

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392163 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.23

(51) Int. Cl. C07D 491/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.28

(54) МОЛЕКУЛА ТОКСИНА, ПОДХОДЯЩАЯ ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

(31) 202110127049.3

(72) Изобретатель:

(32) 2021.01.29

Ли Ао, Чэнь Илэ, Цао Гоцин (CN)

(33) CN

(74) Представитель:

(86) PCT/CN2022/074825

Котлов Д.В., Яшмолкина М.Л.,

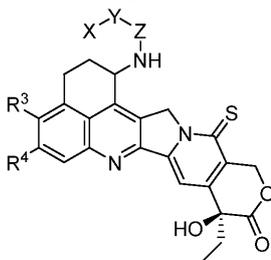
(87) WO 2022/161479 2022.08.04

Лазебная Е.А. (RU)

(71) Заявитель:

МИНХУЭЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
(ХАНЧЖОУ) ЛИМИТЕД; МИНХУЭЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ (ШАНХАЙ)
ЛИМИТЕД (CN)

(57) В настоящем изобретении представлена молекула токсина, подходящая для образования конъюгата антитела с лекарственным средством. В частности, в настоящем изобретении предлагается соединение, представленное приведенной ниже формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат. Соединение, представленное в настоящем изобретении, может применяться в приготовлении фармацевтической рецептуры, предназначенной для лечения заболеваний, обусловленных пролиферацией опухолевых клеток.



A1

202392163

202392163

A1

Молекула токсина, подходящая для образования конъюгата антитела с лекарственным средством

Область техники

5 Изобретение относится к области фармацевтической химии, в частности, настоящее изобретение обеспечивает ингибирующую активность молекулы токсина в отношении пролиферации опухолевых клеток.

Общие сведения

10 Конъюгат антитела с лекарственным средством (ADC) соединяет моноклональные антитела или фрагменты антител с биологически активными цитотоксинами посредством образования стабильного химического соединения – конъюгата, которое в полной мере использует специфичность связывания антител с антигенами на поверхности нормальной и опухолевой клетки, а также эффективность цитотоксинов, 15 позволяя при этом избегать таких недостатков, как низкая эффективность первых и чрезмерные токсические побочные эффекты последних. Это также означает, что по сравнению с предыдущими традиционными химиотерапевтическими препаратами конъюгаты антител с лекарственными средствами могут более точно связываться с опухолевыми клетками и оказывать меньшее влияние на обычные клетки.

20 В настоящее время в доклинических или клинических исследованиях используется множество препаратов ADC, таких как Кадсила, который представляет собой препарат ADC, образованный трастузумабом, нацеленным на человеческий рецептор эпидермального фактора роста типа 2 (Her2), и мертансином (DM1). В то же время сообщалось о патентах на антитела и препараты ADC, нацеленные на V7H3.

25 Существует несколько типов небольших цитотоксичных молекул, используемых для получения конъюгатов антител с лекарственными средствами; одним из них являются производные камптотецина, которые обладают противоопухолевым действием, ингибируя топоизомеразу I. Сообщалось о применении экзатекана, производного камптотецина, в конъюгате антитела с лекарственным средством (ADC), 30 однако по-прежнему в этой области существует необходимость в разработке более эффективных препаратов ADC.

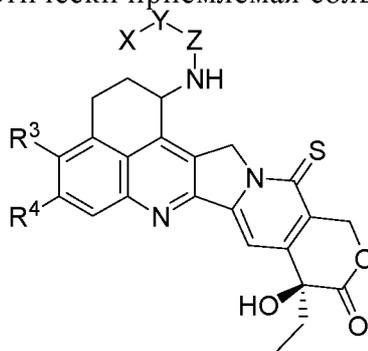
Топоизомераза ДНК (Торо) является широко распространенным в организмах незаменимым ферментом, который участвует во всех основных внутриядерных процессах, таких как репликация, транскрипция, рекомбинация и репарация ДНК. В 35 зависимости от разницы между мгновенными разрывами цепей ДНК, вызываемыми топоизомеразой, топоизомеразу можно разделить на две категории: топоизомераза I и топоизомераза II. Топоизомераза I и топоизомераза II совместно катализируют раскручивание суперспирализованной ДНК во время репликации ДНК, однако топоизомераза II осуществляет двухцепочечные разрывы, в то время как топоизомераза 40 I вызывает только одноцепочечные разрывы. Камптотецин и его аналоги прекращают прогрессирующее раскручивание путем обратимого связывания с комплексом ДНК топоизомеразы I и ДНК с образованием тройного комплекса камптотецина и его аналогов с комплексом ДНК топоизомеразы I и ДНК, что в конечном итоге приводит к тому, что репликационные вилки сталкиваются с тройным комплексом и индуцируют

неисправимые разрывы ДНК, тем самым вызывая гибель клеток.

Сущность изобретения

5 Целью настоящего изобретения является представление молекулы токсина, подходящей для образования конъюгата антитела с лекарственным средством.

В первом аспекте настоящего изобретения приведено соединение, представленное формулой (I), либо его фармацевтически приемлемая соль или гидрат:



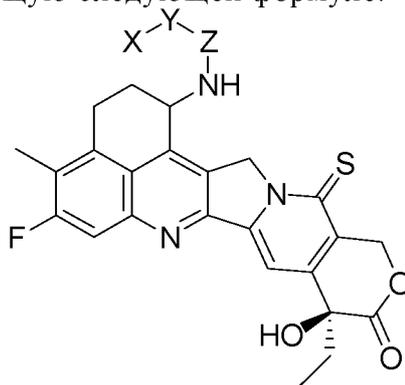
- 10 I
- X выбирают из группы, состоящей из H, OH, NH₂ и NHR⁰;
- Y выбирают из группы, состоящей из (CR¹R²)_n;
- Z выбирают из группы, состоящей из химической связи, C(O), C(S), C(NH), S(O)₂ и S(O);
- 15 R⁰ выбирают из группы, состоящей из алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-C₈, дейтерированного алкила C₁-C₈, алкокси C₁-C₈, гидроксиалкила C₁-C₈, циклоалкила C₃-C₈ и 3-12-членного гетероцикла;
- R¹ и R² независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-C₈, дейтерированного алкила C₁-C₈, алкокси C₁-C₈, гидроксиды, амина-, циано-, нитрогрупп, гидроксиалкила C₁-C₈, циклоалкила C₃-C₈ и 3-12-членного гетероцикла;
- 20 или R¹ и R², вместе с присоединенными к ним атомами углерода, образуют циклоалкил C₃-C₈ или 3-12-членный гетероцикл;
- R³ и R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-C₈ и дейтерированного алкила C₁-C₈;
- 25 или R³ и R⁴, вместе с присоединенными к ним атомами углерода, образуют структуру, выбранную из следующей группы: насыщенное или ненасыщенное 5-12-членное карбоциклическое кольцо, насыщенный или ненасыщенный 5-12-членный гетероцикл;
- 30 n выбирают из 0, 1, 2 или 3 (предпочтительно 0, 1 или 2);
- и, если n равно 2 или 3, то все фрагменты CR¹R² могут быть одинаковыми или разными.
- если не указано иное, то описанные в настоящем изобретении группы могут быть заменены заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксиды, амина-, циано-, нитрогрупп, алкиламина C₁-C₆, алкила C₁-C₆, алкенила C₂-C₆, алкинила C₂-C₆, алкокси C₁-C₆, галогенизированного алкила C₁-C₆, галогенизированного алкенила C₂-C₆, галогенизированного алкинила C₂-C₆, галогенизированного алкокси
- 35

C₁-C₆, аллила, бензила, арила C₆-C₁₂, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкоксикарбонила, феноксикарбонила, C₂-C₆-алкинилкарбонила, C₂-C₆-алкенилкарбонила, C₃-C₆-циклоалкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфонила.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R³ выбирают из группы, состоящей из алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-C₈ и дейтерированного алкила C₁-C₈.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R⁴ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия и галогена.

10 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение имеет структуру, соответствующую следующей формуле:



В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения Z представляет собой химическую связь или C(O).

15 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения X представляет собой H, OH или NH₂.

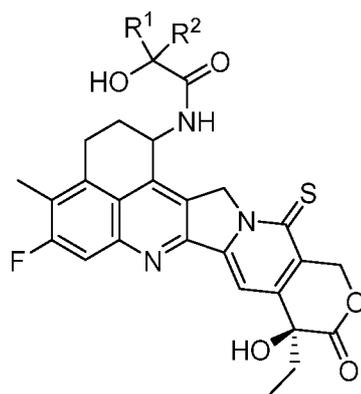
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения Y выбирают из группы, состоящей из (CR¹R²)_n;

20 при этом R¹ и R² независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-C₈, дейтерированного алкила C₁-C₈, гидроксиалкила C₁-C₈, циклоалкила C₃-C₆ или 3-6-членного гетероцикла; или R¹ и R², вместе с присоединенными к ним атомами углерода, образуют циклоалкил C₃-C₆ или 3-6-членный гетероцикл; и алкил C₁-C₈ необязательно может быть замещен заместителями, выбранными из группы, состоящей из арила C₆-C₁₀, 5-10-членного гетероарила, циклоалкила C₃-C₆ и 3-6-членного гетероцикла.

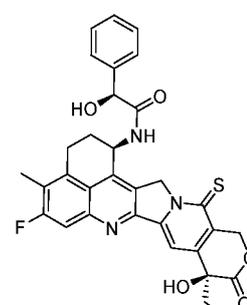
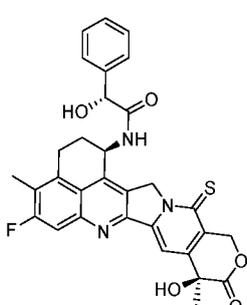
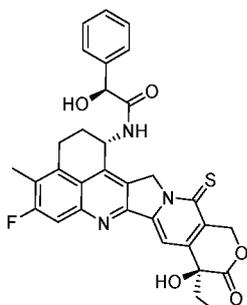
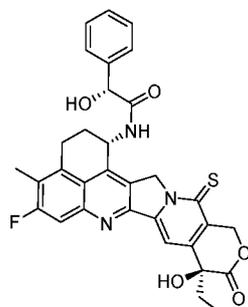
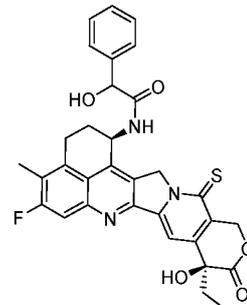
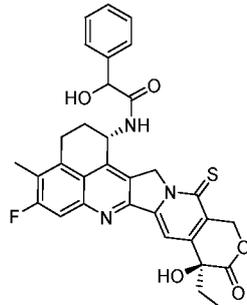
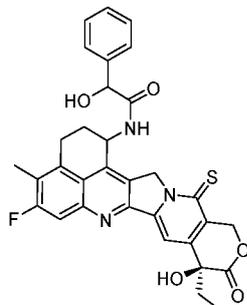
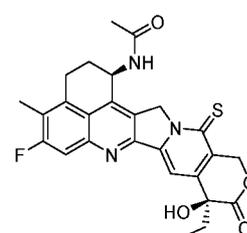
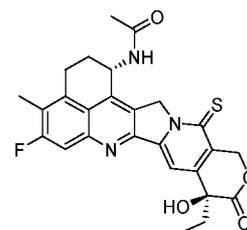
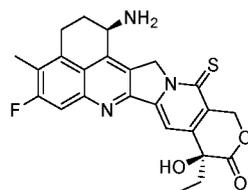
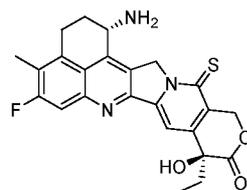
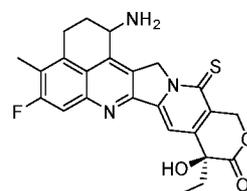
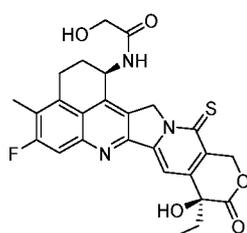
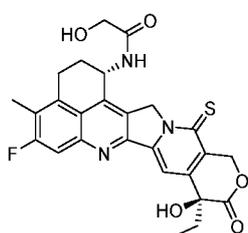
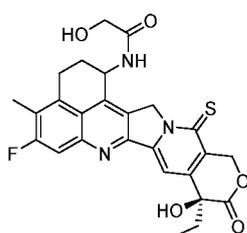
25 n выбирают из 0, 1, 2 или 3;

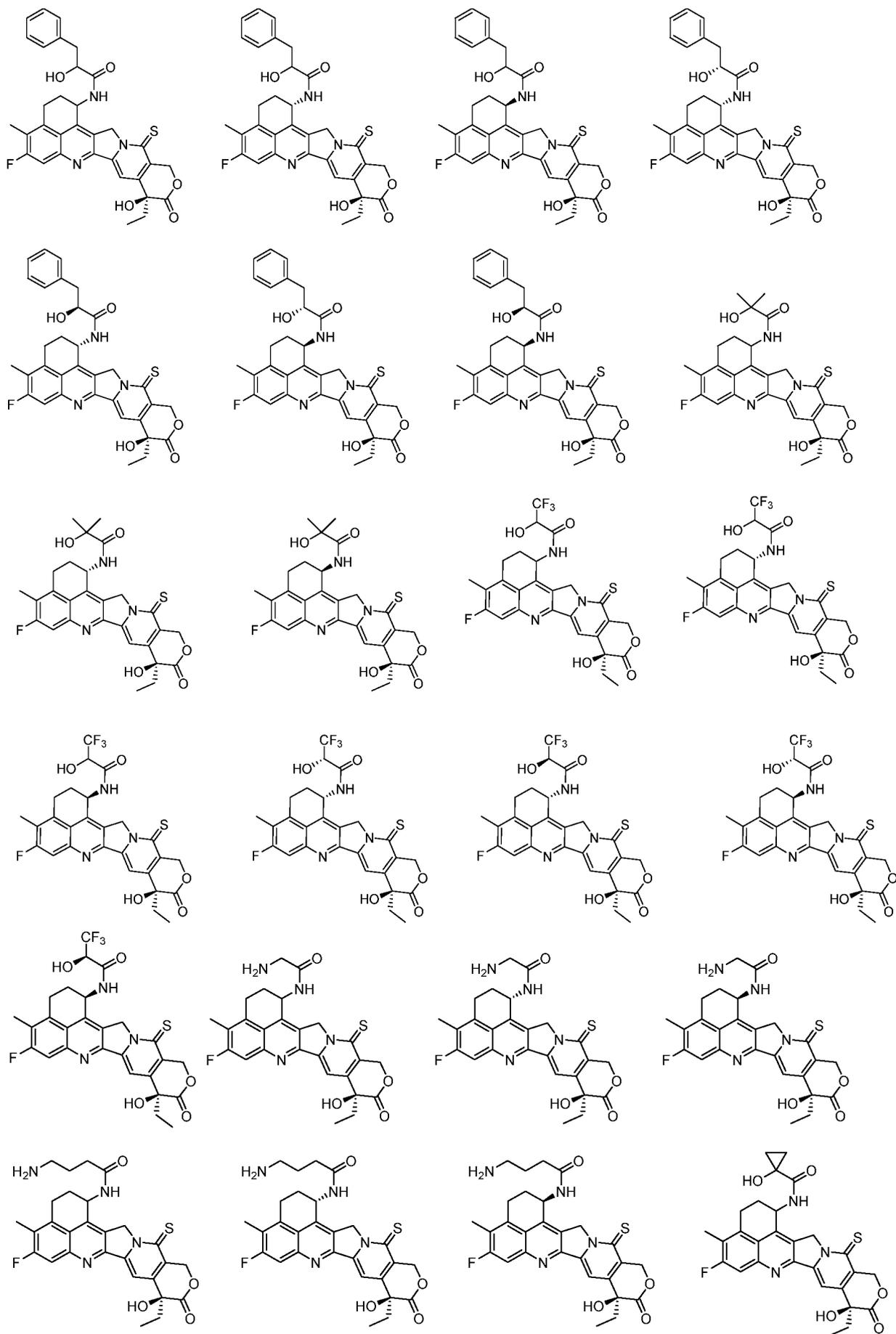
и, если n равно 2 или 3, то все фрагменты CR¹R² могут быть одинаковыми или разными.

