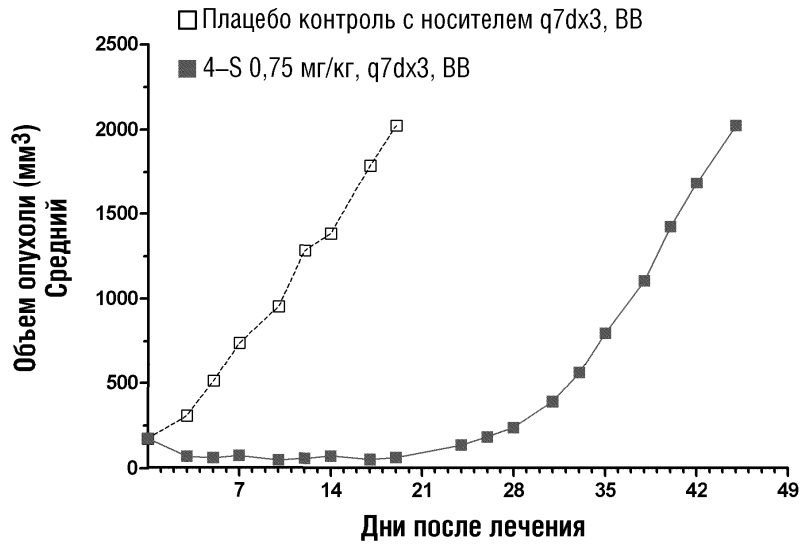
Фиг. 59

048007

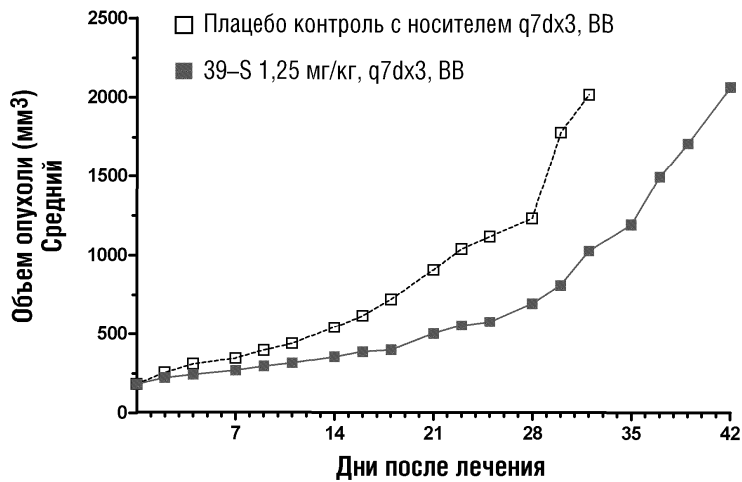




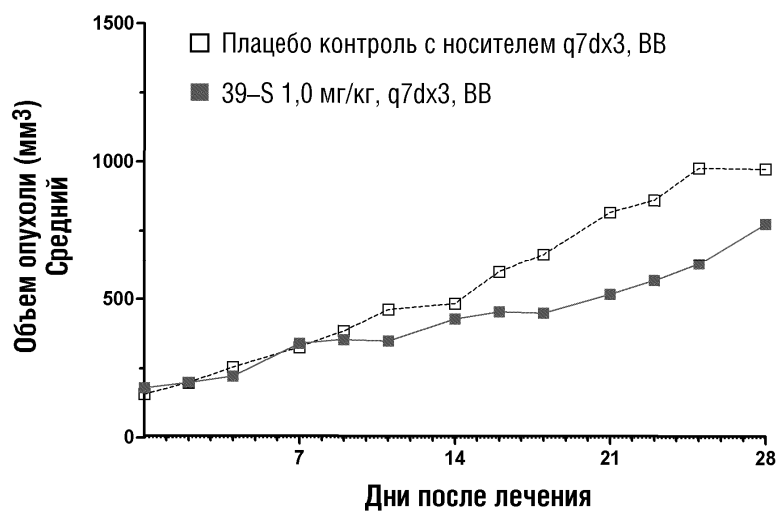
Фиг. 63



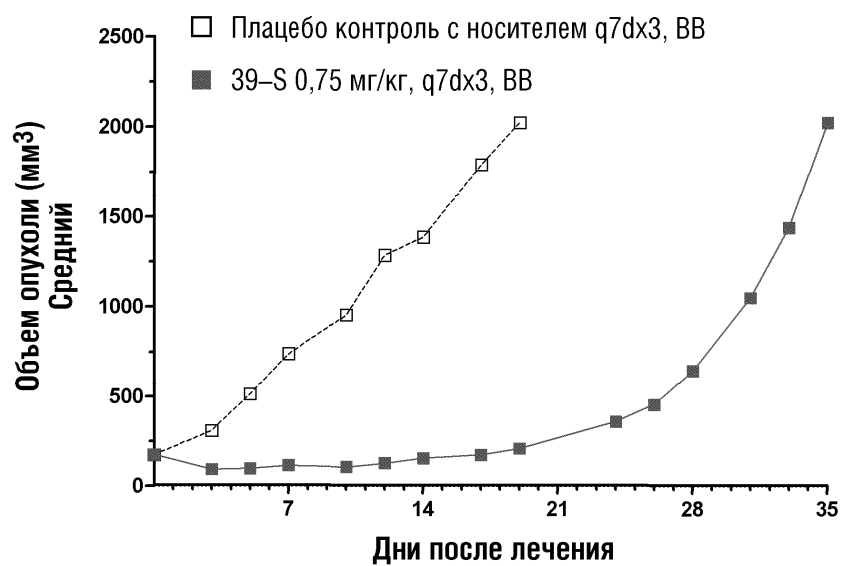
Фиг. 64



Фиг. 65



Фиг. 66



Фиг. 67



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2