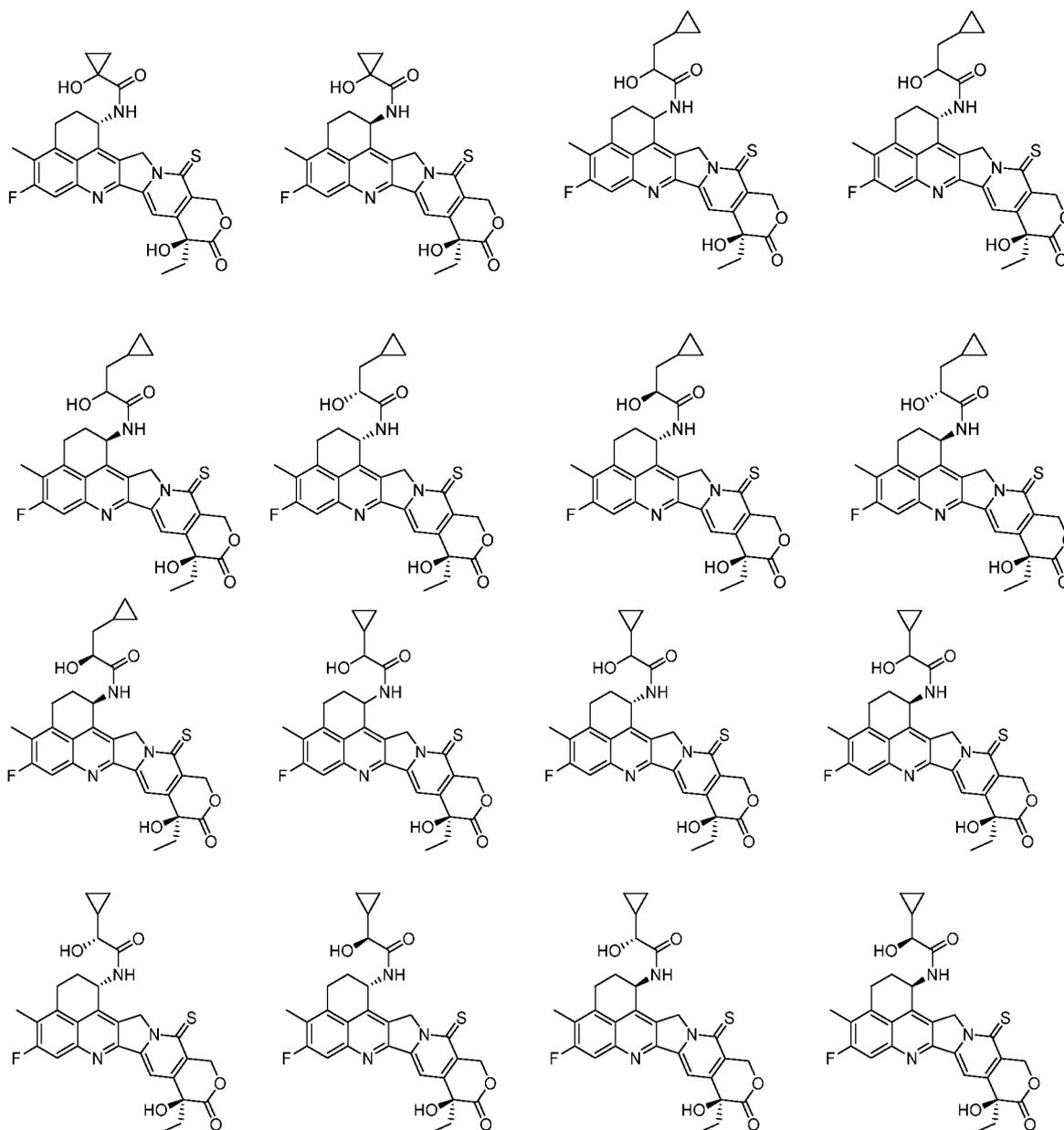
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение имеет структуру, соответствующую следующей формуле:



В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение имеет структуру, соответствующую следующей формуле:







5 Во втором аспекте настоящего изобретения приведена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой I и описанное в любом из вариантов осуществления изобретения, приведенных в первом аспекте настоящего изобретения, либо его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, а также одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавителей или носителей.

10 В третьем аспекте настоящего изобретения описано применение соединения, представленного формулой I и описанного в первом аспекте настоящего изобретения, в приготовлении фармацевтической рецептуры для лечения заболеваний, обусловленных пролиферацией опухолевых клеток.

15 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения выбирают заболевание из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рака матки, рака предстательной железы, рака почки, рака уретры, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудка, рака эндометрия, рака

слюнных желез, рака пищевода, меланомы, глиомы, нейробластомы, саркомы, рака глотки, рака легких, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака толстой и прямой кишок, лейкемии, рака костей, рака кожи, рака щитовидной железы, рака поджелудочной железы и лимфомы.

5 В четвертом аспекте настоящего изобретения описано применение соединения, представленного формулой I и описанного в первом аспекте настоящего изобретения, в качестве токсина в конъюгате антитела с лекарственным средством при получении конъюгата антитела с лекарственным средством.

10 Следует понимать, что в настоящем изобретении каждый из технических признаков, конкретно описанных выше и ниже (например, в «Примерах»), может быть объединен с любым другим признаком, тем самым представляя собой новые или предпочтительные технические решения, которые не обязательно по отдельности
15 указаны в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

После длительных и глубоких исследований изобретатель неожиданно обнаружил соединение, представленное формулой I. Соединение обладает неожиданной активностью в части ингибирования пролиферации опухолевых клеток и может быть
20 использовано для лечения заболеваний, обусловленных пролиферацией опухолевых клеток. Основываясь на указанных выше открытиях, изобретатели осуществили настоящее изобретение.

Определения

25 Используемый в настоящем описании термин «алкил» включает в себя линейный или разветвленный алкил. Например, алкил C₁-C₈ представляет собой алкил с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 8 атомов углерода, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил и т.д.

Используемый в настоящем описании термин «алкенил» включает в себя
30 линейный или разветвленный алкенил. Например, под алкенилом C₂-C₆ подразумевается алкенил с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 2 до 6 атомов углерода, такой как винил, аллил, 1-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и т.д.

Используемый в настоящем описании термин «алкинил» включает в себя
35 линейный или разветвленный алкинил. Например, под алкинилом C₂-C₆ подразумевается алкинил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, такой как этинил, пропилил, бутинил и т.д.

Под используемым в настоящем описании термином «циклоалкил C₃-C₁₀»
40 подразумевается циклоалкил, имеющий от 3 до 10 атомов углерода. Он может состоять из одного кольца, как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.д. Он также может быть бициклическим, например, в виде мостиковой или спирокольцевой структуры.

Под используемым в настоящем описании термином «алкиламиногруппа C₁-C₈» подразумевается аминогруппа, в которой один или два атома водорода замещены

алкилом C₁-C₈: например, метиламино-, этиламино-, пропиламино-, изопропиламино-, бутиламино-, изобутиламино-, *трет*-бутиламино-, диметиламино-, диэтиламино-, дипропиламино-, диизопропиламино-, дибутиламино-, диизобутиламино-, ди-*трет*-бутиламиногруппы и т.д.

5 Под используемым в настоящем описании термином «алкоксигруппа C₁-C₈» подразумевается алкоксигруппа с линейной или разветвленной цепью, имеющая от 1 до 8 атомов углерода: например, метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бутокси-, изобутилокси-, *трет*-бутоксигруппы и т.д.

10 Под используемым в настоящем описании термином «3–10-членный гетероциклоалкил с 1–3 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N, S и O» подразумевается насыщенная или частично насыщенная циклическая группа, состоящая из 3–10 атомов, в которой 1–3 атома являются гетероатомами, выбранными из N, S и O. Она может быть моноциклической или бициклической, например, в виде мостиковой или спирокольцевой структуры. Конкретными примерами могут служить оксетанил, азетидинил, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидинил, тетрагидрофурфурил, морфолинил, пирролил и т.д.

15 Под используемым в настоящем описании термином «арил C₆-C₁₀» подразумевается арил, имеющий от 6 до 10 атомов углерода, например, фенил или нафтил и т.д.

20 Под используемым в настоящем описании термином «5–10-членный гетероарил с 1–3 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N, S и O» подразумевается циклическая ароматическая группа, состоящая из 5–10 атомов, в которой 1–3 атома являются гетероатомами, выбранными из N, S и O. Она может быть моноциклической, а также конденсированной. Конкретными примерами могут служить пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиридазол, (1,2,3)-триазолил и (1,2,4)-триазолил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил и т.д.

30 Если не указано иное, то описанные в настоящем изобретении группы являются «замещенными или незамещенными» и могут быть заменены заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, амино-, циано-, нитрогрупп, алкиламина C₁-C₆, алкила C₁-C₆, алкенила C₂-C₆, алкинила C₂-C₆, алкокси C₁-C₆, галогенизированного алкила C₁-C₆, галогенизированного алкенила C₂-C₆, галогенизированного алкинила C₂-C₆, галогенизированного алкокси C₁-C₆, аллила, бензила, арила C₆-C₁₂, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкоксикарбонила, феноксикарбонила, C₂-C₆-алкинилкарбонила, C₂-C₆-алкенилкарбонила, C₃-C₆-циклоалкил-карбонила, C₁-C₆-алкилсульфонила и т.д.

40 Под используемыми в настоящем описании терминами «галоген» или «атом галогена» подразумеваются F, Cl, Br и I. Более предпочтительно, галоген или атом галогена выбирают из F, Cl и Br. Под термином «галогенизированный» подразумевается атом, замененный атомом, выбранным из F, Cl, Br и I.

Если не указано иное, то описанная в изобретении структурная формула предусматривает включение в нее всех изомерных форм (таких как энантиомеры, диастереомеры и геометрические изомеры (или конформационные изомеры)): например, R- и S-конфигураций асимметричных центров, (Z) и (E) изомеров двойных

связей и т.д. Таким образом, объем изобретения включает в себя единичный стереохимический изомер соединения, являющегося предметом изобретения, либо смесь его энантиомеров, диастереомеров или геометрических изомеров (или конформационных изомеров).

5 Используемый в настоящем описании термин «таутомер» означает, что структурные изомеры с различными энергиями могут преодолевать низкоэнергетический барьер и превращаться друг в друга. Например, под протонной таутомерией (т.н. протонным сдвигом) подразумевается взаимное превращение посредством миграции протона, как в случае 1Н-индазола и 2Н-индазола. Под валентной таутомерией подразумевают взаимообмен посредством определенной рекомбинации электронов связей.

Под используемым в настоящем описании термином «гидрат» подразумевается комплекс, образованный путем координации соединения, являющегося предметом настоящего изобретения, с водой.

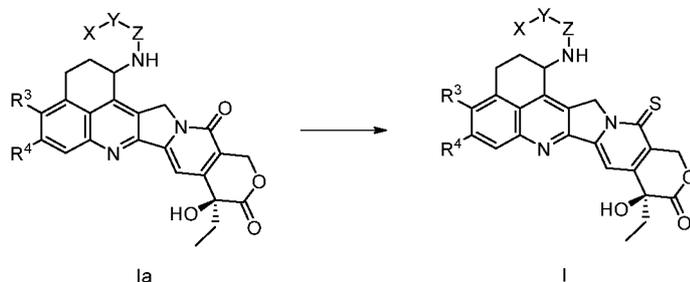
15 Соединение, являющееся предметом настоящей заявки, может быть получено с помощью различных методов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области знаний, включая конкретные варианты осуществления изобретения, перечисленные ниже, варианты осуществления изобретения, полученные путем сочетания конкретных вариантов осуществления изобретения с другими методами химического синтеза, а также эквивалентные методы замещения, хорошо известные специалистам в данной области знаний. Предпочтительные варианты осуществления изобретения включают в себя варианты осуществления изобретения, приведенные в настоящей заявке, но не ограничиваются ими.

25 Растворитель, используемый в настоящей заявке, имеется в продаже, названия соединений написаны вручную или получены с помощью ПО ChemDraw[®], а названия имеющихся в продаже соединений приведены по каталогам поставщиков.

Приготовление соединений

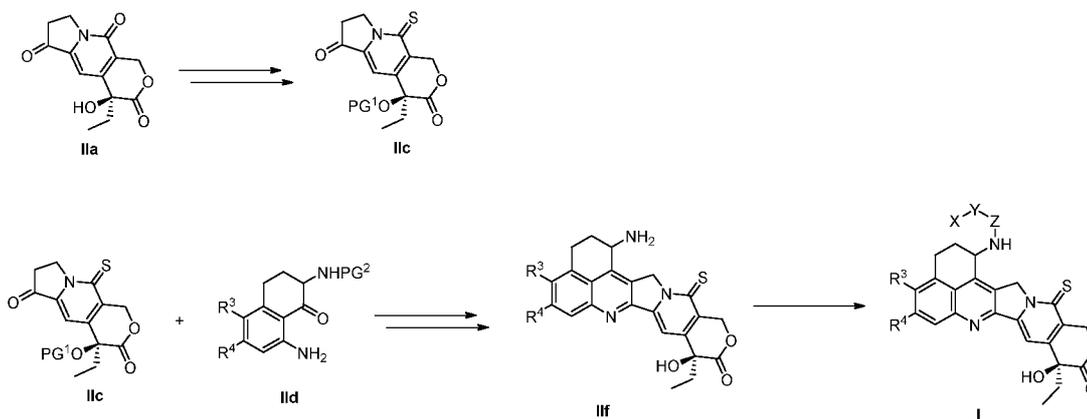
30 Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть получены следующими общими методами:

Метод получения № 1:



35 Реакция соединения, представленного формулой Ia, с фосфора пентасульфидом или реактивом Лавессона с получением соединения, представленного формулой I.

Метод получения № 2:



5 Защита гидроксильной группы в соединении, представленном формулой IIa, защитной группой (PG¹) с последующей реакцией взаимодействия с фосфора пентасульфидом или реактивом Лавессона с получением соединения, представленного формулой IIc. После этого соединения, представленные формулами IIc и IIId, подвергаются дегидратации и конденсации с удалением защитных групп (PG¹ и PG²) и получением соединения, представленного формулой IIIf. Наконец, соединение, 10 представленное формулой I, было получено путем превращения соединения, представленного формулой IIIf.

Фармацевтическая композиция и способ ее применения

15 Так как соединение, являющееся предметом настоящего изобретения, обладает превосходной ингибирующей активностью в отношении пролиферации опухолевых клеток, то как само соединение, являющееся предметом настоящего изобретения, так и различные его кристаллические формы, фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, гидраты или сольваты, а также фармацевтическая рецептура, содержащая соединение, являющееся предметом настоящего изобретения, в качестве 20 основного действующего вещества, могут использоваться для профилактики и/или лечения (стабилизации, облегчения течения или излечения) заболеваний, обусловленных пролиферацией опухолевых клеток.

Фармацевтическая рецептура, являющаяся предметом настоящего изобретения, содержит безопасное и эффективное количество соединения, являющегося предметом 25 настоящего изобретения, а также фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества или носителя. При этом под «безопасным и эффективным количеством» подразумевается количество соединения, достаточное для значительного улучшения состояния без возникновения тяжелых побочных эффектов. Обычно фармацевтическая рецептура содержит 1–2000 мг соединения / дозы соединения, являющегося предметом 30 настоящего изобретения, а предпочтительнее 1–200 мг соединения / дозы соединения, являющегося предметом настоящего изобретения. Предпочтительно «одна доза» представляет собой капсулу или драже.

Под «фармацевтически приемлемым носителем» подразумеваются одно или несколько совместимых твердых или жидких наполнителей, либо гелеобразных 35 веществ, которые пригодны для медицинского применения и должны обладать

достаточной чистотой и достаточно низкой токсичностью. Под «совместимостью» в данном случае подразумевается способность каждого компонента рецептуры смешиваться с соединением, являющимся предметом настоящего изобретения, а также с другими компонентами без существенного снижения эффективности соединения.

- 5 Примерами фармацевтически приемлемых носителей могут служить целлюлоза и ее производные (например, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, натрия этилцеллюлоза, целлюлозы ацетат и др.), желатин, тальк, твердая смазка (например, стеариновая кислота, магния стеарат), кальция сульфат, растительное масло (например, соевое масло, кунжутное масло, арахисовое масло, оливковое масло и др.),
- 10 многоатомные спирты (например, пропиленгликоль, глицерин, маннитол, сорбитол и др.), эмульгаторы (например, Твин[®]), смачивающие вещества (например, натрия лаурилсульфат), красители, ароматизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты, апирогенная вода и др.

- 15 Не существует никаких особых ограничений способов применения соединения или фармацевтических рецептур, являющихся предметами настоящего изобретения, при этом возможными способами применения, в частности, являются прием внутрь, парентеральное (внутривенное, внутримышечное или подкожное) введение.

- Твердые лекарственные формы для приема внутрь включают капсулы, таблетки, драже, порошки и гранулы. В указанных твердых лекарственных формах активные соединения смешивают по крайней мере с одним обычным инертным вспомогательным веществом (или носителем), таким как натрия цитрат или кальция фосфат, либо смешивают с любым из следующих компонентов: (а) наполнителями или
- 20 компатибилизаторами, такими как крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и кремниевая кислота; b) связывающими веществами, такими как гидроксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик; c) увлажнителями, такими как глицерин; (d) разрыхлителями, такими как
- 25 агар, кальция карбонат, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые композитные силикаты и натрия карбонат; e) веществами, замедляющими растворение, такими как парафин; f) ускорителями всасывания, такими
- 30 как четвертичные аммониевые соединения; g) смачивающими веществами, такими как цетиловый спирт и глицерил моностеарат; h) адсорбентами, такими как каолин; и (i) смазывающими веществами, такими как тальк, кальция стеарат, магния стеарат, твердый полиэтиленгликоль, натрия лаурилсульфат или их смеси. Лекарственные формы в виде капсул, таблеток и драже могут также содержать буферизирующие
- 35 вещества.

- Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, сахаросодержащие драже, капсулы, драже и гранулы, могут изготавливаться с использованием покрытий и оболочек, например, кишечнорастворимых оболочек, а также других известных в данной области знаний материалов. Они могут содержать замутнители.
- 40 Высвобождение активных соединений или соединений в рецептурах может происходить в замедленном режиме в заданном участке пищеварительного тракта. Примерами внедряющихся компонентов могут служить полимеры и воски. При необходимости активные соединения, либо одно или несколько вышеуказанных вспомогательных веществ могут образовывать микрокапсулы.

К жидким лекарственным формам для приема внутрь относятся фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или настойки. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать любые обычные инертные разбавители, известные в данной области знаний, такие как вода
5 или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид, а также масло, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло или их сочетание.

10 Помимо указанных инертных разбавителей, рецептура может также содержать добавки, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

В дополнение к активным соединениям суспензия может содержать суспендирующее вещество, например, этоксилированный изооктадеканол,
15 полиоксиэтиленсорбитол и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метанол, алюминий и агар или их сочетание.

Рецептуры для парентерального введения могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или безводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки, которые могут подвергаться повторному
20 растворению в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях. К подходящим водным и неводным носителям, разбавителям, растворителям или наполнителям относятся вода, этанол, многоатомные спирты, а также любые их подходящие смеси.

Соединения, являющиеся предметами настоящего изобретения, можно применять по отдельности или в сочетании с другими фармацевтически приемлемыми
25 терапевтическими средствами.

При применении в сочетании фармацевтическая рецептура также включает в себя одно или несколько (2, 3, 4 или более) других фармацевтически приемлемых терапевтических средств. Одно или более (2, 3, 4 или более) других фармацевтически приемлемых терапевтических средств могут использоваться одновременно, по
30 отдельности или последовательно с соединениями, являющимися предметами настоящего изобретения, для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с цитокином и/или интерфероном.

При использовании фармацевтической рецептуры безопасное и эффективное количество соединения, являющегося предметом настоящего изобретения, применяют
35 для лечения нуждающегося в нем млекопитающего (например, человека), при этом используемая доза считается фармацевтически эффективной. Для человека с массой тела 60 кг суточная доза обычно составляет от 1 мг до 2000 мг, предпочтительно от 1 мг до 500 мг. Разумеется, конкретная доза также должна зависеть от различных факторов, таких как способ применения и состояние здоровья пациента, которые
40 находятся в пределах компетенции опытного врача.

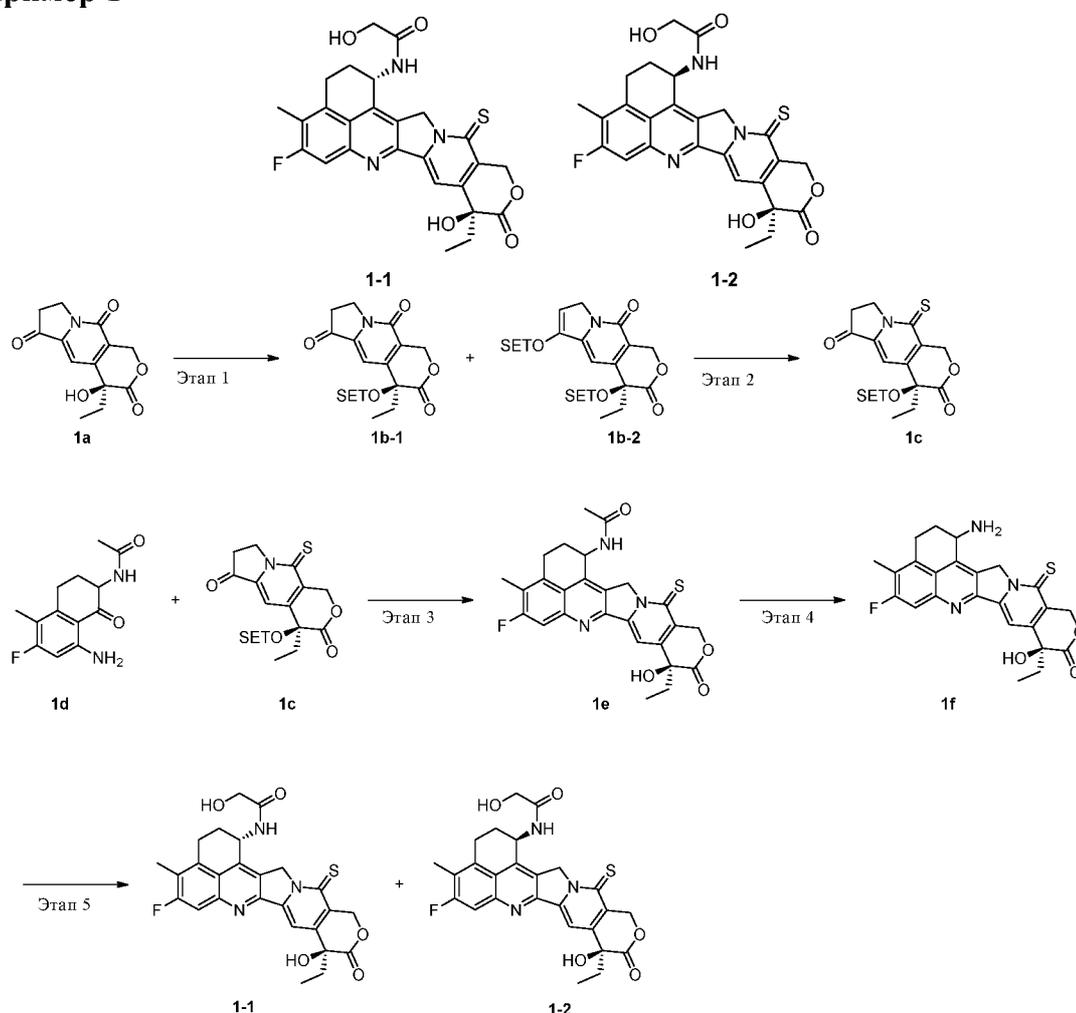
Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано ниже со ссылками на конкретные примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстрации изобретения, но не для ограничения объема изобретения.

Экспериментальные методики, условия осуществления которых не указаны в приведенных ниже примерах, обычно осуществляются в общепринятых условиях или в соответствии с методами, рекомендованными производителем. В отсутствие иных указаний процентные содержания и размеры порций приведены в единицах массы.

5

Примеры

Пример 1



10

Стадия 1

Соединение **1a** (1,95 г, 7,40 ммоль) и имидазол (2,52 г, 37,00 ммоль) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, полученную смесь дегазировали под вакуумом и продували N_2 , добавляли в смесь безводный *N,N*-диметилформамид (30 мл), охлаждали реакционную смесь до 0 °С на водяной бане со льдом с последующим добавлением хлортриэтилсилана (4,45 г, 29,60 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,90 г, 7,40 ммоль), полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. В смесь добавляли этилацетат (200 мл). Органическую фазу промывали рассолом (25 мл × 4), высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали.

15

Полученный фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат: гексаны = 0–100 %), получая соединения **1b-1** (0,90 г) и **1b-2** (1,50 г) с выходом 73 %.

20

1b-1:

Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (МС-ИЭР): расчетное значение для $C_{19}H_{28}NO_5Si$ $[M+H]^+$ составляет 378, найденное значение составляет 378.

1b-2:

5 МС-ИЭР: расчетное значение для $C_{25}H_{42}NO_5Si_2$ $[M+H]^+$ составляет 492, найденное значение составляет 378 (потеря одной молекулы триэтилсилана (ТЭС)).

Стадия 2

10 Соединение **1b-2** (1,10 г, 2,20 ммоль) и реактив Лавессона (1,80 г, 4,40 ммоль) добавляли в трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, полученную смесь дегазировали под вакуумом и продували N_2 , добавляли в смесь безводный толуол (30 мл), полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 5–6 ч. В смесь добавляли этилацетат (200 мл), полученный раствор промывали рассолом (25 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат: гексаны = 0–15 100 %), получая соединение **1c** (620 мг) с выходом 51 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для $C_{19}H_{28}NO_4SSi$ $[M+H]^+$ составляет 394, найденное значение составляет 394.

Стадия 3

20 В круглодонную колбу вместимостью 100 мл добавляли соединение **1c** (620 мг, 1,10 ммоль), соединение **1d** (380 мг, 1,54 ммоль) и пиридиния 4-толуолсульфонат (166 мг, 0,66 ммоль), добавляли в смесь толуол (30 мл), далее смесь дегазировали под вакуумом и продували N_2 , полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 24 ч, добавляли еще по одной порции соединения **1d** (60 мг) и пиридиния 4-толуолсульфоната (90 мг), полученную смесь перемешивали при 120 °С еще в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали, а остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (метанол: дихлорметан = 0–100 %), получая соединение **1e** (260 мг) с выходом 48 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для $C_{26}H_{25}FN_3O_4S$ $[M+H]^+$ составляет 494, найденное значение составляет 494.

Стадия 4

30 В круглодонную колбу вместимостью 100 мл добавляли соединение **1e** (80 мг, 0,16 ммоль), в полученную смесь добавляли $HCl_{(водн.)}$ (6 н., 27 мл) и перемешивали реакционную смесь при 110 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат концентрировали с получением сырого соединения **1f** (50 мг).

МС-ИЭР: расчетное значение для $C_{24}H_{23}FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ составляет 452, найденное значение составляет 452.

Стадия 5

40 В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **1f** (20 мг, 0,04 ммоль) и раствор гликолевой кислоты в *N,N*-диметилформамиде (2,00 мл, 0,032 ммоль, 1,2 мг/мл), полученную смесь охлаждали до 0 °С с последующим добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (11 мг, 0,08 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафторфосфата (16 мг, 0,04 ммоль), а затем перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 ч. Добавляли еще одну порцию раствора

гликолевой кислоты в *N,N*-диметилформамиде (0,20 мл, 0,003 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурионийгексафторфосфата (1 мг), после чего реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. В реакционную смесь добавляли этилацетат (80 мл). Органическую фазу промывали $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$ (0,5 н., 5 мл \times 1), насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (10 мл \times 2) и рассолом (10 мл \times 5). Органическую фазу высушивали над безводным натрием сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединения **1-1** (2 мг) и **1-2** (5 мг) с выходом 34 %.

10 **1-1:**

МС-ИЭР: расчетное значение для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ составляет 510, найденное значение составляет 510.

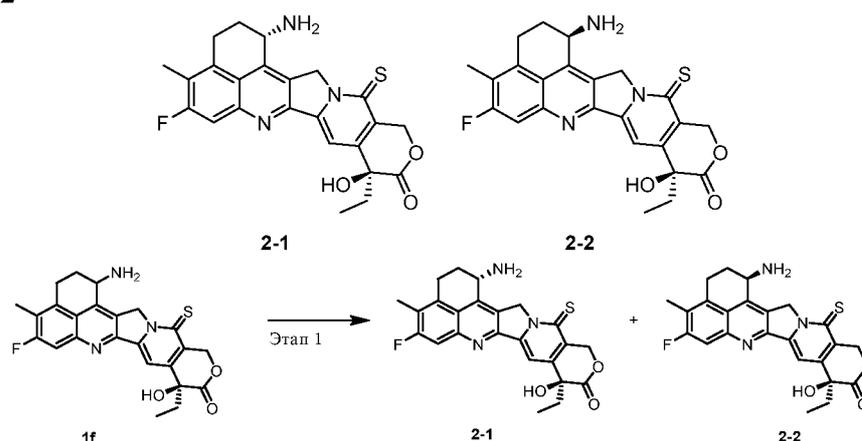
15 Спектр ЯМР ^1H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,54 (д., $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,82 (д., $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,80 (с., 1H), 5,92 (д., $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,69–5,60 (м., 1H), 5,53 (д., $J = 20,4$ Гц, 1H), 5,52 (д., $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,35 (д., $J = 20,0$ Гц, 1H), 4,15–3,98 (м., 2H), 3,30–3,22 (м., 1H), 3,19–3,09 (м., 1H), 2,40 (с., 3H), 2,26–2,14 (м., 2H), 1,96–1,84 (м., 2H), 0,86 (т., $J = 7,2$ Гц, 3H).

1-2:

20 МС-ИЭР: расчетное значение для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ составляет 510, найденное значение составляет 510.

25 Спектр ЯМР ^1H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,54 (д., $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,81 (д., $J = 11,2$ Гц, 1H), 7,80 (с., 1H), 6,69 (с., 1H), 5,92 (д., $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,69–5,62 (м., 1H), 5,62–5,56 (м., 1H), 5,55–5,47 (м., 2H), 5,33 (д., $J = 20,0$ Гц, 1H), 4,16–3,98 (м., 2H), 3,30–3,20 (м., 1H), 3,16–3,07 (м., 1H), 2,39 (с., 3H), 2,26–2,15 (м., 2H), 1,95–1,85 (м., 2H), 0,86 (т., $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 2



Стадия 1

Сырой продукт **1f** (15,00 г) очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая соединения **2-1** (2,80 г) и **2-2** (4,00 г) с выходом 45 %.

2-1:

35 МС-ИЭР: расчетное значение для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ составляет 452, найденное

значение составляет 452.

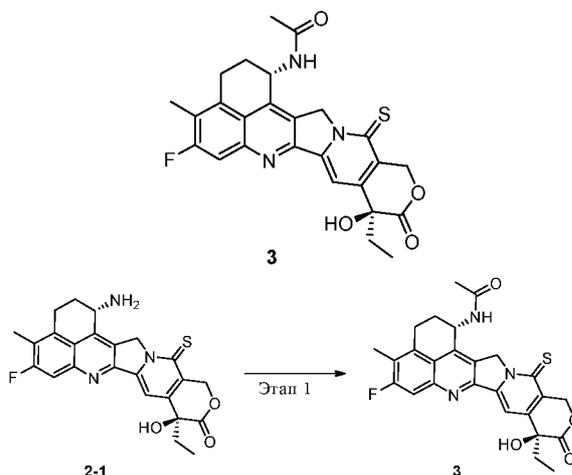
Спектр ЯМР ^1H (400 мГц, ДМСО- d_6): δ 7,82–7,73 (м., 2H), 6,70 (с., 1H), 5,92 (д., $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,86 (д., $J = 20,4$ Гц, 1H), 5,59 (д., $J = 20,4$ Гц, 1H), 5,52 (д., $J = 16,4$ Гц, 1H), 4,45–4,37 (м., 1H), 3,30–3,19 (м., 1H), 3,10–2,98 (м., 1H), 2,40 (с., 3H), 2,25–2,12 (м., 1H), 2,08–1,96 (м., 1H), 1,95–1,82 (м., 2H), 0,86 (т., $J = 7,2$ Гц, 3H).

2-2:

МС-ИЭР: расчетное значение для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ составляет 452, найденное значение составляет 452.

Спектр ЯМР ^1H (400 мГц, ДМСО- d_6): δ 8,51 (д., $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,92 (д., $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,84 (с., 1H), 6,02 (д., $J = 20,0$ Гц, 1H), 5,95 (д., $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,70 (д., $J = 20,0$ Гц, 1H), 5,53 (д., $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,23–5,15 (м., 1H), 3,36–3,25 (м., 1H), 3,20–3,07 (м., 1H), 2,60–2,51 (м., 1H), 2,42 (с., 3H), 2,25–2,12 (м., 1H), 1,98–1,82 (м., 1H), 0,86 (т., $J = 7,2$ Гц, 3H).

15 Пример 3



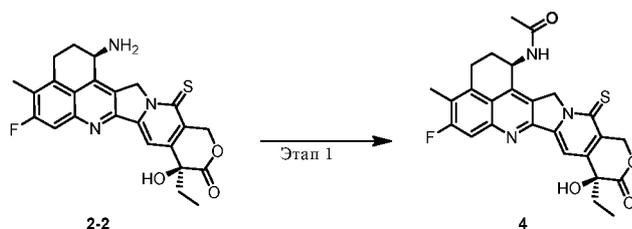
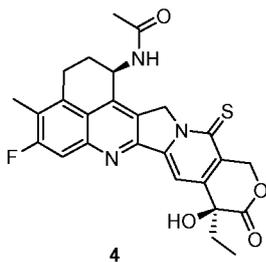
Стадия 1

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-1** (20 мг, 0,04 ммоль), дихлорметан (2 мл) и триэтиламин (25 мкл, 0,18 ммоль), в полученный раствор по каплям добавляли уксусный ангидрид (19 мкл, 0,20 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего реакционную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали дихлорметаном (5 мл), а полученное твердое вещество собирали и высушивали, получая соединение **3** (10 мг) с выходом 46 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ составляет 494, найденное значение составляет 494.

Спектр ЯМР ^1H (400 мГц, ДМСО- d_6): δ 8,59 (д., $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,84 (д., $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,79 (с., 1H), 6,71 (с., 1H), 5,91 (д., $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,62–5,57 (м., 1H), 5,56–5,48 (м., 2H), 5,41 (д., $J = 20,0$ Гц, 1H), 3,26–3,12 (м., 2H), 2,41 (с., 3H), 2,22–2,10 (м., 2H), 2,00 (с., 3H), 1,92–1,86 (м., 2H), 0,85 (т., $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 4



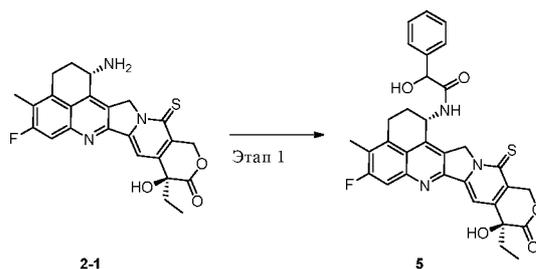
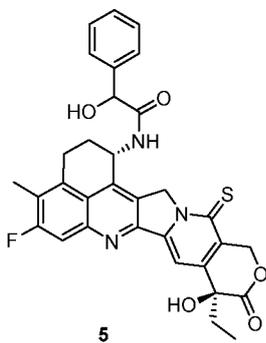
5 Стадия 1

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл добавляли соединение **2-2** (4,00 г, 8,86 ммоль), безводный дихлорметан (30 мл) и триэтиламин (3,58 г, 35,44 ммоль), в полученный раствор по каплям добавляли уксусный ангидрид (3,70 г, 36,28 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, после чего реакционную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл), а полученное твердое вещество собирали и высушивали, получая соединение **4** (4,26 г) с выходом 96 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для $C_{26}H_{25}FN_3O_4S$ $[M+H]^+$ составляет 494, найденное значение составляет 494.

15 Спектр ЯМР 1H (400 мГц, ДМСО- d_6): δ 8,58 (д., $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,83–7,77 (м., 2H), 6,70 (с., 1H), 5,91 (д., $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,61–5,55 (м., 1H), 5,55–5,51 (м., 1H), 5,49 (д., $J = 12,0$ Гц, 1H), 5,32 (д., $J = 19,6$ Гц, 1H), 3,28–3,07 (м., 2H), 2,37 (с., 3H), 2,26–2,04 (м., 2H), 2,01 (с., 3H), 1,96–1,84 (м., 2H), 0,88 (т., $J = 7,2$ Гц, 3H).

20 Пример 5



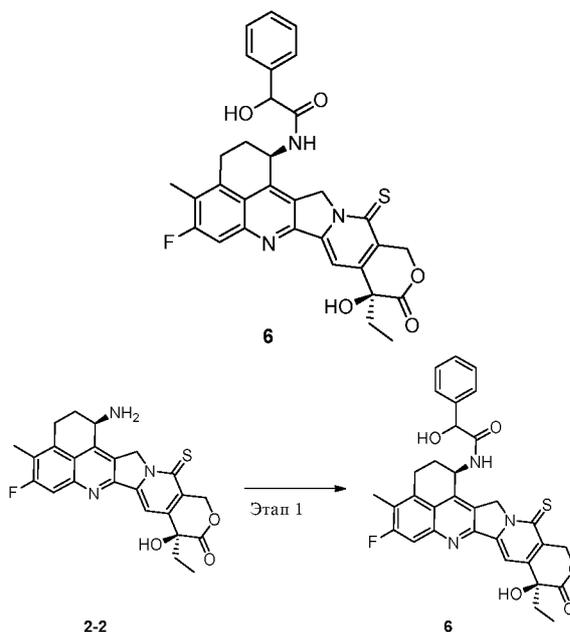
Стадия 1

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-1** (20 мг, 0,04 ммоль) и 2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (13 мг, 0,09 ммоль), после чего добавляли *N,N*-диметилформамид (2 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (21 мкл, 0,12 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафтор- фосфат (23 мг, 0,06 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (50 мл). Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом (V_{дихлорметан} : V_{метанол} = 10:1, 15 мл × 4). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **5** (5 мг) с выходом 19 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₃₂H₂₉FN₃O₅S [M+H]⁺ составляет 586, найденное значение составляет 586.

Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,76–8,70 (м., 1H), 7,88–7,82 (м., 1H), 7,803 (с., 0,5H), 7,800 (с., 0,5H), 7,56 (д., J = 7,2 Гц, 1H), 7,46 (д., J = 6,8 Гц, 1H), 7,35–7,31 (м., 2H), 7,29–7,26 (м., 1H), 6,72 (с., 1H), 6,33–6,18 (м., 1H), 5,93 (д., J = 16,8 Гц, 0,5H), 5,92 (д., J = 16,4 Гц, 0,5H), 5,56–5,47 (м., 4H), 5,17–5,02 (м., 1H), 3,17–3,13 (м., 2H), 2,41 (с., 3H), 2,17–2,10 (м., 2H), 1,94–1,87 (м., 2H), 0,87 (т., J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 6



Стадия 1

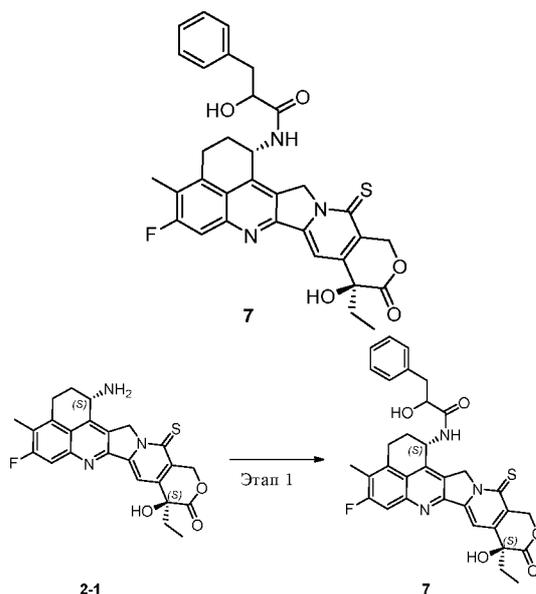
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-2** (60 мг, 0,13 ммоль) и 2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (40 мг, 0,27 ммоль), после чего добавляли *N,N*-диметилформамид (2 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (52 мкл, 0,40 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафтор- фосфат (76 мг, 0,20 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл × 1). Органическую фазу промывали рассолом

(25 мл × 4) и высушивали над безводным натрия сульфатом. Высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **6** (65 мг) с выходом 83 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₃₂H₂₉FN₃O₅S [M+H]⁺ составляет 586, найденное значение составляет 586.

Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,80–8,70 (м., 1H), 7,87–7,81 (м., 1H), 7,81 (с., 0,5H), 7,80 (с., 0,5H), 7,57 (д., *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,46 (д., *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,37–7,30 (м., 2H), 7,30–7,23 (м., 1H), 6,71 (с., 1H), 6,35–6,17 (м., 1H), 5,95 (д., *J* = 16,4 Гц, 0,5H), 5,93 (д., *J* = 16,4 Гц, 0,5H), 5,65–5,35 (м., 4H), 5,15–5,02 (м., 1H), 3,22–3,06 (м., 2H), 2,39 (с., 3H), 2,19–2,05 (м., 2H), 1,96–1,85 (м., 2H), 0,87 (т., *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 7



15 Стадия 1

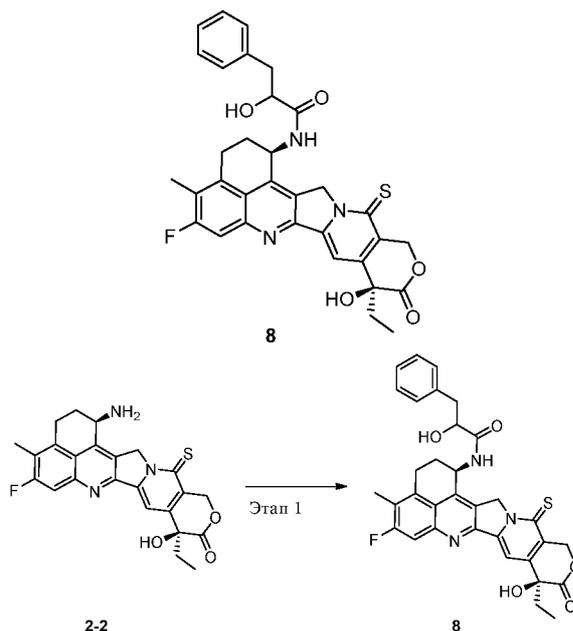
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-1** (20 мг, 0,04 ммоль) и 2-гидрокси-3-фенилуксусную кислоту (15 мг, 0,09 ммоль), после чего добавляли *N,N*-диметилформамид (2 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (21 мкл, 0,12 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафтор-фосфат (23 мг, 0,06 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (50 мл). Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом (V_{дихлорметан} : V_{метанол} = 10:1, 15 мл × 4). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **7** (15 мг) с выходом 56 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₃₃H₃₁FN₃O₅S [M+H]⁺ составляет 600, найденное значение составляет 600.

Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,57 (д., *J* = 8,8 Гц, 0,5H), 8,39 (д., *J* = 8,8 Гц, 0,5H), 7,85–7,82 (м., 1H), 7,80 (д., *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30–7,28 (м., 1H), 7,25–7,22 (м., 1H), 7,20–7,15 (м., 3H), 7,13–7,07 (м., 1H), 6,72 (д., *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,94–5,89 (м., 1H), 5,56–5,51 (м., 2H), 5,43–5,38 (м., 2H), 4,36–4,31 (м., 0,5H), 4,24–4,19 (м., 0,5H), 3,18–3,05 (м.,

4H), 2,40 (с., 3H), 2,17–2,12 (м., 2H), 1,93–1,87 (м., 2H), 0,88–0,85 (м., 3H).

Пример 8



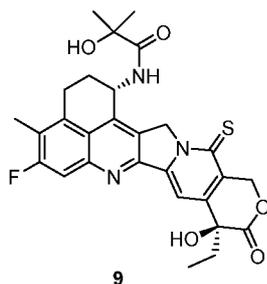
5 Стадия 1

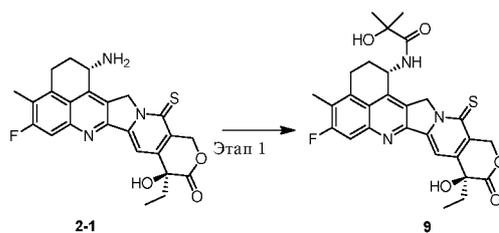
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-2** (65 мг, 0,14 ммоль) и 2-гидрокси-3-фенилуксусную кислоту (48 мг, 0,29 ммоль), после чего добавляли безводный дихлорметан (2 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (55 мг, 0,43 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафтор- фосфат (84 мг, 0,22 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом ($V_{\text{дихлорметан}} : V_{\text{метанол}} = 10:1$, 150 мл \times 1). Органическую фазу промывали рассолом (25 мл \times 2) и высушивали над безводным натрия сульфатом. Высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **8** (55 мг) с выходом 64 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₃₃H₃₁FN₃O₅S [M+H]⁺ составляет 600, найденное значение составляет 600.

Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,60 (д., $J = 9,2$ Гц, 0,5H), 8,39 (д., $J = 8,8$ Гц, 0,5H), 7,85–7,76 (м., 2H), 7,34–7,07 (м., 6H), 6,71 (с., 0,5H), 6,70 (с., 0,5H), 5,98–5,87 (м., 1H), 5,75–5,50 (м., 3H), 5,42–5,38 (м., 1H), 4,40–4,30 (м., 0,5H), 4,26–4,15 (м., 0,5H), 3,21–3,04 (м., 4H), 2,38 (с., 3H), 2,20–2,00 (м., 2H), 1,96–1,82 (м., 2H), 0,91–0,81 (м., 3H).

Пример 9





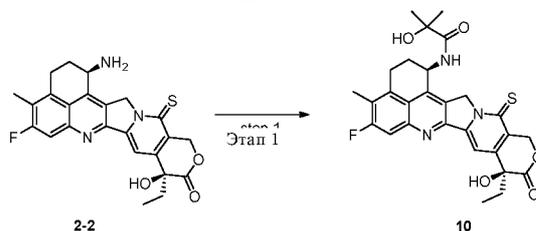
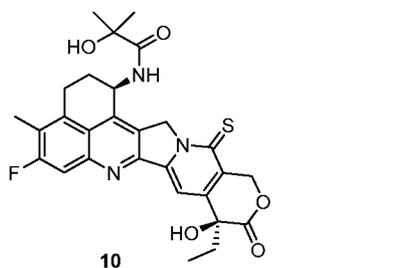
Стадия 1

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-1** (40 мг, 0,09 ммоль) и 2-гидроксиизомасляную кислоту (14 мг, 0,13 ммоль), после чего добавляли безводный дихлорметан (5 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (29 мг, 0,22 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафтор- фосфат (51 мг, 0,13 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Для прекращения реакции в смесь добавляли H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 5). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **9** (10 мг) с выходом 21 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₂₈H₂₉FN₃O₅S [M+H]⁺ составляет 538, найденное значение составляет 538.

Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,45 (д., *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,82 (д., *J* = 11,2 Гц, 1H), 7,79 (с., 1H), 6,71 (с., 1H), 5,90 (д., *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,62–5,50 (м., 4H), 5,36–5,28 (м., 1H), 3,32–3,20 (м., 1H), 3,18–3,04 (м., 1H), 2,39 (с., 3H), 2,24–2,13 (м., 2H), 1,93–1,79 (м., 2H), 1,53 (с., 3H), 1,37 (с., 3H), 0,90–0,81 (м., 3H).

Пример 10



Стадия 1

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-2** (50 мг, 0,11 ммоль) и 2-гидроксиизомасляную кислоту (17 мг, 0,17 ммоль), после чего добавляли безводный дихлорметан (5 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (36 мг, 0,28 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафтор- фосфат (63 мг, 0,17 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (15 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Объединенные органические фазы высушивали над

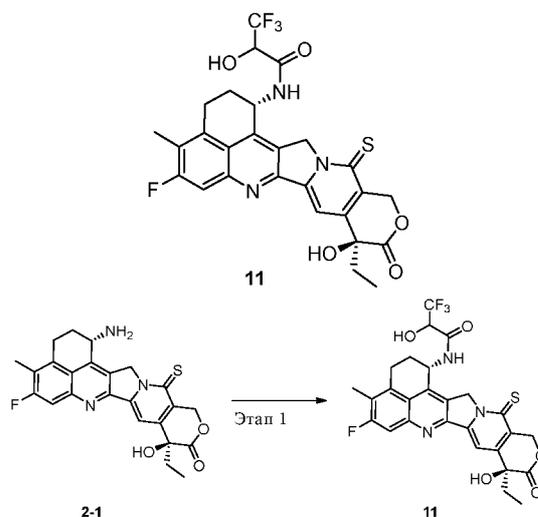
безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **10** (30 мг) с выходом 51 %.

5 МС-ИЭР: расчетное значение для $C_{28}H_{29}FN_3O_5S$ $[M+H]^+$ составляет 538, найденное значение составляет 538.

Спектр ЯМР 1H (400 мГц, ДМСО- d_6): δ 8,46 (д., $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,83–7,74 (м., 2H), 6,71 (с., 1H), 5,91 (д., $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,64–5,44 (м., 4H), 5,24 (д., $J = 20,0$ Гц, 1H), 3,29–3,18 (м., 1H), 3,17–3,08 (м., 1H), 2,37 (с., 3H), 2,22–2,09 (м., 2H), 1,96–1,85 (м., 2H), 1,55 (с., 3H), 1,37 (с., 3H), 0,87 (т., $J = 7,2$ Гц, 3H).

10

Пример 11



Стадия 1

15 В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-1** (20 мг, 0,04 ммоль) и 3,3,3-трифтор-2-метилпропановую кислоту (13 мг, 0,09 ммоль), после чего добавляли безводный *N,N*-диметилформамид (2 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (21 мкл, 0,12 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуридийгексафторфосфат (23 мг, 0,06 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при

20 комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли H_2O (30 мл). Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом ($V_{\text{дихлорметан}} : V_{\text{метанол}} = 10:1$, 15 мл \times 4). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединения **11-1**

25 **1** (2 мг) и **11-2** (5 мг) с выходом 27 %.

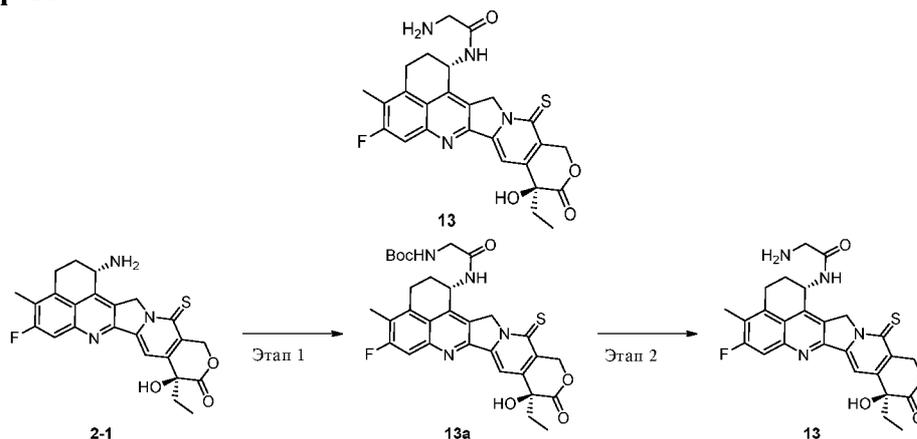
11-1 (низкая полярность):

МС-ИЭР: расчетное значение для $C_{27}H_{24}F_4N_3O_5S$ $[M+H]^+$ составляет 578, найденное значение составляет 578.

11-2 (высокая полярность):

30 МС-ИЭР: расчетное значение для $C_{27}H_{24}F_4N_3O_5S$ $[M+H]^+$ составляет 578, найденное значение составляет 578.

Пример 13



Стадия 1

5 В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-1** (20 мг, 0,04 ммоль) и *N*-трет-бутоксикарбонилглицин (16 мг, 0,09 ммоль), после чего добавляли безводный *N,N*-диметилформаид (2 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (21 мкл, 0,12 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафторфосфат (23 мг, 0,06 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной

10 температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (40 мл). Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом ($V_{\text{дихлорметан}} : V_{\text{метанол}} = 10:1$, 15 мл \times 4). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **13a**

15 (15 мг) с выходом 56 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₃₁H₃₄FN₄O₆S [M+H]⁺ составляет 609, найденное значение составляет 609.

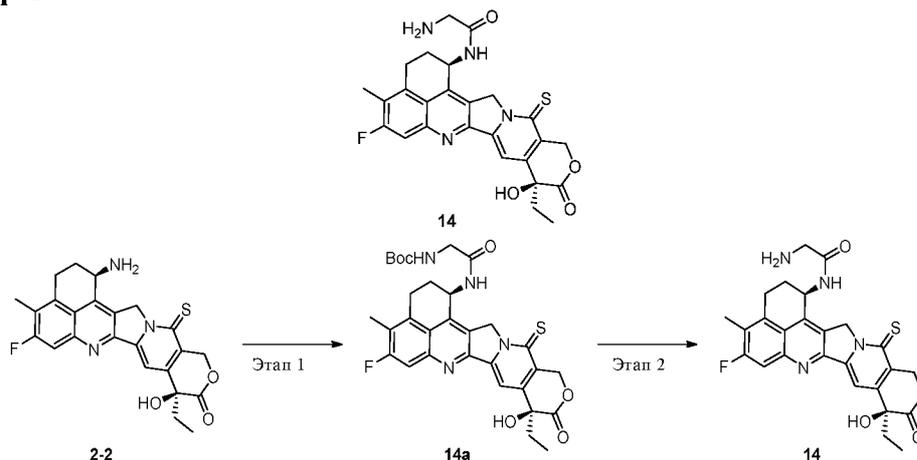
Стадия 2

20 В раствор соединения **13a** (15 мг, 0,02 ммоль) в этилацетате (2 мл) в круглодонной колбе вместимостью 25 мл по каплям добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (4,0 М, 2 мл), после чего перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 7 ч. Добавляли еще порцию раствора хлороводорода в 1,4-диоксане (4,0 М, 1 мл) и перемешивали смесь еще в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно добавляли

25 в холодный насыщенный водный раствор натрия бикарбоната (50 мл) до прекращения выделения пузырьков. Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом ($V_{\text{дихлорметан}} : V_{\text{метанол}} = 10:1$, 30 мл \times 6). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая соединение **13** (2 мг) с выходом 15 %.

30 МС-ИЭР: расчетное значение для C₂₆H₂₆FN₄O₄S [M+H]⁺ составляет 509, найденное значение составляет 509.

Пример 14



Стадия 1

5 В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-2** (100 мг, 0,22 ммоль) и *N*-*трет*-бутоксикарбонилглицин (77 мг, 0,44 ммоль), после чего добавляли безводный дихлорметан (4 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (85 мг, 0,66 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафтор-фосфат (100 мг, 0,26 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной

10 температуре в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом ($V_{\text{дихлорметан}} : V_{\text{метанол}} = 10:1$, 150 мл \times 1). Органическую фазу промывали рассолом (25 мл \times 2) и высушивали над безводным натрия сульфатом. Высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта **14a** (140 мг).

15 МС-ИЭР: расчетное значение для C₃₁H₃₄FN₄O₆S [M+H]⁺ составляет 609, найденное значение составляет 609.

Стадия 2

В раствор соединения **14a** (125 мг) в этилацетате (4 мл) по каплям добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (4,0 М, 4 мл), после чего перемешивали

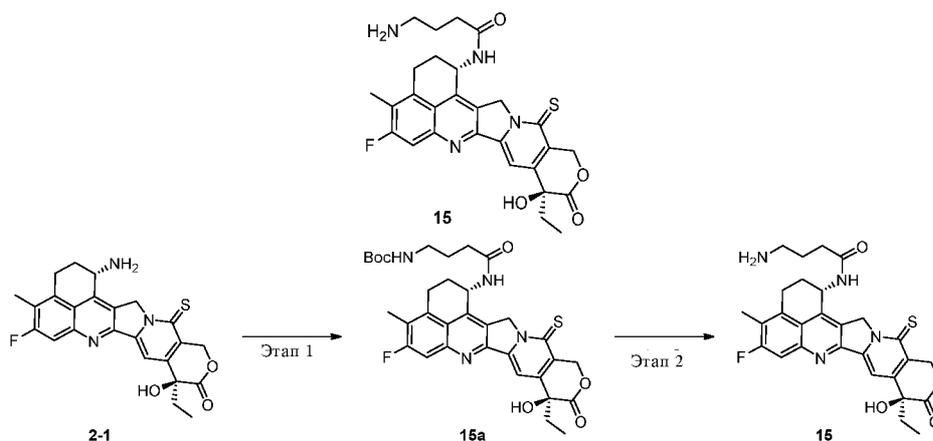
20 полученную смесь при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь медленно добавляли в холодный насыщенный водный раствор натрия бикарбоната до установления значения pH 8–9. Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом ($V_{\text{дихлорметан}} : V_{\text{метанол}} = 10:1$, 200 мл \times 3). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали.

25 Фильтрат концентрировали, а остаток растирали в ацетонитриле (2 мл), получая соединение **14** (60 мг) с выходом 54 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₂₆H₂₆FN₄O₄S [M+H]⁺ составляет 509, найденное значение составляет 509.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,60 (уш. с., 1H), 7,82 (д., $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,79 (с., 1H), 6,71 (уш. с., 1H), 5,90 (д., $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,66–5,58 (м., 1H), 5,56–5,45 (м., 2H), 5,41–5,37 (м., 1H), 3,30–3,10 (м., 4H), 2,38 (с., 3H), 2,24–2,14 (м., 2H), 1,96–1,82 (м., 2H), 0,86 (т., $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 15



5 Стадия 1

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-1** (30 мг, 0,07 ммоль) и *N*-*трет*-бутоксикарбонил-ГАМК-ОН (28 мг, 0,14 ммоль), после чего добавляли безводный *N,N*-диметилформаид (3 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (37 мкл, 0,21 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафторфосфат (40 мг, 0,11 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (50 мл). Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом (V_{дихлорметан} : V_{метанол} = 10:1, 15 мл × 4). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом. Высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **15a** (17 мг) с выходом 40 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₃₃H₃₈FN₄O₆S [M+H]⁺ составляет 637, найденное значение составляет 637.

20 Стадия 2

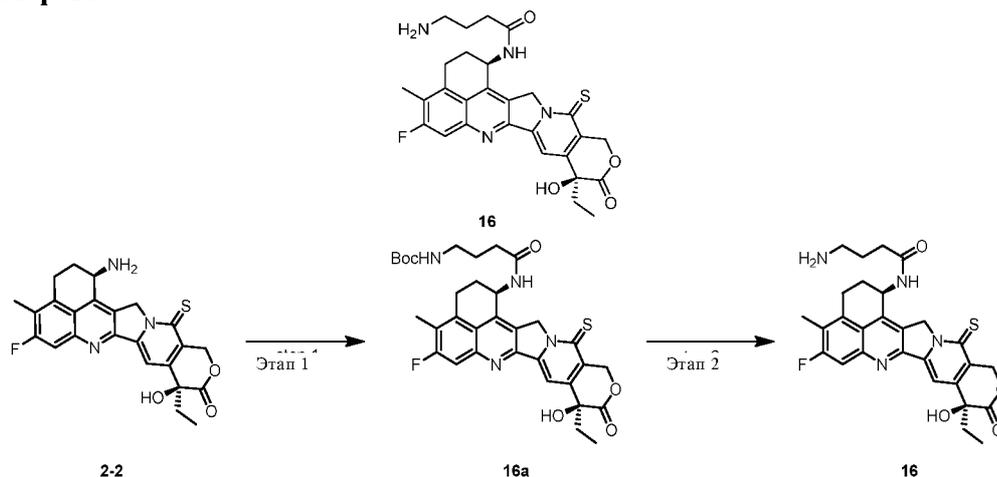
В раствор соединения **15a** (17 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в круглодонной колбе вместимостью 25 мл по каплям добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4,0 М, 4 мл), после чего перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно добавляли в холодный насыщенный водный раствор натрия бикарбоната (60 мл) до прекращения выделения пузырьков. Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом (V_{дихлорметан} : V_{метанол} = 10:1, 30 мл × 6). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая соединение **15** (3 мг) с выходом 21 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₂₈H₃₀FN₄O₄S [M+H]⁺ составляет 537, найденное значение составляет 537.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,67 (д., *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,37 (с., 1H), 7,85 (д., *J* = 10,8 Гц, 1H), 7,80 (с., 1H), 6,73 (уш. с., 1H), 5,91 (д., *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,64–5,59 (м., 1H), 5,53–5,45 (м., 3H), 3,25–3,10 (м., 2H), 2,79–2,75 (м., 2H), 2,41 (с., 3H), 2,35–2,32 (м., 2H), 2,24–2,11 (м., 2H), 1,92–1,80 (м., 4H), 0,85 (т., *J* = 7,2 Гц, 3H).

35

Пример 16



Стадия 1

5 В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-2** (100 мг, 0,22 ммоль) и *N*-трет-бутоксикарбонил-ГАМК-ОН (90 мг, 0,44 ммоль), после чего добавляли безводный дихлорметан (5 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (86 мг, 0,66 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафтор-фосфат (121 мг, 0,32 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (30 мл). Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом ($V_{\text{дихлорметан}} : V_{\text{метанол}} = 10:1$, 50 мл × 4). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом. Высушенный раствор фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (метанол: дихлорметан = 0–100 %), получая соединение **16a** (106 мг) с выходом 75 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₃₃H₃₈FN₄O₆S [M+H]⁺ составляет 637, найденное значение составляет 637.

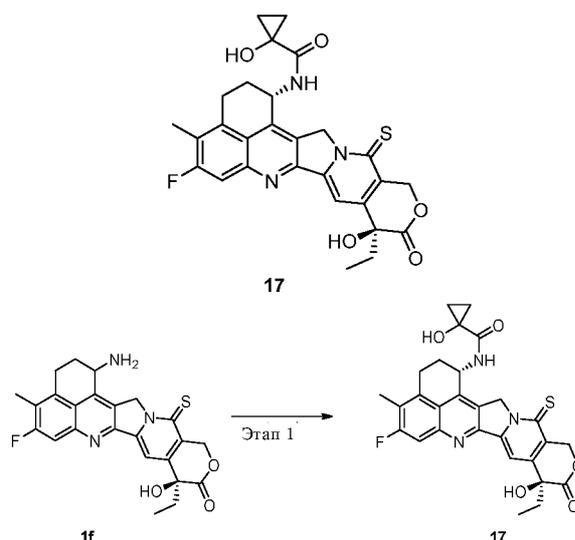
Стадия 2

20 В раствор соединения **16a** (106 мг, 0,17 ммоль) в этилацетате (5 мл) в круглодонной колбе вместимостью 25 мл по каплям добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (4,0 М, 5 мл), после чего перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь медленно добавляли в холодный насыщенный водный раствор натрия бикарбоната. Водную фазу экстрагировали смесью дихлорметана с метанолом ($V_{\text{дихлорметан}} : V_{\text{метанол}} = 10:1$, 50 мл × 4). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом, а высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая соединение **16** (4 мг) с выходом 4 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₂₈H₃₀FN₄O₄S [M+H]⁺ составляет 537, найденное значение составляет 537.

30 Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,73 (д., *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,39 (уш. с., 1H), 7,83 (д., *J* = 10,8 Гц, 1H), 7,80 (с., 1H), 5,91 (д., *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,64–5,56 (м., 1H), 5,55–5,34 (м., 3H), 3,19–3,10 (м., 2H), 2,80 (т., *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,39 (с., 3H), 2,35 (т., *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,25–2,05 (м., 2H), 2,04–1,93 (м., 1H), 1,94–1,80 (м., 3H), 0,86 (т., *J* = 7,2 Гц, 3H).

35 Пример 17



Стадия 1

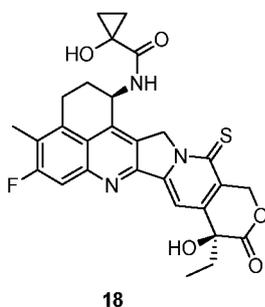
5 В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **1f** (100 мг, 0,22 ммоль) и 1-гидрокси-1-циклопропанкарбоновую кислоту (45 мг, 0,44 ммоль), после чего добавляли безводный дихлорметан (3 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (85 мг, 0,66 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафторфосфат (108 мг, 0,29 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (15 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (150 мл × 1). Органическую фазу промывали рассолом (15 мл × 2) и высушивали над безводным натрия сульфатом. Высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая соединение **17** (12 мг) с выходом 10 %.

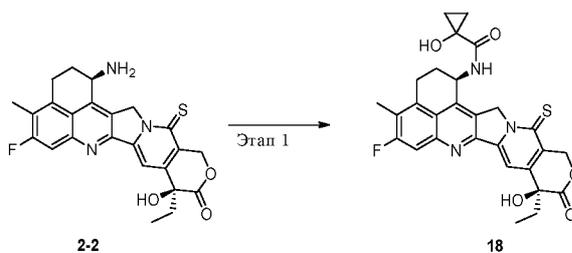
15 МС-ИЭР: расчетное значение для C₂₈H₂₇FN₃O₅S [M+H]⁺ составляет 536, найденное значение составляет 536.

Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,62 (д., *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,84–7,79 (м., 1H), 7,79 (с., 1H), 6,70 (с., 1H), 6,27 (с., 1H), 5,91 (д., *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,66–5,57 (м., 1H), 5,56–5,46 (м., 2H), 5,35–5,24 (м., 1H), 3,32–3,21 (м., 1H), 3,20–3,05 (м., 1H), 2,39 (с., 3H), 2,35–2,15 (м., 2H), 1,38–1,15 (м., 2H), 1,04 – 0,90 (м., 2H), 0,85 (т., *J* = 7,2 Гц, 3H).

20

Пример 18





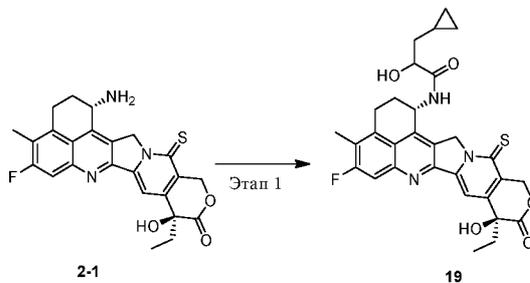
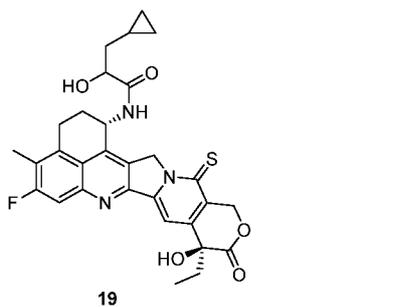
Стадия 1

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-2** (70 мг, 0,16 ммоль) и 1-гидрокси-1-циклопропанкарбоновую кислоту (33 мг, 0,32 ммоль), после чего добавляли безводный *N,N*-диметилформамид (2 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (60 мг, 0,47 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафторфосфат (91 мг, 0,24 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (15 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл × 1). Органическую фазу промывали рассолом (25 мл × 5) и высушивали над безводным натрия сульфатом. Высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **18** (28 мг) с выходом 34 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₂₈H₂₇FN₃O₅S [M+H]⁺ составляет 536, найденное значение составляет 536.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,65 (д., *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,81 (д., *J* = 11,2 Гц, 1H), 7,79 (с., 1H), 6,70 (с., 1H), 6,29 (с., 1H), 5,92 (д., *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,66–5,58 (м., 1H), 5,56–5,46 (м., 2H), 5,92 (д., *J* = 20,0 Гц, 1H), 3,32–3,20 (м., 1H), 3,20–3,05 (м., 1H), 2,39 (с., 3H), 1,95–1,84 (м., 2H), 1,38–1,16 (м., 2H), 1,05–0,90 (м., 2H), 0,86 (т., *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 19



Стадия 1

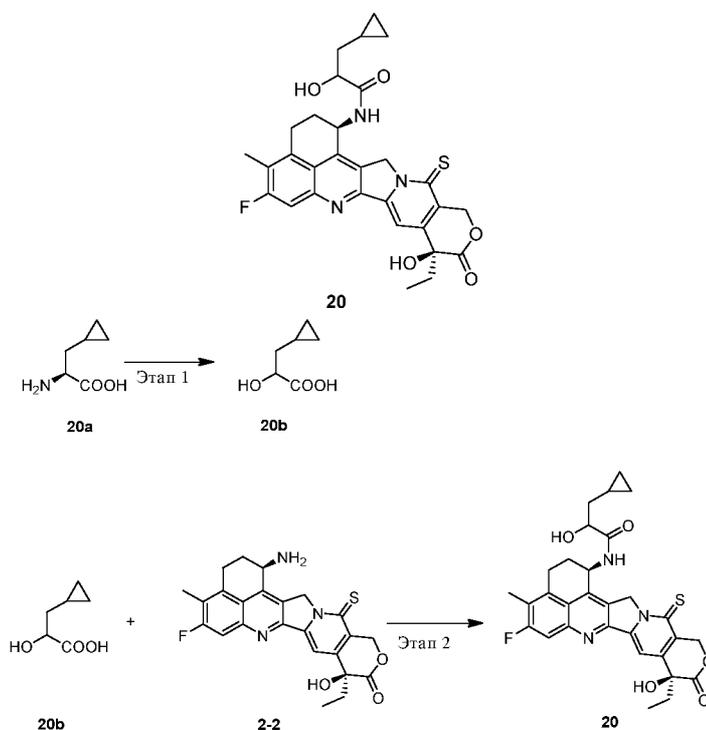
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **2-1** (30 мг, 0,07 ммоль) и 3-циклопропил-2-гидроксипропановую кислоту (22 мг, 0,17 ммоль), после

чего добавляли безводный *N,N*-диметилформамид (3 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (23 мг, 0,18 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафторфосфат (42 мг, 0,11 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **19** (6 мг) с выходом 16 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для $C_{30}H_{31}FN_3O_5S$ $[M+H]^+$ составляет 564, найденное значение составляет 564.

Спектр ЯМР 1H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,50 (д., $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,81 (д., $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,79 (с., 1H), 6,71 (с., 1H), 5,90 (д., $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,63–5,55 (м., 1H), 5,62–5,46 (м., 3H), 5,35 (д., $J = 20,0$ Гц, 1H), 4,27–4,05 (м., 1H), 3,29–3,20 (м., 1H), 3,19–3,05 (м., 1H), 2,40 (с., 3H), 2,29–2,08 (м., 2H), 1,74–1,63 (м., 2H), 1,72–1,62 (м., 1H), 1,62–1,49 (м., 1H), 0,97–0,89 (м., 1H), 0,85 (т., $J = 7,4$ Гц, 3H), 0,50–0,28 (м., 2H), 0,20–0,02 (м., 2H).

15 Пример 20



Стадия 1

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединение **20a** (500 мг, 3,87 ммоль), H_2O (4 мл) и уксусную кислоту (930 мг, 15,48 ммоль), реакционную смесь охлаждали до температуры 0–5 °С с последующим добавлением раствора $NaNO_2$ в воде (2 мл, 7,7 ммоль/мл), после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 3 ч. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 5). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрием сульфатом. Высушенный раствор фильтровали, а полученный фильтрат концентрировали с получением сырого продукта **20b** (200 мг).

Стадия 2

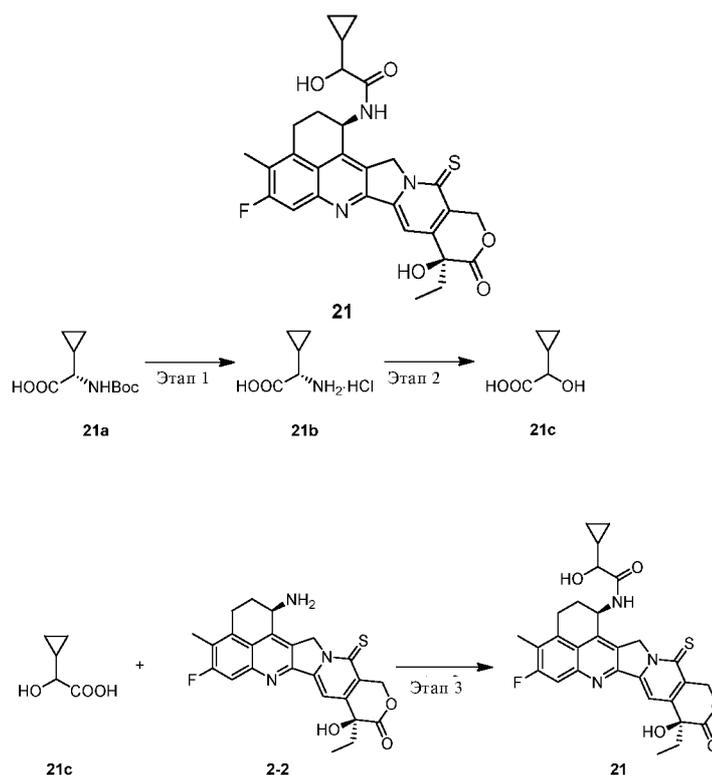
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединения **2-2** (30 мг, 0,07 ммоль) и **20b** (90 мг, 0,69 ммоль), после чего добавляли безводный дихлорметан

(5 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (15,2 мг, 0,28 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафторфосфат (34 мг, 0,09 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом. Высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **20** (5 мг) с выходом 13 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₃₀H₃₁FN₃O₅S [M+H]⁺ составляет 564, найденное значение составляет 564.

Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,51 (д., *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,78–7,65 (м., 2H), 6,69 (с., 1H), 5,86 (д., *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,66 (д., *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,60–5,34 (м., 3H), 5,20 (д., *J* = 20,0 Гц, 1H), 4,10–3,91 (м., 1H), 3,25–3,13 (м., 1H), 3,13–2,99 (м., 1H), 2,31 (с., 3H), 2,12 (кв., *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,99–1,75 (м., 3H), 1,63–1,42 (м., 1H), 0,95–0,86 (м., 1H), 0,83 (т., *J* = 7,3 Гц, 3H), 0,50–0,26 (м., 2H), 0,19–0,07 (м., 2H).

Пример 21



В раствор соединения **21a** (800 мг, 3,72 ммоль) в этилацетате (4 мл) в круглодонной колбе вместимостью 25 мл по каплям добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (4,0 М, 7,4 мл), после чего перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали. Остаток на фильтре промывали этилацетатом (5 мл). Собранное твердое вещество высушивали, получая соединение **21b** (570 мг) с выходом 99 %.

Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 13,63 (уш. с., 1H), 8,52 (с., 3H), 3,22 (д., *J* =

8,8 Гц, 1H), 1,16–1,02 (м., 1H), 0,68–0,50 (м., 4H).

Стадия 2

Соединение **21b** (330 мг, 2,20 ммоль) растворяли в серной кислоте (2,0 н., 4,4 мл), реакционную смесь охлаждали до температуры 0–5 °С последующим добавлением раствора NaNO₂ в воде (5 мл, 4,4 ммоль/мл), после добавления полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение ночи. В реакционную смесь добавляли натрия хлорид до насыщения раствора. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрием сульфатом. Высушенный раствор фильтровали, а полученный фильтрат концентрировали с получением сырого продукта **21c** (150 мг).

Стадия 3

В круглодонную колбу вместимостью 25 мл добавляли соединения **2-2** (100 мг, 0,22 ммоль) и **21c** (130 мг), после чего добавляли безводный дихлорметан (5 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (113 мг, 0,88 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурунийгексафторфосфат (125 мг, 0,33 ммоль), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли смесь дихлорметана с метанолом ($V_{\text{дихлорметан}} : V_{\text{метанол}} = 10:1$, 200 мл), органическую фазу промывали HCl_(водн.) (1,0 н., 20 мл × 1), рассолом (25 мл × 2) и высушивали над безводным натрием сульфатом. Высушенный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ТСХ (метанол: дихлорметан), получая соединение **21** (5 мг) с выходом 4 %.

МС-ИЭР: расчетное значение для C₂₉H₂₉FN₃O₅S [M+H]⁺ составляет 550, найденное значение составляет 550.

Спектр ЯМР ¹H (400 мГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,75 (д., *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,85 (д., *J* = 10,4 Гц, 1H), 7,80 (с., 1H), 6,69 (с., 1H), 5,92 (д., *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,64–5,56 (м., 1H), 5,56–5,46 (м., 2H), 5,43–5,34 (м., 1H), 4,66–4,60 (м., 1H), 3,48–3,30 (м., 1H), 3,22–3,12 (м., 1H), 2,41 (с., 3H), 2,26–2,10 (м., 2H), 1,94–1,82 (м., 2H), 1,11–1,05 (м., 1H), 0,90–0,72 (м., 7H).

Определение биологической активности

Исследование ингибирования пролиферации клеток

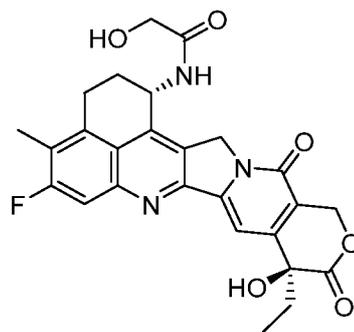
Клетки линии KPL-4 в логарифмической фазе роста собирали и повторно суспендировали свежей полной средой для культивирования клеток RPMI1640, доводя их удельное содержание до 2×10⁴ клеток/мл после подсчета клеток. Клетки инокулировали в 96-луночные планшеты для культивирования клеток в объеме 100 мкл/лунка и помещали на ночь в CO₂-инкубатор (37 °С, 5 % CO₂). На следующий день извлекали один из планшетов с клеточной культурой, уравнивали при комнатной температуре и добавляли в лунки планшета по 100 мкл предварительно уравновешенного при комнатной температуре и равномерно перемешиваемого реактива CellTiter-Glo (Promega, США). Выдерживали планшет в темноте в течение 30 мин, а затем с помощью считывателя микропланшетов определяли величину люминесценции (обозначена величиной G₀). Извлекали остальные планшеты с клеточной культурой и добавляли в соответствующие лунки исследуемые соединения в различных концентрациях или ДМСО (конечная концентрация 0,5 %). После инкубации в течение 72 ч в CO₂-инкубаторе планшеты с клеточной культурой уравнивали при комнатной

температуре и проверяли клетки на жизнеспособность с помощью реактива CellTiter-Glo, как описано выше (обозначена величиной G₃).

5 Скорость пролиферации клеток рассчитывали по следующей формуле: Скорость пролиферации клеток (%) = (среднее значение G₃ соединения - среднее значение G₀) / (среднее значение G₃ ДМСО - среднее значение G₀) × 100. С помощью ПО GraphPad Prism строили кривые ингибирования и получали значения величины GI₅₀ (показаны в приведенной ниже таблице).

Пример	GI ₅₀ (нМ)
Пример 1: 1-1	13,9
Пример 1: 1-2	10,3
Пример 2: 2-1	< 1,52
Пример 2: 2-2	2,47
Пример 3	2,59
Пример 4	1,55
Пример 5	1,79
Пример 6	5,31
Пример 7	5,76
Пример 8	4,95
Пример 9	12,1
Пример 10	3,54
Пример 11: 11-1	17,3
Пример 11: 11-2	23,5
Пример 12: 12-1	5,8
Пример 12: 12-2	6,4
Пример 13	7,54
Пример 14	6,14
Пример 17	1,83
Пример 18	3,89
Пример 19	2,9
Пример 20	4,79
Пример 21	34,7
DXd	72

10
15 Результаты свидетельствуют о том, что соединения, являющиеся предметами настоящего изобретения, продемонстрировали высокую ингибирующую активность в отношении пролиферации опухолевых клеток – более высокую, чем активность DXd (производного экзатекана, структура которого показана ниже). Поскольку соединения, являющиеся предметами настоящего изобретения, обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении пролиферации опухолевых клеток, их можно использовать в качестве онкологических препаратов или в качестве токсинов для приготовления конъюгатов антител с лекарственными средствами для лечения опухолей.

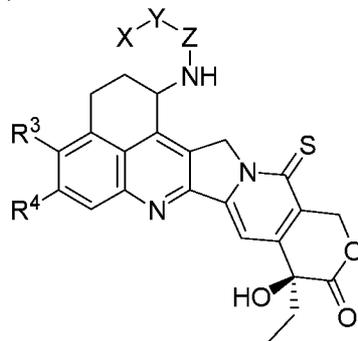


DXd
(производного экзатекана)

5 Все документы, упоминаемые в настоящем изобретении, включены в настоящую заявку посредством ссылок таким образом, как если бы каждый документ в отдельности был включен посредством ссылки. Кроме того, следует понимать, что после ознакомления с приведенным выше описанием настоящего изобретения специалисты в данной области знаний могут вносить различные изменения или модификации в настоящее изобретение, и подобные аналогичные варианты также подпадают под объем, определенный прилагаемой формулой изобретения, описанного в настоящей заявке.

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат:



I

X выбирают из группы, состоящей из H, OH, NH₂ и NHR⁰;

Y выбирают из группы, состоящей из (CR¹R²)_n;

Z выбирают из группы, состоящей из химической связи, C(O), C(S), C(NH), S(O)₂ и S(O);

R⁰ выбирают из группы, состоящей из алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-C₈, дейтерированного алкила C₁-C₈, алкокси C₁-C₈, гидроксильного алкила C₁-C₈, циклоалкила C₃-C₈ и 3-12-членного гетероцикла;

R¹ и R² независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-C₈, дейтерированного алкила C₁-C₈, алкокси C₁-C₈, гидроксила, амино-, циано-, нитрогрупп, гидроксильного алкила C₁-C₈, циклоалкила C₃-C₈ и 3-12-членного гетероцикла;

или R¹ и R², вместе с присоединенными к ним атомами углерода, образуют циклоалкил C₃-C₈ или 3-12-членный гетероцикл;

R³ и R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-C₈ и дейтерированного алкила C₁-C₈;

или R³ и R⁴, вместе с присоединенными к ним атомами углерода, образуют структуру, выбранную из следующей группы: насыщенное или ненасыщенное 5-12-членное карбоциклическое кольцо, насыщенный или ненасыщенный 5-12-членный гетероцикл;

n выбирают из 0, 1, 2 или 3;

и, если n равно 2 или 3, то все фрагменты CR¹R² могут быть одинаковыми или разными;

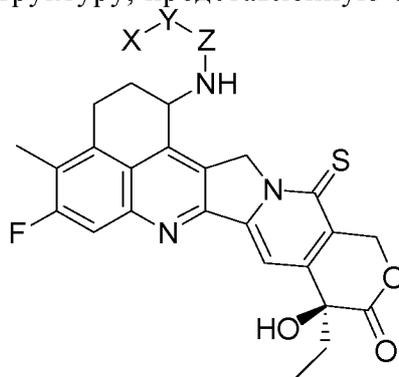
если не указано иное, то описанные в настоящем изобретении группы могут быть заменены заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, амино-, циано-, нитрогрупп, алкиламина C₁-C₆, алкила C₁-C₆, алкенила C₂-C₆, алкинила C₂-C₆, алкокси C₁-C₆, галогенизированного алкила C₁-C₆, галогенизированного алкенила C₂-C₆, галогенизированного алкинила C₂-C₆, галогенизированного алкокси C₁-C₆, аллила, бензила, арила C₆-C₁₂, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкоксикарбонила, феноксикарбонила, C₂-C₆-алкинилкарбонила, C₂-C₆-алкенилкарбонила, C₃-C₆-циклоалкилкарбонила, C₁-C₆-алкилсульфонила.

2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, в которых R³ выбирают из группы, состоящей из алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-

C₈ и дейтерированного алкила C₁-C₈.

3. Соединение по любому из пп. 1–2, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, в которых R⁴ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия и галогена.

4. Соединение по пп. 1–3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, где соединение имеет структуру, представленную следующей формулой:



5. Соединение по любому из пп. 1–4, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, в которых Z представляет собой химическую связь или C(O).

6. Соединение по любому из пп. 1–5, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, в которых X выбирают из группы, состоящей из H, OH и NH₂.

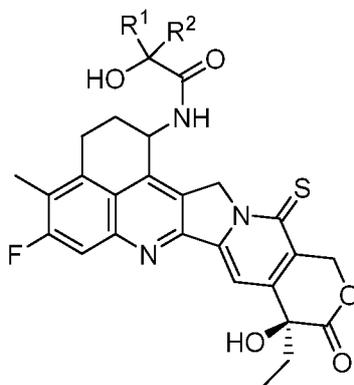
7. Соединение по любому из пп. 1–6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, в которых Y выбирают из группы, состоящей из (CR¹R²)_n;

при этом R¹ и R² независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, алкила C₁-C₈, галоалкила C₁-C₈, дейтерированного алкила C₁-C₈, гидроксиалкила C₁-C₈, циклоалкила C₃-C₆ или 3-6-членного гетероцикла; или R¹ и R², вместе с присоединенными к ним атомами углерода, образуют циклоалкил C₃-C₆ или 3-6-членный гетероцикл; и алкил C₁-C₈ необязательно может быть замещен заместителями, выбранными из группы, состоящей из арила C₆-C₁₀, 5-10-членного гетероарила, циклоалкила C₃-C₆ и 3-6-членного гетероцикла;

n выбирают из 0, 1, 2 или 3;

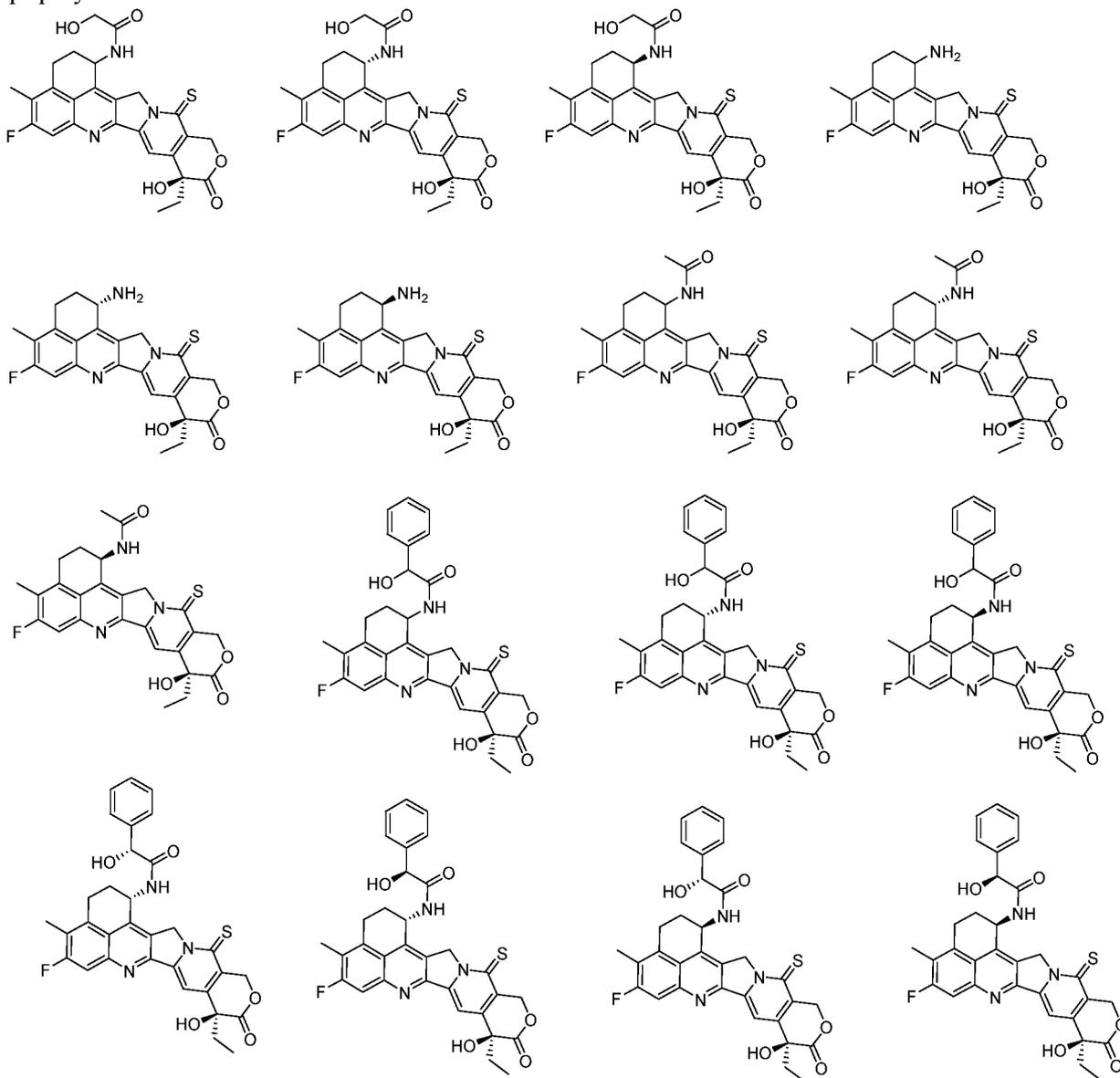
и, если n равно 2 или 3, то все фрагменты CR¹R² могут быть одинаковыми или разными.

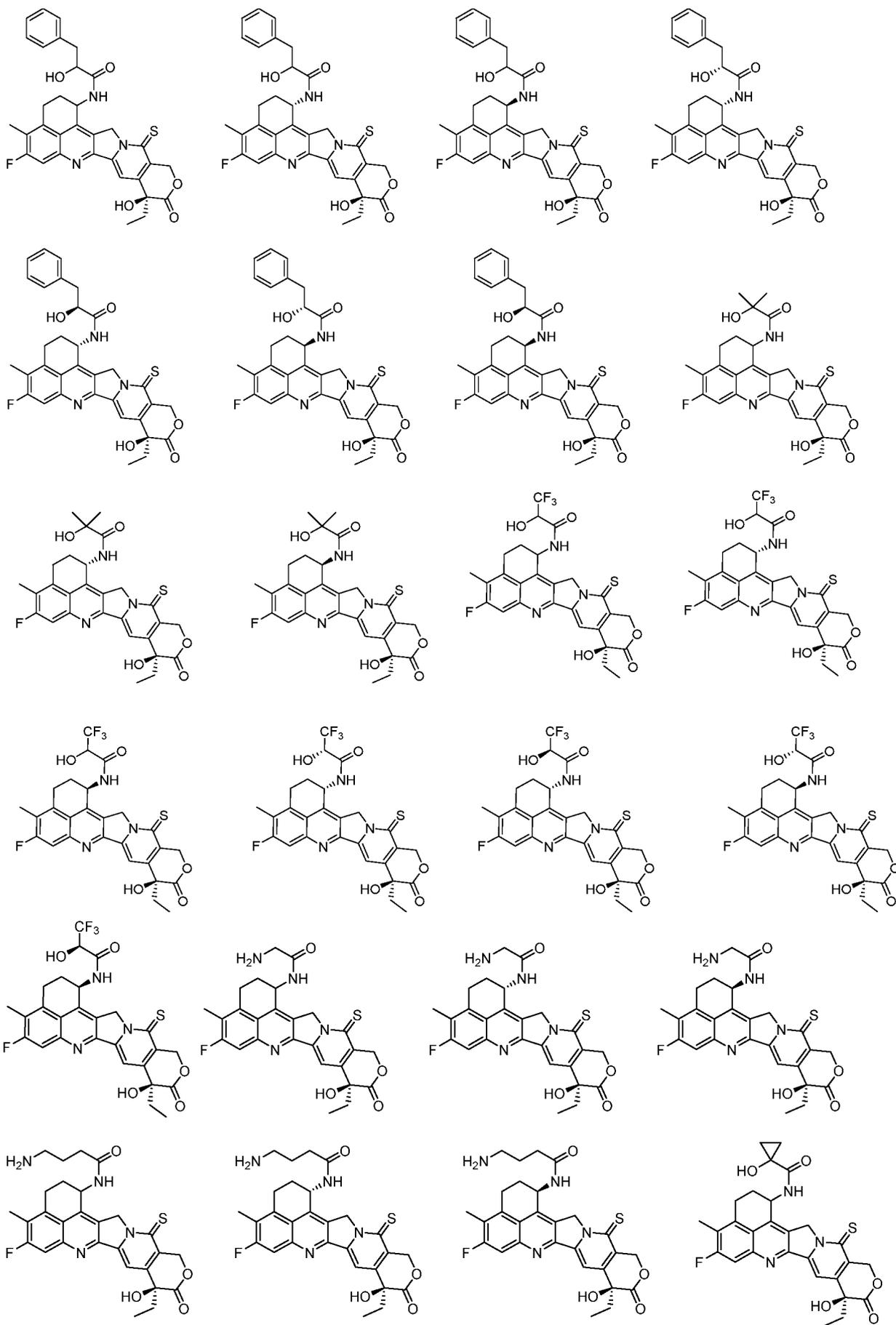
8. Соединение по любому из пп. 1–7, или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, где соединение имеет структуру, представленную следующей формулой:

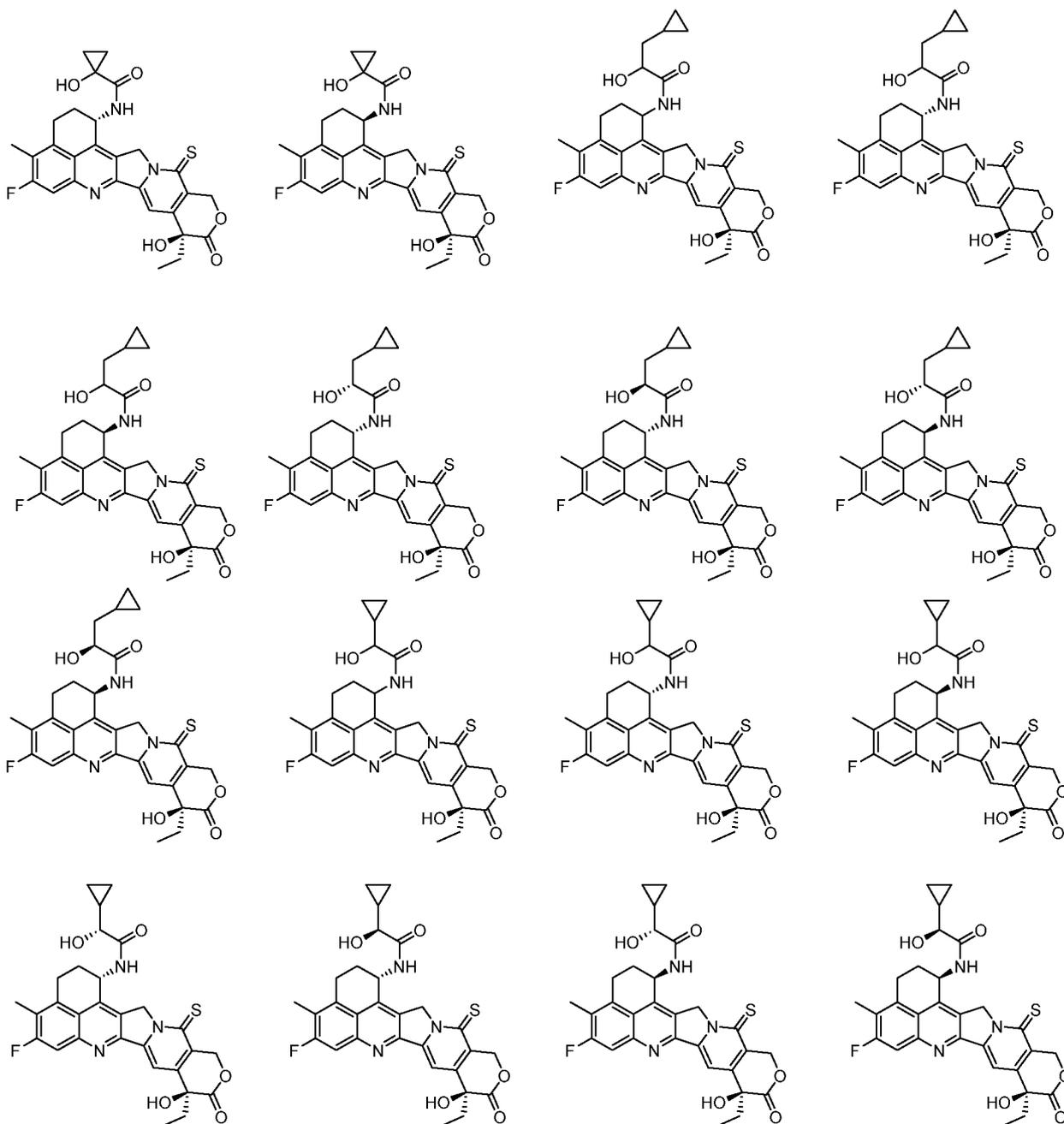


9. Соединение по любому из пп. 1–7, или его фармацевтически приемлемая соль,

или его гидрат, где соединение имеет структуру, представленную следующей формулой:







10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой I по любому из пп. 1–9, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, а также одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавителей или носителей.

11. Применение соединения с формулой I по любому из пп. 1–9, в приготовлении фармацевтической рецептуры для лечения заболеваний, обусловленных пролиферацией опухолевых клеток.

12. Применение соединения с формулой I по любому из пп. 1–9, в качестве токсина в конъюгате антитела с лекарственным средством при получении конъюгата антитела с лекарственным средством.